

ляющего большинства пациентов — у 49 (74,2%). Среди них антенатальная патология оказалась ведущей у 8 (16,3%) больных. Интранатальные повреждения ЦНС верифицированы у значительно большего числа пациентов по сравнению со статистическими показателями — у 20 (40,8%); сочетанная анте- и интранатальная патология подтверждена еще у 21 (42,9%) ребенка, метаболические нарушения — у 2 (3,03%) детей, поражение ЦНС при инфекционных заболеваниях нервной системы — у 3 (4,5%), пороки развития ЦНС — у 3 (4,5%), сочетанная перинатальная патология — у 9 (13,6%) исследуемых.

Лечение эпилепсии у детей с перинатальной патологией в анамнезе представляет достаточно сложную задачу и имеет свои особенности, требующие дальнейшего изучения. Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что монотерапия оказалась успешной только у 7 (10,6%) пациентов. В то же время у большинства пациентов (39 больных, 59,1%) с хорошим регрессом приступов и длительной медикаментозной ремиссией на начальном этапе отмечалась высокая резистентность к терапии. Снижение количества приступов и длительная ремиссия достигались на дуо- и поли-терапии. Наиболее эффективными антиэпилептическими

препаратами (АЭП) оказались вальпроаты в сочетании с топираматом. При применении карбамазепина и окскарбазепина у некоторых больных отмечалась их высокая эффективность, но наблюдались и явления аггравации приступов в виде псевдогенерализованных приступов и нарастания диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ. В группе сравнения монотерапия у большего числа пациентов способствовала контролю приступов. При необходимости дуотерапия в этой группе проводилась чаще, чем в группе исследования. Более двух АЭП назначались меньшему числу пациентов, практически все они имели симптоматические приступы.

Таким образом, существуют определенные анте- и интранатальные предикторы формирования эпилепсии у детей, сочетание которых приводит к развитию церебрально-васкулярных нарушений, в частности к гипоксии-ишемии. Особенностью так называемой перинатально обусловленной эпилепсии являются два возрастных периода дебюта — первые 2 года жизни и возраст 3–6 лет. Клиническая эволюция отражает формирование симптоматических, преимущественно фокальных вторично-генерализованных приступов, при которых монотерапия малоэффективна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чекалова С.А. Стратегия снижения неврологической заболеваемости у детей школьного возраста (клинико-нейрофизиологическое и медико-социальное исследование. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Н. Новгород, 2011;44 с.
2. Ратнер А.Ю. Родовые повреждения нервной системы. Казань, 1985;332 с.
3. Кораблев А.В., Грандильевская О.Л., Кораблева Н.Н. Факторный анализ риска неврологической инвалидности у детей с перинатальной патологией. Неврол вестн им. В.М. Бехтерева 2007;39(3):140–4.
4. Морозова Е.А., Зайкова Ф.М., Карпова Е.О. и др. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга: синдром дефицита внимания с гиперактивностью и эпилепсия у детей. Каз мед журн 2010;91(4):449–55.
5. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010;720 с.
6. Гуляева Н.В. Пластичность мозга и эпилептогенез. В кн.: Эпилептология в медицине XXI века. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Тейх. М., 2009;105–11.
7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Частота встречаемости различных форм идиопатической эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011;3(3):33–8.
8. Fejerman N., Caraballo R.H. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. J.L., UK, 2007;267 с.

Е.Д. Белоусова¹, Г.Н. Авакян²

¹Отдел психоневрологии и эпилептологии ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России, ²ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Эффективность и переносимость пролонгированного вальпроата натрия (Депакин® Хроносфера™) как препарата первого выбора в лечении эпилепсии у взрослых

Цель исследования — получение дополнительных российских данных об эффективности и переносимости препарата Депакин® Хроносфера™ в качестве первого средства монотерапии при лечении эпилепсии у взрослых.

Пациенты и методы. Проведено краткосрочное открытое проспективное исследование-наблюдение, которое было максимально приближено к обычной клинической практике. Продолжительность наблюдения за пациентами составляла 2 мес. В исследование было включено 494 пациента старше 18 лет (средний возраст — 30,2±14,1 года) с различными формами эпилепсий. Симптоматические фокальные эпилепсии отмечались в 52% случаев, предположительно симптоматические — в 16,8%, идиопатические генерализованные — в 29,8%, неуточненные — в 1,4%. Пациенты получали Депакин Хроносфера в средней суточной дозе 18,58±5,53 мг/кг. Продолжительность наблюдения — 2 мес. Эффективность препарата оценивалась на основании изменения количества приступов,

кроме того, производилась субъективная оценка эффективности терапии врачом и пациентом. Безопасность оценивалась на основании сообщения пациентом о нежелательных явлениях за период наблюдения.

Результаты исследования. Позитивно ответили на назначение Депакин Хроносфера более 90% всех пациентов (у них прекратились эпилептические приступы или уменьшилось их число). Эпилептические приступы полностью исчезли у 64,6% пациентов. Препарат оказался эффективным при разных формах эпилепсии (как парциальных, так и генерализованных). Переносимость Депакин Хроносфера была хорошей. Нежелательные явления отмечались у 15,7% пациентов, но служили поводом для отмены препарата только в 0,8% случаев. Врачи и пациенты единодушно оценивали эффективность как очень хорошую и хорошую более чем в 90% случаев. По шкале общей клинической оценки у 61,1% пациентов отмечено выраженное значительное улучшение и отсутствие побочных эффектов, у 17% — выраженное значительное улучшение и возникновение незначительных побочных эффектов на фоне лечения.

Заключение. Исследование показало, что использование препарата Депакин Хроносфера в монотерапии эпилепсии у взрослых эффективно и безопасно и является перспективным методом терапии этого заболевания.

Ключевые слова: лечение эпилепсии, взрослые, Депакин® Хроносфера™, эффективность, переносимость.

Контакты: Елена Дмитриевна Белусова ebelousova@inbox.ru

Efficiency and tolerance of sustained-release valproate sodium (Depakine® Chronosphere™) as the drug of the first choice in the treatment of adult epilepsy

E.D. Belousova¹, G.N. Avakyan²

¹Department of Psychoneurology and Epileptology, Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of Russia, ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Objective: to obtain additional Russian data on the efficacy of Depakine® Chronosphere™ as a first-line agent for monotherapy in the treatment of adult epilepsy.

Patients and methods. The short-term open-label prospective observational study that maximally approximated to routine clinical practice was conducted. The follow-up of patients lasted 2 months. The study included 494 patients over 18 years of age (mean age 30.2 ± 14.1 years) with different types of epilepsy. Symptomatic focal epilepsies were noted in 52% of all cases, presumably symptomatic and idiopathic generalized epilepsies in 16.8 and 29.8%, respectively; unspecified ones in 1.4% of cases. The patients received Depakine Chronosphere in an average daily dose of 18.58 ± 5.53 mg/kg. The efficacy of the drug was evaluated from the change in the number of seizures; moreover, subjective assessments of therapeutic effectiveness were made by a physician and a patient. The safety was estimated from patients' reports on adverse reactions during the follow-up.

Results. More than 90% of all the patients responded to Depakine Chronosphere positively (seizures ceased or decreased in number). Seizures completely disappeared in 64.6% of the patients. The drug was proven to be effective in different types of epilepsy (both partial and generalized ones). Depakine Chronosphere was well tolerated in this study. Adverse events were observed in 15.7% of the patients, but they gave grounds to discontinue the drug only in 0.8% of all cases. The physicians and patients unanimously assessed the efficiency of therapy as very good and good in over 90% of cases. The good efficacy and tolerance of the agent are supported by the data of an analysis using the global clinical rating scale: during the treatment, there was a marked improvement and no side effects in 61.1% and a marked improvement and mild side effects in 17%.

Conclusion. The study has indicated that Depakine Chronosphere monotherapy for adult epilepsy is effective and safe and a promising treatment.

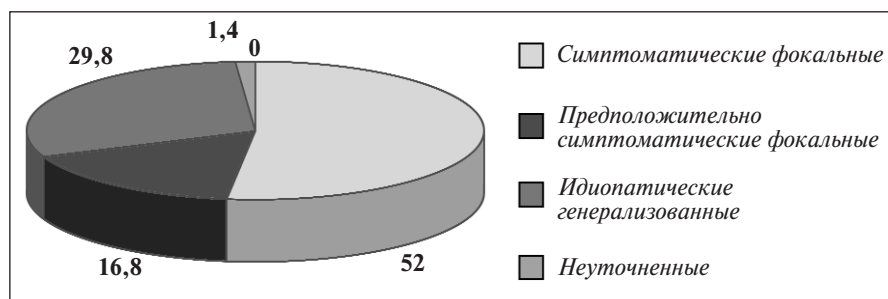
Key words: epilepsy treatment, adults, Depakine® Chronosphere™, efficiency, tolerance.

Contact: Elena Dmitriyevna Belousova ebelousova@inbox.ru

С тех пор как вальпроат более 40 лет назад стал использоваться в клинической практике, он с полным основанием является одним из наиболее часто используемых антиэпилептических препаратов (АЭП) в лечении разных форм эпилепсий (и парциальных, и генерализованных, и неуточненных) как у детей, так и у взрослых [1–5]. Его частое использование объясняется широким спектром эффективности и хорошей переносимостью [2]. Существующие лекарственные формы вальпроата с постепенным высвобождением активного вещества позволяют увеличить эффективность и улучшить переносимость терапии, а также повысить комплаентность пациентов с эпилепсией. В 2009 г. в России была зарегистрирована новая для нашей страны лекарственная форма вальпроата — Депакин Хроносфера («Санофи Винтроп Индустрия», Франция), которая представляет собой гранулы пролонгированного действия. Депакин Хроносфера является биоэквивалентным уже применяющейся пролонгированной лекарственной форме в том, что касается скорости и объема

абсорбции активного вещества. Эта лекарственная форма в международных исследованиях, кроме высокой эффективности, продемонстрировала и хорошую переносимость (препарат отменялся из-за побочных эффектов только у 5% испытуемых). Таким образом, эффективность и переносимость Депакин Хроносфера были сравнимы с переносимостью таблетированной пролонгированной формы [6].

В российском краткосрочном наблюдательном исследовании эффективности и переносимости Депакин Хроносфера в качестве первого средства монотерапии для лечения эпилепсии у детей ($n=297$) было показано, что на назначение Депакин Хроносфера позитивно ответили более 90% всех пациентов (прекращение и уменьшение числа эпилептических приступов). Эпилептические приступы полностью прекратились у 48,8%. Нежелательные явления отмечались у 7,41 % пациентов. О хорошей переносимости свидетельствовал и низкий уровень отмены Депакин Хроносфера: он чаще отменялся по причине его отсутствия в льготном списке



Распределение пациентов (в %) по группам эпилепсий (n=494)

(1,35%), чем из-за нежелательных эффектов (0,34%). Отдельно подчеркивалось отсутствие аггравации течения эпилепсии при приеме Депакин Хроносфера [7].

Цель данного исследования — собрать дополнительные российские данные об эффективности и переносимости препарата Депакин Хроносфера в качестве первого средства монотерапии при лечении эпилепсии у взрослых.

Пациенты и методы. Проведено открытое несравнительное проспективное краткосрочное исследование-наблюдение, максимально приближенное к рутинной клинической практике.

Критерии включения:

- возраст пациентов более 18 лет;
- диагноз эпилепсии.

Критерии исключения:

- предшествующая терапия эпилепсии;
- сопутствующая терапия эпилепсии (применение других АЭП).

Диагноз эпилепсии и отдельных эпилептических синдромов ставился в соответствии с Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г. с включением терминологии, применяемой в «Диагностической схеме для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» 2001 г. [8]. Объем необходимых для постановки диагноза дополнительных исследований оставляли на усмотрение врача. Исследование не предполагало проведения дополнительных диагностических процедур (помимо

используемых в обычной клинической практике). Интервалы между посещениями пациентами врача не были фиксированными.

Пациентам, включенным в исследование, назначался Депакин® Хроносфера™ («Санофи-Авентис», Франция) в соответствии с инструкцией по применению [9]. Стартовая доза составляла 10–15 мг на 1 кг массы тела в сутки, темп титрования — по 5–10 мг 1 раз в неделю, индивидуальная терапевтическая доза определялась врачом.

Депакин Хроносфера применялся в режиме монотерапии 2 раза в день с пищей: насыпался на поверхность мягкой пищи при комнатной температуре (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре), или гранулы высыпались в рот и запивались любым негорячим напитком. Исследователь также мог в любое время отменить препарат, если продолжение терапии, по его мнению, приводило к ухудшению здоровья пациента.

Продолжительность наблюдения за пациентами составила 2 мес. Для оценки результатов использовалась анкета, включавшая только самые необходимые вопросы. Эффективность оценивали по динамике количества приступов. Кроме того, анализировали оценку эффективности терапии, данную врачом, оценку эффективности терапии самим пациентом, а также оценку эффективности относительно состояния пациента по шкале общей клинической оценки (см. Приложение на с. 43). Безопасность оценивалась на основании сообщения пациентом о нежелательных явлениях в период наблюдения.

Использовались статистические методы описания и обработки полученных данных: все рассматриваемые популяции были описаны методами описательной статистики. При описании количественных параметров, распределенных по нормальному закону, использовались максимальное, минимальное, среднее значение, стандартное отклонение и медиана; при описании количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, —

максимальное, минимальное, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, первый и третий квартиль; при описании качественных и количественных параметров, принимающих только малое число значений, — частоты и проценты для каждого из возможных значений параметра. Все используемые статистические критерии двусторонние, с уровнем значимости 0,05.

Результаты. В исследовании-наблюдении приняли участие 88 врачей из 25 субъектов Российской Федерации. В него было включено 494 пациента с эпилепсией старше 18 лет, средний возраст — $30,2 \pm 14,1$ года. Большинство пациентов не достигли 45 лет, только 16,6% были старше 45 лет. Отмечено некоторое преобладание лиц мужского пола (272 против 222).

Таблица 1. Этиология симптоматических фокальных эпилепсий (n=195*)

| Этиология | Число пациентов | % пациентов |
|--|-----------------|-------------|
| Перенесенные в детстве заболевания | 21 | 8,2 |
| Кортикальная дисплазия и другие пороки развития | 8 | 3,1 |
| Черепно-мозговая травма и последствия хирургического вмешательства | 89 | 34,6 |
| Опухоль головного мозга | 24 | 9,3 |
| Цереброваскулярные причины | 48 | 18,7 |
| Другое | 5 | 1,9 |
| Всего | 195 | 75,9 |

Примечание. * — у части пациентов (n=62) в анкете пропущен раздел этиологии, несмотря на то что эпилепсия классифицирована как симптоматическая фокальная. Процент рассчитан от общего числа пациентов с фокальной эпилепсией.

Распределение пациентов по группам эпилепсий представлено на рисунке.

Таким образом, симптоматические фокальные эпилепсии диагностированы у 257/494 (52%) пациентов, предположительно симптоматические фокальные эпилепсии — у 83/494 (16,8%), идиопатические генерализованные эпилепсии — у 147/494 (29,8%), неуточненные формы эпилепсии — только у 7/494 (1,4%) пациентов. У 112/494 (22%) пациентов обнаружены изменения неврологического статуса (гемипарезы, вестибулоатактический синдром, синдром пирамидной недостаточности). Эпилептические приступы примерно у половины пациентов (219/494 или 44,3%) наблюдались с частотой 3–6 раз в месяц, у 154/494 (31,2%) — 1–2 раза в месяц, у 17/494 (3,4%) были ежедневными.

Предполагаемая этиология симптоматических фокальных эпилепсий в исследуемой группе приведена в табл. 1.

В группе пациентов с симптоматическими фокальными эпилепсиями у 131/257 (51%) наблюдались простые фокальные приступы, у 68/257 (26,5%) — сложные фокальные приступы, у 112/257 (43,6%) — вторично-генерализованные приступы. У половины пациентов (138 из 257) приступы возникали с частотой 3–6 раз в месяц, ежедневные приступы отмечались только у 5 пациентов из 257. Схожая семиология приступов наблюдалась и при предположительно симптоматических фокальных эпилепсиях, но несколько ниже был процент простых фокальных приступов (26,5), а процент вторично-генерализованных был даже несколько выше (55,4).

В группе с идиопатическими генерализованными эпилепсиями генерализованные тонико-клонические приступы появлялись с частотой 1 раз в неделю у 13/147 (8,8%) пациентов, 1 раз в месяц — у 37/147 (25,2%), 1 раз в 6 мес — у 31/147 (21,1%). Чаше 1 раза в неделю они возникали у 4/147 (2,7%) пациентов, в остальных случаях наблюдались реже 1 раза в 6 мес. Миоклонии были отмечены у 58/147 (39,5%) пациентов, абсансы — у 31 (21,1%).

Более подробные данные по конкретным формам эпилепсии приведены в табл. 2.

Средняя суточная доза препарата Депакин Хроносфера составила $18,58 \pm 5,53$ мг/кг, при этом его назначали пациентам в различных суточных дозах: от 5,75 до 38,46 мг на 1 кг массы тела. 18/494 (3,6%) пациентов получали дозу до 10 мг/кг, 337/494 (68,2%) — от 10 до 20 мг/кг включительно, 122/494 (24,7%) — от 20 до 30 мг/кг включительно, более 30 мг/кг принимали всего 17/494 (3,4%) больных. У 366/494 (74,1%) пациентов доза оставалась неизменной в течение всего курса лечения, у 111/494

Таблица 2. Частота эпилептических синдромов в исследуемой группе ($n=494$)

| Синдром | Число пациентов | % пациентов |
|--|-----------------|-------------|
| Симптоматическая височно-долевая эпилепсия | 85 | 17,2 |
| Симптоматическая лобно-долевая эпилепсия | 70 | 14,2 |
| Симптоматическая затылочно-долевая эпилепсия | 10 | 2,0 |
| Симптоматическая теменно-долевая эпилепсия | 18 | 3,6 |
| Симптоматическая фокальная эпилепсия неуточненной локализации | 74 | 15,0 |
| Предположительно симптоматическая височно-долевая эпилепсия | 39 | 7,9 |
| Предположительно симптоматическая лобно-долевая эпилепсия | 29 | 5,9 |
| Предположительно симптоматическая теменно-долевая эпилепсия | 7 | 1,4 |
| Предположительно симптоматическая фокальная эпилепсия неуточненной локализации | 8 | 1,6 |
| Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами | 65 | 13,2 |
| Юношеская абсансная эпилепсия | 26 | 5,3 |
| Юношеская миоклоническая эпилепсия | 44 | 8,9 |
| Идиопатическая генерализованная эпилепсия неуточненная | 12 | 2,4 |
| Эпилепсия неуточненная | 7 | 1,4 |
| Итого | 494 | 100,0 |

(22,5%) она была увеличена в процессе лечения.

Эффективность препарата Депакин Хроносфера. Полное прекращение приступов наблюдалось у 319/494 (64,6%) пациентов, снижение частоты приступов на 75% — у 119/494 (22,1%), снижение их частоты на 50% — у 61/494 (12,3%), отсутствие эффекта — всего у 5/494 (1%). Увеличение числа эпилептических приступов (агравация течения эпилепсии) не отмечено ни у одного пациента. Для прекращения приступов 12/319 (3,8%) пациентам понадобилась суточная доза Депакин Хроносфера от 5 до 10 мг на 1 кг массы тела, 222/319 (69,6%) пациентам — от 10 до 20 мг, 77/319 (24,1%) пациентам — от 20 до 30 мг и только 8/319 (2,5%) пациентам — более 30 мг на 1 кг массы тела.

Субъективная оценка эффективности терапии врачом. Эффективность терапии врачи оценили как очень хорошую у 258/494 (52,2%) пациентов, как хорошую — у 225/494 (45,5%), как плохую — у 4 (0,8%), затруднились ответить 7 (1,4%) врачей.

Субъективная оценка эффективности терапии пациен-

Таблица 3. Эффективность Депакин Хроносфера, оценивавшаяся по динамике частоты приступов, в зависимости от группы эпилепсии (n=494)

| Группа эпилепсий | прекращение приступов | Количество пациентов, n (%) | | отсутствие эффекта |
|---------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| | | уменьшение числа приступов на 75% | уменьшение числа приступов на 50% | |
| СФЭ (257 пациентов) | 158 (61,5) | 62 (24,1) | 33 (12,8) | 4 (1,6) |
| ПСФЭ (83 пациента) | 57 (68,7) | 22 (13,2) | 15 (18,1) | — |
| ИГЭ (147 пациентов) | 99 (67,3) | 34 (23,2) | 13 (8,8) | 1 (0,7) |
| НЭ (7 пациентов) | 5 (71,4) | 2 (28,6) | — | — |

Примечание. СФЭ — симптоматические фокальные эпилепсии; ПСФЭ — предположительно симптоматические фокальные эпилепсии; ИГЭ — идиопатические генерализованные эпилепсии; НЭ — неуточненные эпилепсии.

тами. Эффективность терапии была оценена пациентами как очень хорошая в 239/494 (48,4%) случаях, как хорошая — в 237/494 (48%), как плохая — в 8/494 (1,6%), затруднились ответить 10/494 (2%) пациентов.

Переносимость препарата Депакин Хроносфера. Нежелательные явления наблюдались у 78 (15,7%) пациентов. Наиболее распространенными были: увеличение массы тела — у 28/494 (5,7%) пациентов, повышение аппетита — у 16/494 (3,2%), тошнота — у 12/494 (2,4%), тремор рук — у 11/494 (2,3%), выпадение волос — у 10/494 (2%). Остальные побочные эффекты (сонливость, рвота, аллергические реакции) встречались редко (у одного-двух пациентов). В подавляющем большинстве случаев наблюдались побочные эффекты легкой степени тяжести, которые не служили поводом для отмены препарата (см. раздел «Отмена препарата»). В исследовании не выявлена зависимость частоты побочных эффектов от суточной дозы препарата.

Совокупная оценка эффективности и переносимости по шкале общей клинической оценки. У 302/494 (61,1%) пациентов отмечено выраженное значительное улучшение и отсутствие побочных эффектов, у 84/494 (17%) пациентов — выраженное значительное улучшение и возникновение незначительных побочных эффектов на фоне лечения, у 71/494 (14,4%) пациентов — умеренное частичное улучшение без побочных эффектов.

Отмена препарата. Препарат был отменен у 36/494 (7,3%) человек. Данные о причине отмены имеются только для 9 пациентов: у 4 из них отмена препарата была связана с плохой переносимостью, 3 пациента указали на финансовую причину, 1 пациент расценил препарат как недостаточно эффективный и 1 пациент был потерян для наблюдения.

Анализ эффективности и переносимости в отдельных группах пациентов. Средняя суточная доза Депакин Хроносфера у лиц в возрасте от 18 до 45 лет ($18,3 \pm 4,8$ мг/кг) оказалась достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов старше 45 лет ($16,2 \pm 5,1$ мг/кг). При сравнении эффективности и переносимости препарата в двух возрастных группах (18–45 и старше 45 лет) не выявлена статистически достоверная разница в динамике частоты приступов, субъективных оценках эффективности терапии врачом и пациентом, оценке по шкале общей клинической картины, частоте нежелательных явлений и уровню отмены Депакин Хроносфера.

Анализ эффективности и переносимости в зависимости от группы эпилепсии показал, что средняя суточная доза препарата в группе симптоматических фокальных эпилепсий была статистически достоверно выше, чем в группе предположи-

тельно симптоматических фокальных эпилепсий ($18,5 \pm 4,8$ мг на 1 кг массы тела против $17,2 \pm 7,08$ мг на 1 кг массы тела, $p = 0,057$). Средняя суточная доза Депакин Хроносфера оказалась выше в группе идиопатических генерализованных эпилепсий, чем в группе предположительно симптоматических ($17,28 \pm 7,09$ мг против $19,31 \pm 5,72$ мг, $p = 0,019$).

Результаты анализа эффективности Депакин Хроносфера по динамике частоты приступов в зависимости от группы эпилепсии приведены в табл. 3.

При анализе эффективности и переносимости по разным группам эпилепсий не выявлена статистически достоверная разница в динамике частоты приступов, субъективных оценках эффективности терапии врачом и пациентом, оценке по шкале общей клинической картины, частоте нежелательных явлений и уровню отмены Депакин Хроносфера.

Обсуждение. Несомненным достоинством проведенной работы является его максимальная приближенность к обычной клинической практике: препарат и его доза определялись самим врачом. Существенный недостаток исследования — короткий срок наблюдения пациентов. Минимальный срок наблюдения составлял 2 мес (в аналогичных отечественных и международных наблюдательных исследованиях — 6 мес [4, 5]). Поэтому далее мы обсуждаем только краткосрочную эффективность и переносимость Депакин Хроносфера. Следует обратить внимание на то, что мы избегаем употреблять термин «ремиссия» и заменяем его на термин «прекращение приступов». Согласно современному определению ремиссии, приступы у пациента должны отсутствовать в течение 1 года [10]. Из-за короткого срока наблюдения мы, например, не можем четко определить эффективность препарата при редких (1 раз в несколько месяцев) генерализованных тонико-клонических приступах. Короткий срок наблюдения также не позволяет судить о долгосрочной переносимости препарата.

Тем не менее в исследовании продемонстрирован широкий спектр пациентов, которым назначался Депакин Хроносфера. Это пациенты самого разного возраста — от юношеского до пожилого с самыми разными формами эпилепсии. Диагнозы конкретных эпилептических синдромов достаточно разнообразны (см. табл. 2), что свидетельствует о хороших знаниях врачей, участвовавших в наблюдении. Врачи уверенно пользуются Международной классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г. Очень низок процент неуточненных эпилепсий — в данном исследовании он составляет 1,4 (в большинстве международных исследо-

Шкала общей клинической оценки (CGI)

Заполняется исследователем в сравнении с состоянием на момент включения в исследование

| Индекс эффективности Оцените только эффект препарата Выберите позиции, которые наиболее точно отражают терапевтическое действие и побочные эффекты, и отметьте квадрат на их пересечении | | Побочные эффекты | | | |
|---|--|-----------------------------|--|---|---------------------------------------|
| | | Отсутствуют | Значительно не влияют на активность пациента | Значительно влияют на активность пациента | Перевешивают терапевтическое действие |
| Оцените терапевтический эффект, исходя из общего клинического статуса пациента | Выраженное действие: значительное улучшение | <input type="checkbox"/> 01 | <input type="checkbox"/> 02 | <input type="checkbox"/> 03 | <input type="checkbox"/> 04 |
| | Умеренное действие: частичное улучшение | <input type="checkbox"/> 05 | <input type="checkbox"/> 06 | <input type="checkbox"/> 07 | <input type="checkbox"/> 08 |
| | Минимальное действие: незначительное улучшение | <input type="checkbox"/> 09 | <input type="checkbox"/> 10 | <input type="checkbox"/> 11 | <input type="checkbox"/> 12 |
| | Состояние не изменилось или ухудшилось | <input type="checkbox"/> 13 | <input type="checkbox"/> 14 | <input type="checkbox"/> 15 | <input type="checkbox"/> 16 |
| | Оценка не проводилась | | | | <input type="checkbox"/> 00 |

ваний этот показатель колеблется в пределах 20–25%, а иногда бывает и более высоким) [11]. Вместе с тем есть некоторые сомнения относительно точности сформулированных диагнозов. Например, среди пациентов с идиопатическими генерализованными формами эпилепсии у 1/3 из них отмечена достаточно высокая частота генерализованных тонико-клонических приступов (1 раз в месяц и чаще), что несколько противоречит литературным данным о том, что этот тип приступов при данных формах эпилепсии наблюдается редко (1–2 раза в год). Не исключено, что у пациентов с частыми генерализованными тонико-клоническими приступами они все-таки были вторично-генерализованными. Об этом косвенно могут свидетельствовать и более высокие суточные дозы препарата при идиопатических генерализованных эпилепсиях, чем при предположительно симптоматических фокальных эпилепсиях (см. раздел «Результаты исследования»). Представляется, что существует некоторое недопонимание врачами отдельных понятий новой «Диагностической схемы для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» 2001 г. По определению термин «вероятно (или предположительно) симптоматический эпилептический синдром» используется для описания синдрома, который скорее всего является симптоматическим, но его этиология не уточнена [8]. Врачи же в нашем исследовании иногда, ставя диагноз предположительно симптоматической эпилепсии, четко описывали ее этиологию. Наоборот, у части пациентов с симптоматической эпилепсией в анкете отсутствует ответ на вопрос об этиологии эпилепсии.

Несмотря на вышеизложенные замечания, мы можем с уверенностью сказать, что Депакин Хроносфера назначался взрослым пациентам с генерализованными, фокальными и неуточненными эпилепсиями. Что касается краткосрочной эффективности, позитивно ответили на назначение Депакин Хроносфера около 98% всех пациентов (у них прекратились эпилептические приступы или уменьшилось их число). В исследовании отмечен высокий процент прекращения приступов при всех формах эпилепсии — полное прекращение у 64,6% пациентов. В данном исследовании Депакин Хроносфера оказался равноэффективным в купировании приступов при симптоматической фокальной эпилепсии (61,5%), предположительно симптоматической эпилепсии (68,7%) и идиопатических генерализованных эпилепсиях (67,3%). Возможно, относительно невысокий процент ремиссий при идиопатических генерализованных эпилепсиях был связан с неиспользованием максимально переносимых доз препарата (скорее всего за 2 мес наблюдения врачи не успевали достичь этих доз). Сделать четкие выводы относительно прекращения приступов при неуточненных эпилепсиях не представляется возможным в связи с малым количеством наблюдений (n=7). Следует отметить, что для прекращения приступов большинству пациентов (69,6%) понадобилась относительно небольшая суточная доза Депакин Хроносфера — от 10 до 20 мг на 1 кг массы тела, и только немногие пациенты (2,5%) принимали препарат в дозе более 30 мг. Суточные дозы препарата от 20 до 30 мг на 1 кг массы тела чаще назначались при симптоматической фо-

кальной эпилепсии, чем при предположительно симптоматической и идиопатической генерализованной эпилепсии (51,6; 12,3 и 36,3% пациентов соответственно).

Если приступы не исчезали, значительное уменьшение их числа наблюдалось у подавляющего большинства пациентов (см. табл. 3). Позитивные реакции на препарат отсутствовали всего у 5 из 494 человек. В то же время ни у одного пациента не было отмечено увеличение числа приступов, т. е. не было явлений аггравации эпилепсии. Врачи и пациенты единодушно оценивали эффективность как очень хорошую в 48–52% всех случаев, как хорошую — в 45–48%. Нежелательные явления отмечались у 15,7% пациентов. Спектр и частота побочных эффектов соответствуют таковым в схожих исследованиях [3–5]. О достаточно хорошей

краткосрочной переносимости свидетельствует и низкий уровень отмены Депакин Хроносфера: по причине плохой переносимости препарат был отменен только у 4/494 (0,8%) человек. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата подтверждаются данными, полученными при применении шкалы общей клинической оценки: у 61,1% пациентов отмечено выраженное значительное улучшение и отсутствие побочных эффектов, у 17% — выраженное значительное улучшение и возникновение незначительных побочных эффектов на фоне лечения.

Таким образом, исследование показало, что использование препарата Депакин Хроносфера в монотерапии эпилепсии у взрослых эффективно и безопасно и является перспективным методом терапии этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Landmark C.J., Fossmark H., Larsson P.G. et al. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res* 2011;95(1P2):51–9.
2. Карлов В.А. Антиэпилептические препараты. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина 2010;577–85.
3. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016–26.
4. Jedrzejak J., Kunchikova M., Margureanu S. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *Eur J Neurol* 2008;15:66–72.
5. Белоусова Е.Д. Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости Депакин Хроно в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2010;3:47–52.
6. Dulac O., Alvarez J.-C. Bioequivalence of a New Sustained-Release Formulation of Sodium Valproate, Valproate Modified-Release Granules, Compared with Existing Sustained-Release Formulations After Once- or Twice-Daily Administration. *Pharmacotherapy* 2005;25(1):35–41.
7. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю. Применение Депакин Хроносфера в качестве первой монотерапии для лечения эпилепсии у детей. *Неврол нейропсихиатр психосом* 2010;3:52–7.
8. Engel J.R. A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(6):796–803.
9. Депакин Хроносфера. Инструкция по применению препарата. Рег. номер: ЛСР-005197/08 от 03.07.2008.
10. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77.
11. Akiyama T., Kobayashi K., Ogino T. et al. A population-based survey of childhood epilepsy in Okayama Prefecture, Japan: reclassification by a newly proposed diagnostic scheme of epilepsies in 2001. *Epilepsy Res* 2006;70 (Suppl 1):34–40.