Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермаков

МНИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Российское наблюдательное исследование краткосрочной эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата натрия (Депакина Хроносфера®) как препарата первой линии в лечении эпилепсии

RUSSIAN OBSERVATIONAL SURVEY OF THE SHORT-TERM EFFICACY AND TOLERABILITY OF SUSTAINED-RELEASE SODIUM VALPROATE (DEPAKINE CHRONOSPHERA®) AS A FIRST-LINE DRUG IN THE TREATMENT OF EPILEPSY

E.D. Belousova, A.Yu. Ermakov

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Russian Agency for Medical Technologies

Objective. To have additional data on the short-term safety and efficacy of sustained-release valproate (Depakine Chronosphaera®, Sanofi-Aventis, France) used as both first-line monotherapy and additional therapy in children and adolescents with epilepsy.

Subjects and methods. This open-label, noncomparative, prospective, short-term survey enrolled 1010 patients aged 1 month and 72 years (mean age $10,9 \pm 12,4$ years). Three hundred (29,7%) patients had unspecified epilepsy; 40 (3,96%) had idiopathic focal epilepsy; 428 (42,38%) had presumptively symptomatic and symptomatic focal epilepsy; 117 (16,93%) had idiopathic generalized epilepsy, 71 (7,03%) had epileptic encephalopathy; 52 (5,15%) had West's syndrome.

The starting dose of Depakine Chronosphaera® was 10–15 mg/day; the mean therapeutic dose was 20–30 mg/kg/day. When there was no adequate response, the dose might be increased up to 50–60 mg/kg/day, by meticulously monitoring a patient's status. Depakine Chronosphaera® was used both alone and in combination with other antiepileptic drugs (AED). The follow-up lasted at least 2 months.

Results. The most common reason for using Depakine Chronosphaera® was ineffective previous treatment with AED (24,7% of cases) and easiness to use. Due to the therapy, epileptic seizures ceased in 405 (40,1%) patients; their number reduced by 75 and 50% in 248 (24,55%) and 272 (26,93%) patients, respectively; therapy failed in 55 (5,45%) patients; seizure aggravation was noted in 7 (0,69%); there was no information on changes in the frequency of seizures in 23 (2,28%). Since Depakine Chronosphaera® is intended mainly for both preschool children and older patients who have difficulties in taking the drug as tablets, the study group comprised children less than 7 years of age.

Nevertheless, the drug was also actively given to children over 7 years and adults. This was associated with not only with the physician's interest in the new formulation of the drug, but also with its easiness to use. Adverse reactions were observed in 8,91% of the patients. The spectrum and frequency of side effects corresponded to those in the similar studies.

Conclusion. The study has indicated that the use of Depakine Chronosphaera® as monotherapy and multimodality treatment for epilepsy in adults and children is effective and safe. The low discontinuance rate of the drug suggests its good tolerability and efficacy, as well as easiness to use, in early preschool children in particular. The use of Depakine Chronosphaera® is promising in treating epilepsy in adults and children

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, Depakine Chronosphaera.

Elena Dmitriyevna Belousova: ebelousova@inbox.ru

Антиэпилептические препараты (АЭП) должны применяться у детей младшего и дошкольного возраста в виде специальных лекарственных форм. Хорошо известно, что дети этого возраста плохо глотают таблетки. АЭП в виде таблеток иногда бывают неделимыми как, например, таблетированные формы топирамата и леветирacetамa. Осталь-

ные таблетки делятся только пополам (вальпроат натрия). Часто этого недостаточно, чтобы ввести ребенку начальную дозу препарата. Если таблетка измельчается, то мы не можем предсказать, какой будет концентрация препарата в крови, и, соответственно, не контролируем лечение. У детей, особенно маленьких, отсутствует четкая мотивация к необ-

Таблица 1. Специальные лекарственные формы вальпроата натрия для детей [1]

Международное название АЭП	Торговое название АЭП	Зарегистрированные лекарственные формы
Вальпроевая кислота	Депакин	Сироп — флаконы по 150 мл, в 1 мл — 57,64 мг
	Депакин Хроносфера®	Гранулы пролонгированного действия (в 1 пакетике) по 100; 250 и 500 мг*

*Есть пакетики по 1000 мг, но они применяются только у взрослых.

Рис. 1. Распределение пациентов (в %) по возрасту в группе исследования (n=1010)

Рис. 2. Распределение пациентов (в %) по группам эпилепсии (n=1010)

ходимости постоянного приема препарата, и родители испытывают значительные трудности, заставляя ребенка глотать таблетки. Поэтому все компании-производители АЭП стремятся разработать специальные лекарственные формы для детей. Существуют разные подходы к производству «детских» лекарственных форм. Можно создать раствор для внутреннего применения, сироп или суспензию, порошок или микрогранулы для добавления в пищу. Оригинальный вальпроат натрия («Санофи Винтроп Индустрия», Франция) имеет две специальные лекарственные формы — сироп и микрогранулы (табл. 1).

Конечно, с точки зрения эффективности и переносимости при лечении эпилепсии предпочтение всегда должно отдаваться пролонгированным формам АЭП [2]. АЭП с немедленным высвобождением активного вещества требуют частого (как правило, 3-кратного) приема для поддержания концентрации препарата в крови. Но даже при частом приеме происходят существенные колебания концентрации препарата в течение дня: она максимальна после приема препарата (и это может приводить к проявлениям токсичности) и минимальна перед следующим приемом (и на этом фоне могут возникать рецидивы эпилептических приступов). Ситуация усугубляется, если пациент пропускает прием АЭП. При частом приеме АЭП пропуски в приеме препарата практически неизбежны.

Использование АЭП с пролонгированным высвобождением активного вещества позволяет принимать препарат 1—2 раза в день, при этом колебания его концентрации в течение суток минимальны. Это обеспечивает не только эффективность, но и оптимальную переносимость АЭП [2]. Из всех специальных детских лекарственных форм только Депакин Хроносфера® является пролонгированным препаратом. Остальные АЭП, которые рекомендуется принимать 2 раза в день, просто обладают длительным периодом полураспада. Депакин Хроносфера® биоэквивалентен уже применяемой пролонгированной форме вальпроата [3] и

является важным дополнением к имеющимся лекарственным формам. Исследование J. Motte и соавт. (2005) показывает, что перевод детей, страдающих эпилепсией, с сиропа Депакина на ту же дозу Депакина Хроносфера® приводил к увеличению процента ремиссий, улучшению переносимости (уменьшалась частота аллергических реакций и побочных желудочно-кишечных эффектов) и приверженности терапии [4].

Цель данного исследования — получение дополнительных данных о краткосрочной безопасности и эффективности вальпроата пролонгированного действия (Депакина Хроносфера®) как монотерапии первого ряда и как дополнительной терапии у детей и взрослых с эпилепсией.

Материал и методы. Дизайн исследования — открытое несравнительное проспективное краткосрочное исследование, максимально приближенное к клинической практике.

В исследовании планировалось:

- оценить популяцию пациентов с эпилепсией, которым российские врачи назначают препарат Депакин Хроносфера®;
- собрать дополнительные локальные российские данные об эффективности и безопасности препарата Депакин Хроносфера® при лечении эпилепсии у взрослых и детей;
- сравнить эффективность и безопасность препарата Депакин Хроносфера® у пациентов трех разных возрастных групп (дети младше 7 лет, дети и подростки 7—17 лет, пациенты 18 лет и старше);
- сравнить эффективность и безопасность препарата Депакин Хроносфера® у пациентов со следующими пятью группами эпилепсии: неуточненная, идиопатическая фокальная; предположительно симптоматическая и симптоматическая фокальная; идиопатическая генерализованная; эпилептическая энцефалопатия;
- оценить эффективность и безопасность препарата Депакин Хроносфера® у пациентов с синдромом Веста.

Критерии включения:

- пациенты с впервые выявленной или недавно диагностированной любой формой эпилепсии, а также пациенты, у которых проводившаяся ранее антиэпилептическая терапия была малоэффективна или недостаточно хорошо переносилась;

- дети старше 6 мес и взрослые.

Критерии исключения:

- острый или хронический гепатит;
- гиперчувствительность к вальпроатам.

Диагноз эпилепсии и отдельных эпилептических синдромов ставили в соответствии с Международной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов 1989 г. с включением отдельных предложений и положений «Диагностической схемы для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» 2001 г. (например, выделяли группы эпилептических энцефалопатий) [5]. Объем не-

обходимых для диагноза дополнительных исследований оставляли на усмотрение врача. Исследование не предполагало проведение дополнительных диагностических процедур (помимо используемых в обычной клинической практике). Интервалы между визитами пациента к врачу не были фиксированными.

Пациентам, включенным в исследование, назначали Депакин Хроносфера® («Санофи-Авентис», Франция) в соответствии с инструкцией [6]. Стартовая доза составляла 10–15 мг/кг в сутки, темп титрации — по 5–10 мг 1 раз в неделю, средняя терапевтическая доза — 20–30 мг/кг в сутки. При отсутствии адекватного ответа доза могла быть увеличена до 50–60 мг на 1 кг массы тела под тщательным контролем состояния пациента. Индивидуальная эффективная доза определялась врачом. Больные принимали препарат 2 раза в день с пищей: микрогранулы насыпали на поверхность мягкой пищи или напитка холодной или комнатной температуры (йогурт, апельсиновый сок, фруктовое пюре) [6].

Депакин Хроносфера® применялся как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими АЭП. Вопрос о целесообразности отмены ранее назначенных АЭП оставляли на усмотрение врача. Исследователь также мог в любое время отменить Депакин Хроносфера®, если продолжение терапии, по его мнению, приводило к ухудшению состояния пациента.

Продолжительность наблюдения составляла не менее 2 мес. Об эффективности терапии судили на основании изменения количества приступов, а также по субъективной оценке врача и пациента или его родителей. Безопасность лечения оценивали на основании полученных от пациента

Таблица 2. Частота у обследованных ($n=1010$) различных форм идиопатической фокальной эпилепсии ($n=40$)

Идиопатическая фокальная эпилепсия	<i>n</i>	%
Идиопатическая фокальная эпилепсия (без уточнения)	9	0,89
Роландическая эпилепсия	17	1,68
Атипичная роландическая эпилепсия	2	0,20
Идиопатическая затылочная эпилепсия (без уточнения)	9	0,89
Идиопатическая фокальная лобная эпилепсия	2	0,20
Идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним дебютом	1	0,10
Все формы идиопатической фокальной эпилепсии	40	3,96

или его родителей данных о нежелательных явлениях, в том числе серьезных, за период наблюдения.

Использовали статистические методы описания и обработки полученных данных: все рассматриваемые популяции были описаны методами описательной статистики. При описании количественных параметров, распределенных по нормальному закону, использовали максимальное, минимальное, среднее значение, стандартное отклонение и медиану; при описании количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, — максимальное, минимальное, среднее значение, стандартное отклонение, медиану, первый и третий квартиль; при описании качественных параметров 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.

Таблица 3. Частота у обследованных ($n=1010$) предположительно симптоматической или симптоматической фокальной эпилепсии ($n=428$)

Предположительно симптоматическая и симптоматическая фокальная эпилепсия	<i>n</i>	%
Симптоматическая фокальная эпилепсия (без уточнения)	223	22,08
Симптоматическая фокальная эпилепсия (височная)	46	4,55
Симптоматическая фокальная эпилепсия (лобная)	70	6,93
Симптоматическая фокальная эпилепсия (теменная)	2	0,20
Симптоматическая фокальная эпилепсия (затылочная)	3	0,30
Предположительно симптоматическая фокальная эпилепсия (без уточнения)	46	4,55
Предположительно симптоматическая фокальная эпилепсия (лобная)	18	1,78
Предположительно симптоматическая фокальная эпилепсия (височная)	18	1,78
Предположительно симптоматическая фокальная эпилепсия (затылочная)	1	0,10
Синдром Расмуссена	1	0,10
Все формы предположительно симптоматической или симптоматической фокальной эпилепсии	428	42,38

Таблица 4. Частота у обследованных ($n=1010$) различных форм идиопатической генерализованной эпилепсии ($n=171$)

Идиопатическая генерализованная эпилепсия	<i>n</i>	%
Идиопатическая генерализованная эпилепсия (без уточнения)	48	4,75
Детская абсансная эпилепсия	35	3,47
Юношеская абсансная эпилепсия	12	1,19
Юношеская миоклоническая эпилепсия	36	3,56
Эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами	22	2,18
Миоклония век с абсансами	4	0,40
Доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенческого возраста	9	0,89
Миоклонически-астатическая эпилепсия	2	0,20
Эпилепсия с миоклоническими абсансами	3	0,30
Все формы идиопатической генерализованной эпилепсии	171	16,93

Таблица 5. Частота у обследованных ($n=1010$) различных форм эпилептической энцефалопатии ($n=71$)

Эпилептическая энцефалопатия	<i>n</i>	%
Эпилептическая энцефалопатия (без уточнения)	2	0,20
Синдром Веста	52	5,15
Электрический эпилептический статус в фазу медленного сна	5	0,50
Синдром Ландау—Клеффнера	1	0,10
Синдром Леннокса—Гасто	4	0,40
Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция	5	0,50
Синдром Отахары	1	0,10
Ранняя миоклоническая энцефалопатия	1	0,10
Все эпилептические энцефалопатии	71	7,03

Результаты исследования. В исследование было включено 1010 пациентов в возрасте от 1 мес до 72 лет (средний возраст $10,9 \pm 12,4$ года). Распределение пациентов по возрасту приведено на рис. 1. Следует отметить, что 24 (2,38%) пациента были младше 6 мес.

Распределение пациентов по группам эпилепсии было следующим: 300 (29,70%) пациентов имели неуточненную эпилепсию, 40 (3,96%) — идиопатическую фокальную, 428 (42,38%) — предположительно симптоматическую и симптоматическую фокальную, 171 (16,93%) — идиопатическую генерализованную, 71 (7,03%) — эпилептическую энцефалопатию (рис. 2); 52 (5,15%) — синдром Веста.

Частота отдельных эпилептических синдромов в общей популяции пациентов приведены в табл. 2—5. Кроме форм, представленных в таблицах, большая часть пациентов (300) страдали неуточненной эпилепсией, которую врачи стремились подразделить на парциальную и генерализованную.

647 (64,06%) пациентов получали до начала терапии Депакином Хроносфера® терапию АЭП, 133 (13,17%) — 2 та-

ких препарата, а 51 (5,05%) — 3. В частности, различными формами препарата Депакин лечились 298 (29,50%) пациентов (рис. 3). 113 (11,19%) больных получали другие вальпроаты, помимо Депакина. Среди других АЭП наиболее часто пациентам назначали карбамазепин (14,36%), топирамат (9,70%), фенobarбитал (3,96%), ламотриджин (3,17%), клоназепам (2,87%), бензонал (2,67%), леветирацетам (2,67%).

Наиболее частыми причинами назначения Депакина Хроносфера® были отсутствие эффекта от предыдущего лечения АЭП (24,7% случаев), а также удобство назначения препарата (рис. 4). Так, единственный пациент 72 лет, попавший в исследование, испытывал затруднения при глотании таблеток.

Анализ эффективности Депакина Хроносфера®. У 405 (40,10%) пациентов удалось добиться прекращения эпилептических приступов, у 248 (24,55%) их количество снизилось на 75%, у 272 (26,93%) — на 50%, у 55 (5,45%) терапия не дала эффекта, у 7 (0,69%) отмечена аггравация приступов, у 23 (2,28%) информация о динамике частоты эпилептических приступов не получена (рис. 5). Приступы отсутствовали у пациентов от 10 дней до 24 мес (поэтому такую ситуацию не всегда можно назвать ремиссией по эпилептическим приступам). Отметим, что никто из пациентов не получал Депакин Хроносфера® более 6 мес. Поэтому у ряда пациентов ремиссия наступила еще до начала приема Депакина Хроносфера® и в среднем длилась $3,1 \pm 3,4$ мес.

Субъективная оценка эффективности терапии врачом. Эффективность терапии врачи оценили как очень хорошую у 347 (34,36%) пациентов, как хорошую у 578 (57,23%), как плохую у 25 (2,48%). 52 врача затруднились ответить (5,15%) и у 8 (0,79%) пациентов ответ не получен.

Субъективная оценка эффективности терапии пациентами или их родителями. Пациенты или их родители оценили эффективность терапии как очень хорошую в 355 (35,15%) случаях, как хорошую в 509 (50,40%), как плохую в 34 (3,37%). Затруднились ответить на этот вопрос 62 (6,14%) пациента и не ответили на него 50 (4,95%).

Особенности эффективности в различных возрастных группах. Прекращение приступов достоверно чаще наблюдалось у детей, чем у взрослых ($p=0,0086$), и достоверно чаще у детей в возрасте 7—17 лет, чем в возрасте до 7 лет ($p<0,00001$; рис. 6). Эта закономерность касалась и отсутствия эффекта — достоверно реже эффект отсутствовал в возрастной группе 7—17 лет ($p=0,029$ и $p=0,019$). В субъективной оценке эффективности врачом и пациентом или его родителями прослеживалась та же закономерность — был достоверно выше процент очень хороших и хороших оценок и ниже — плохих оценок в группе детей в возрасте от 7 до 17 лет (по сравнению с двумя другими возрастными группами).

Эффективность терапии в зависимости от формы эпилепсии приведена в табл. 6.

Прекращение приступов в группах идиопатической фокальной и генерализованной эпилепсии наблюдалось достоверно чаще, чем в других группах ($p<0,00001$). В этих же группах достоверно чаще зафиксирована субъективная оценка терапии как хорошей и очень хорошей (врачами, пациентами или их родителями).

Эффективность Депакина Хроносфера® при синдроме Веста. В исследование было включено 52 пациента с синдромом Веста в возрасте от 4 мес до 7 лет; 47 (90,38%) из них были младше 3 лет. До начала терапии Депакином Хроносфера® 40 (76,92%) пациентов получали терапию другими АЭП. 26 (50,0%) пациентов принимали различные формы Депакина. После назначения Депакина Хроносфера® приступы прекратились только у 9 (17,31%) пациентов, что более чем в 2,5 раза меньше чем в популяции в целом. У 7 (13,46%) больных эффекта не было. У 1 (1,92%) пациента отмечалась аггравация эпилептических приступов.

Средние суточные дозы Депакина Хроносфера®. Препарат назначали в суточной дозе от 6,8 до 86 мг/кг (в среднем $28,6 \pm 10,3$ мг/кг). Средняя суточная доза у детей до 7 лет со-

Рис. 3. Антиэпилептическая терапия до назначения Депакина Хроносфера® ($n=1010$, %)

Рис. 4. Основные причины назначения Депакина Хроносфера® у обследованных ($n=1010$, %)

Рис. 5. Динамика числа эпилептических приступов на фоне применения Депакина Хроносфера® ($n=987$, %)

ставляла $32,1$ мг/кг, 7—18 лет — $26,4$ мг/кг и у пациентов старше 18 лет — 22 мг/кг. При этом 41 (4,06%) больной получал суточную дозу <15 мг/кг, а 79 (7,82%) — >40 мг/кг.

Средняя суточная доза при неуточненной эпилепсии составила $30,7 \pm 11,7$ мг/кг, при идиопатической фокальной — $27,0 \pm 6,4$ мг/кг, при симптоматической и предположительно симптоматической — $27,8 \pm 9,6$ мг/кг, при идио-

Рис. 6. Частота прекращения приступов в разных возрастных группах ($n=987$, %). 1-я группа — пациенты младше 7 лет; 2-я группа — 7–17 лет; 3-я группа — старше 17 лет

патической генерализованной — $24,4 \pm 6,9$ мг/кг; при эпилептической энцефалопатии (включая синдром Веста) — $35,0 \pm 11,6$ мг/кг.

Анализ переносимости терапии Депакином Хроносфера®. На вопрос о нежелательных явлениях положительно ответили 90 (8,91%) пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота — у 19 (1,88%) пациентов, тремор — у 10 (0,99%), увеличение массы тела — у 9 (0,89%), сонливость — у 7 (0,69%), рвота — у 6 (0,59%), диарея, запор, тромбоцитопения, лейкопения и повышение аппетита — по 5 (0,50%) больных, увеличение уровня трансаминаз и тяжесть или боль в эпигастрии — по 4 (0,40%), атаксия, кожная сыпь, возбуждение и затруднения при приеме — по 2 (0,29%), а также реактивный панкреатит, гепатопатия, поликистоз, изжога, головная боль, анемия, выпадение волос, снижение аппетита, ощущение песка на зубах — по 1 (0,10%). Процент пациентов с нежелательными явлениями был статистически достоверно выше в группе взрослых пациентов, чем в двух группах детей ($p=0,00016$; $p=0,042$). Частота

нежелательных явлений у детей до 7 лет составила 6,27%; у детей 7–18 лет — 9,4%, у взрослых — 15,47%.

Отмечены некоторые возрастные особенности нежелательных явлений. Тяжесть и боль в эпигастрии отмечались только у взрослых больных, а повышение уровня трансаминаз, напротив, — только у детей. Точно так же тромбоцитопения и лейкопения зафиксированы только у маленьких детей. Тремор отмечался только у детей старше 7 лет и взрослых.

Нежелательные явления наблюдались у 6 пациентов с синдромом Веста (11,54%), т.е. чаще, чем во всей популяции в целом.

Анализ причин отмены Депакина Хроносфера®. Препарат отменен у 61 (6,04%) пациента, причины отмены указаны у 57 (5,64%) из них. Лечение прекращено по следующим причинам: отсутствие препарата в льготном списке — 18 (1,78%) пациентов, нежелательные явления — 14 (1,39%), конец послеоперационного периода — 6 (0,59%), аггравация — 5 (0,50%), решение родителей — 5 (0,50%), отсутствие эффекта — 3 (0,30%), отказ ребенка — 2 (0,20%), «не нравятся маскирующие продукты» — 2 (0,20%), отсутствие препарата в продаже — 1 (0,10%), «гранулы прилипают» — 1 (0,10%), отсутствие приверженности терапии — 1 (0,10%).

Среди нежелательных явлений, которые послужили причиной отмены препарата, были рвота, диарея, тромбоцитопения, запор — по 2 (0,20%) пациента, реактивный панкреатит, тяжесть или боль в эпигастрии, тошнота, возбуждение, ощущение песка на зубах — по 1 (0,10%).

Результаты исследования и их обсуждение. Несомненным достоинством исследования является его максимальная приближенность к обычной клинической практике. Критерии включения и исключения из исследования минимальны, что позволило за короткий срок (с мая по сентябрь 2009 г.) включить в исследование большое количество пациентов ($n=1010$). В то же время популяция пациентов, участвовавших в исследовании, получилась чрезвычайно разнообразной по факторам, способным повлиять на эффективность и переносимость любой антиэпилептической терапии. Разными были и возрастной состав больных, формы эпилепсии, степень возможной чувствительности к АЭП (некоторые пациенты получали Депакин

Таблица 6. Эффективность терапии (в %) в зависимости от формы эпилепсии ($n=987$)

Эффект терапии	1*		2		3		4		5	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Прекращение приступов	101	33,67	27	67,50	163	38,08	103	60,23	11	15,49
Уменьшение частоты приступов на 75%	68	22,67	4	10,00	111	25,93	46	26,90	19	26,76
Уменьшение частоты приступов на 50%	109	36,33	7	17,50	114	26,64	15	8,77	27	38,03
Нет эффекта	12	4,00	0	0,00	32	7,48	3	1,75	8	11,27
Аггравация	3	1,00	0	0,00	2	0,47	1	0,58	1	1,41
Нет данных	7	2,33	2	5,00	6	1,40	3	1,75	5	7,04
Все формы	300	100,00	40	100,00	428	100,00	171	100,00	71	100,00

*1 — неуточненная эпилепсия; 2 — идиопатическая фокальная; 3 — предположительно симптоматическая и симптоматическая фокальная; 4 — идиопатическая генерализованная; 5 — эпилептическая энцефалопатия.

Хроносфера® как третий и четвертый АЭП), Депакин Хроносфера® назначали как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии и т.д. Все это затрудняло и обработку, и трактовку полученных результатов. В то же время мы получили реальное отражение клинической практики во всем ее многообразии и теперь можем оценить, как диагностируют эпилепсию в нашей стране, какими АЭП и в каких дозах ее лечат.

Существенным недостатком исследования является короткий срок наблюдения. Минимальный срок наблюдения за пациентом составлял 2 мес (в аналогичных отечественных и международных наблюдательных исследованиях — 6 мес) [7]. Поэтому далее мы обсуждаем только краткосрочную эффективность и переносимость Депакина Хроносфера®. Следует отметить, что мы избегаем употреблять термин «ремиссия» и заменяем его на термин «прекращение» или «отсутствие» приступов. Действительно, трудно говорить о ремиссии эпилептических приступов у тех пациентов, у которых приступы отсутствовали лишь 10—20 дней.

Исследование демонстрирует широкий спектр пациентов, которым назначали Депакин Хроносфера®. Конечно, препарат предназначен преимущественно для детей дошкольного возраста и для тех более старших детей и взрослых, кто испытывает трудности при приеме таблетированных форм препарата. Именно поэтому в исследовании основную группу составили дети младше 7 лет. Тем не менее Депакин Хроносфера® активно назначали и детям старше 7 лет, и взрослым. По-видимому, это связано не только с интересом врачей к новой лекарственной форме, но и с удобством применения препарата. Назначение его детям младше 6 мес, на взгляд авторов, не является серьезным нарушением. Оправданием такого назначения служит то, что единственным АЭП, зарегистрированным в РФ для детей начиная с возраста 1 мес, является окскарбазепин (трилептал), но он применяется преимущественно при фокальных формах эпилепсии [1]. Естественно, при выходе за рамки возрастных показаний необходимо более тщательно наблюдать за пациентом.

Список эпилептических синдромов, при которых назначали Депакин Хроносфера®, с одной стороны, подтверждает широкий спектр эффективности препарата, а с другой — демонстрирует хорошую профессиональную подготовку российских epileptологов. Неуточненная эпилепсия диагностирована всего у 29,7% пациентов, тогда как в некоторых международных исследованиях эта цифра достигает 12% [8]. Врачи не только уверенно пользуются Международной классификацией эпилепсии и эпилептических синдромов 1989 г., но и положениями новой «Диагностической схемы для людей с эпилептическими приступами и эпилепсией» 2001 г. [5], выделяют различные эпилептические энцефалопатии, ставят диагнозы редких эпилептических синдромов (Драве, Расмуссена, миоклонии век с абсансами и т.д.). Единственное, что обращает на себя внимание, — это довольно низкий процент идиопатической фокальной эпилепсии. Данный результат можно объяснить двумя причинами: недостаточной диагностикой этих синдромов (в исследовании не включено ни одного пациента с доброкачественной затылочной эпилепсией с поздним дебютом, тип Га-сто) либо тем, что значительная часть пациентов с роландической эпилепсией не получают лечение (что абсолютно правильно). Спектр диагнозов в группе предположительно

симптоматической и симптоматической фокальной эпилепсии отражает реально существующие сложности в определении точной топической локализации эпилептического фокуса, что возможно в основном в условиях epileptологического стационара. Вряд ли лобно-долевая и височно-долевая эпилепсия встречается намного чаще, чем затылочно-долевая и теменно-долевая (см. табл. 3). Скорее всего, она больше известна широкому кругу врачей, чем эпилепсия другой локализации.

Таким образом, врачи назначали Депакин Хроносфера® пациентам разного возраста и с самыми разными эпилептическими синдромами, как фокальными, так и генерализованными. Депакин Хроносфера® также использовали в разных клинических ситуациях, чаще всего при неэффективности предыдущей терапии АЭП (в 1/4 случаев) или плохой ее переносимости. Примерно у каждого 5-го пациента препарат назначали из-за удобства применения.

Что касается краткосрочной эффективности терапии, то она констатирована при назначении Депакина Хроносфера® более чем у 90% больных (эпилептические приступы прекратились и стали более редкими). Относительно невысокий процент (40,1%) полного прекращения приступов вполне ожидаем в такой сложной когорте больных, куда включали пациентов и с заведомо резистентной эпилепсией (эпилептические энцефалопатии), и с эпилепсией, которая постепенно на фоне лечения проявляла свою резистентность. Показатели полного прекращения приступов оказались предсказуемо высокими при идиопатической фокальной (67,5%) и идиопатической генерализованной эпилепсии (60,23%). Различия в эффективности в разных возрастных группах (большая эффективность в возрасте от 7 до 18 лет) объясняются тем, что именно в этом возрасте дебютирует большинство форм идиопатической фокальной и генерализованной эпилепсии. Также предсказуема была невысокая эффективность Депакина Хроносфера® при синдроме Веста — прекращения приступов удалось добиться только у 17% пациентов. Это подтверждает хорошо известные данные о том, что препаратами первой линии в лечении синдрома Веста являются вигабатрин и синактен-депо [9]. Следует отдельно подчеркнуть низкий риск аггравации течения эпилепсии при приеме Депакина Хроносфера® — она наблюдалась у 7 (0,69%) из 1010 пациентов. Врачи и пациенты (или их родители) единодушно оценили эффективность лечения как очень хорошую в 34—35% случаев и как хорошую — в 50—57%.

Исследование показало, что российские врачи придерживаются рекомендованных средних терапевтических доз препарата. Но отдельные пациенты получают маленькие дозы препарата, не способные создать терапевтические концентрации в крови (<10 мг/кг в сутки). В то же время врачи знают о лучшей переносимости вальпроата в детской популяции и при необходимости закономерно используют дозы 40; 50 и даже 60 мг/кг в сутки.

Нежелательные явления отмечались у 8,91% больных. Спектр и частота побочных эффектов соответствует таковым в схожих исследованиях [7]. Предполагалось, что у маленьких детей нежелательных явлений будет больше, однако результаты исследования это не подтверждают. Напротив, чем старше были пациенты, тем чаще наблюдались у них нежелательные явления. О хорошей переносимости свидетельствует и низкий уровень отмены Депакина Хроносфера® — ча-

ще его отменяли из-за отсутствия в льготном списке (1,78%), чем из-за нежелательных эффектов (1,39%).

Выводы:

- исследование показало, что использование Депакина Хроносфера® в комбинированном лечении и монотерапии эпилепсии у взрослых и детей эффективно и безопасно;

- низкий уровень отмены Депакина Хроносфера® свидетельствует как о его хорошей переносимости и эффективности, так и об удобстве применения, особенно у детей раннего дошкольного возраста;

- использование Депакина Хроносфера® является перспективным в терапии эпилепсии у взрослых и детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России, АстраФармСервис, 2009; 1740 с.
2. Pellock J.M., Smith J. M.C., Cloyd C. et al. Extended-release formulations: simplifying strategies in the management of antiepileptic drug therapy. *Epilepsy & Behavior* 2004;5:301—7.
3. Dulac O. and 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.
4. Motte J., Pedespan J.M., Sevestre M. et al. Acceptabilite et tolerance du valproate de sodium, granules a liberation prolongee, en monotherapie chez l'enfant epileptique a partir de trois ans. *Archives de pediatrie* 2005;12:1533—9.
5. Engel J.R. A Proposed Diagnostic Schema for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(6):796—803.
6. Депакин Хроносфера. Инструкция по применению препарата. Рег. Номер: ЛСР-005197/08 от 03.07.2008.
7. Jedrzejczak J., Kuncikova M. and Magureanu S. on Behalf of the VIPE Study Group. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *European Journal of Neurology* 2008;15:66—72.
8. 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.
9. Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A. et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorders* 2007;9(4):353—412.

Е.В. Михайлова, К.А. Якунин, А.П. Рачин

Смоленская государственная медицинская академия

Эпидемиологические и клиничко-психологические особенности головной боли у участников локальных военных конфликтов

THE EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICOPSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEADACHE IN PARTICIPANTS OF LOCAL MILITARY CONFLICTS

E.V. Mikhailova, K.A. Yakunin, A.P. Rachin
Smolensk State Medical Academy

Headache is an urgent problem of modern medicine. The purpose of the investigation was to study the pattern and clinicopsychological aspects of headache in participants of local military conflicts (LMC). Among the examined participants of LMC (n = 162), 69.8% complained of headache.

The clinicopsychological characteristics of posttraumatic and exertion-induced headache are presented depending on the type of LMC.

Key words: posttraumatic headache, exertion-induced headache.

Andrey Petrovich Rachin: Andrey_ratchin@mail.ru

Головная боль (ГБ) — актуальная проблема современной медицины. По данным ВОЗ, мигрень входит в список 20 основных причин нетрудоспособности по всему миру, занимая 12-е место у женщин и 19-е среди обоих полов [1]. К одной из наиболее частых жалоб, предъявляемых пациентами на врачебном приеме, относится ГБ. Прямые и косвенные затраты, которые несет общество, связаны с распространенностью ГБ в молодом, трудоспособном возрасте, дезадаптацией в трудовой и семейной жизни. Участвовавшие случаи локальных военных конфликтов (ЛВК) делают весьма актуальной проблему лечения и реабилитации этой категории пациентов, включая профилактику осложнений, связанных с перенесенными физическими и эмоциональными воздействиями, в том числе ГБ. Значительное снижение качества жизни в связи с частой хронизацией ГБ и наличием

ассоциированных нервно-психических нарушений, злоупотреблением безрецептурными анальгетиками усугубляет состояние проблемы. Проведенные исследования говорят о большом социальном значении проблемы цефалгии, однако в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные о структуре, а также клиничко-психологических особенностях ГБ у участников ЛВК.

Целью исследования явилось изучение структуры, а также клиничко-психологических аспектов ГБ у участников ЛВК.

Материал и методы. Проведено обследование 162 пациентов мужского пола трудоспособного возраста, в прошлом участников ЛВК. Все пациенты были разделены на 2 группы:

- участники боевых действий в Чеченской Республике (n=78, средний возраст — 32,7±1,54 года);