Лечение фокальных эпилепсий: роль вальпроевой кислоты (депакина)

Заключение экспертного совета

Распространенность эпилепсии в России составляет 3,3 на 1000 населения, в контингенте больных старше 14 лет фокальные эпилепсии составляют более 80% [1].

В настоящее время опубликованы данные многочисленных исследований по фармакотерапии фокальных эпилепсий, выполненных согласно требованиям доказательной медицины, в том числе — рекомендации Международной противоэпилептической лиги [2]. Установлено, что при адекватном лечении ремиссия достигается более чем в половине случаев уже при первой монотерапии [3]. В то же время в России среди больных старше 14 лет с фокальными эпилепсиями доля пациентов в ремиссии не превышает 9% [1].

Очевидно, что неблагополучие с лечением эпилепсии определяется, главным образом, положением с лечением симптоматических и криптогенных фокальных эпилепсий, поскольку идиопатические фокальные эпилепсии нередко не требуют фармакотерапии.

Для обсуждения возможности и стратегии улучшения положения в этой области был проведен Экспертный Совет ведущих российских эпилептологов. На основании детального обсуждения принципов лечения фокальных эпилепсий и ситуации с их фармакотерапией в РФ предложена наиболее целесообразная, с точки зрения членов Экспертного Совета, терапевтическая тактика при этой патологии. При этом были приняты во внимание данные по сравнительной эффективности и безопасности различных противоэпилептических препаратов (ПЭП), зарегистрированных в России для монотерапии фокальных эпилепсий, в том числе *вальпроевой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, леветирацетама, окскарбазепина и топирамата.*

Принимая во внимание отсутствие информации о контролируемых клинических исследованиях с использованием воспроизведенных препаратов (дженериков), авторами рассматривались только оригинальные препараты.

В предварительном обсуждении было констатировано общее согласие по следующим положениям:

1) решающим фактором улучшения качества лечения фокальных эпилепсий является адекватный выбор *первого препарата*;

2) тактика лечения фокальных эпилепсий имеет единые принципы выбора препарата. В соответствии с Рекомендациями Международной противоэпилептической лиги [2] доказанной эффективностью в лечении фокальных эпилепсий обладают:

— уровнем убедительности доказательств А: карбамазепин, фенитоин;
— уровнем убедительности доказательств В: вальпроат;
— уровнем убедительности доказательств С: вигабатрин, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, фенобарбитал;

3) выбор препарата в отсутствие доказанных преимуществ эффективности должен быть основан на соотношении безопасности и переносимости, фармакокинетических свойствах, фармацевтической формы и стоимости;

4) при лечении эпилепсии предпочтительно использование лекарственных форм, обеспечивающих постоянную концентрацию препарата в крови и 1—2-кратный прием, т.е. препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества;

5) важным фактором выбора первого препарата, особенно у больных с частыми эпилептическими приступами, является темп титрования дозы, от которого зависит время, необходимое для достижения лечебного эффекта.

Особое внимание было уделено обсуждению роли вальпроевой кислоты в лечении фокальных эпилепсий. При этом принимались во внимание результаты отечественных и зарубежных многоцентровых исследований эффективности и безопасности вальпроевой кислоты [4, 5].

Значение вальпроевой кислоты (депакин) в лечении фокальных эпилепсий определяет следующее:

1) *широта действия*: вальпроат обладает наиболее широким спектром действия, исходя из чего он может назначаться при любых формах эпилепсии, включая неклассифицируемые [6];

2) *эффективность* вальпроата, оцениваемая по частоте ремиссии (отсутствие приступов в течение 6 мес и более), в начальной монотерапии составляет 77% (83,7% детей и 72,7% взрослых) независимо от локализации эпилептического фокуса [5]; аналогичные показатели в российской популяции составляют 73,9% [4];

3) *переносимость и безопасность*: вальпроат имеет хорошо изученный и предсказуемый профиль побочных эффектов, что обеспечивает безопасность терапии, особенно при применении среднетерапевтических доз. По данным J. Jedrzejczak и соавт. [5], частота нежелательных явлений у больных фокальными эпилепсиями, принимавших вальпроат, составила 10,2%, отмена препарата имела место в 1,7% наблюдений. В Российском исследовании VIPe* частота отмены препарата в связи с нежелательными побочными эффектами составила 0,6%.

Согласно международным рекомендациям, при назначении вальпроата пациентам женского пола, планирующим деторождение, следует соотносить риск возможных побочных эффектов в отношении плода и будущего ребенка с преимуществами в отношении эффективности лечения пациентки. Основной целью терапии при подготовке к беременности является исключение генерализованных судорожных припадков на минимальной дозировке ПЭП и последующая ранняя диагностика возможных мальформаций во время беременности;

4) *уровень удержания на препарате*: вальпроат демонстрирует высокий уровень удержания на препарате (процент пациентов, продолжающих принимать препарат к концу периода наблюдения); так, в исследовании VIPe этот показатель составил 90%;

5) *минимальный риск аггравации*: вероятность аггравации при использовании вальпроата, в том числе при фокаль-

* VIPe (Valproate In Partial Epilepsy) — вальпроаты при парциальной эпилепсии. →

ных эпилепсиях, одна из самых низких среди всех ПЭП. Нередко в начале заболевания, особенно у детей, сложно диагностировать форму эпилепсии и характер приступов; вследствие этого вальпроат является препаратом выбора в стартовой противоэпилептической терапии детей;

6) *возможность быстрого достижения терапевтической дозы*: свойства вальпроата позволяют быстро достичь необходимой терапевтической дозы, что чрезвычайно важно при высокой частоте эпилептических приступов;

7) *наличие различных лекарственных форм*: вальпроаты представлены наибольшим разнообразием лекарственных форм, обеспечивающих максимальное удобство применения в разных возрастных группах в конкретных клинических ситуациях, что особенно важно для детей и пожилых. Наличие пролонгированных форм в виде таблеток и микрогранул позволяет улучшить комплаентность (следование рекомендациям врача);

8) *эпилептические энцефалопатии*: эффективное подавление эпилептиформной активности на ЭЭГ делает вальпроат препаратом выбора в монотерапии или в качестве базового в политерапии эпилептических энцефалопатий, сопровождающихся разными видами приступов, в том числе и фокальными (за исключением синдрома Веста, при котором препаратами выбора признаны вигабатрин и АКТГ, и электрического эпилептического статуса медленного сна, при котором эффективны кортикостероиды и бензодиазепины).

Рекомендации Экспертного Совета

Принимая во внимание изложенные выше результаты обсуждения, построенные на анализе опыта применения Депакина в России на протяжении нескольких десятилетий, мировой практики и имеющихся протоколов лечения и международных рекомендаций, Экспертный Совет рекомендует:

— вальпроат в форме Депакин Хроно может назначаться в качестве препарата выбора при любых формах фокальных эпилепсий. У детей следует использовать Депакин Хроносфера начиная с 6-месячного возраста.

Целесообразность применения вальпроата определяется:

— высокой эффективностью при всех формах эпилепсий и типах приступов;

— длительностью удержания на препарате;

— высокой скоростью достижения эффекта;

— очень низкой вероятностью аггравации;

— хорошим профилем переносимости, предсказуемыми побочными эффектами;

— благоприятным соотношением эффективность/стоимость.

Состав Экспертного Совета:

Агранович Олег Виленович, главный детский невролог Ставропольского края, заведующий отделением неврологии Детской краевой клинической больницы, кандидат медицинских наук

Белопасов Владимир Викторович, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО АГМА, заслуженный врач РФ, член Нью-Йоркской академии наук, профессор

Белоусова Елена Дмитриевна, отдел психоневрологии и эпилептологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, профессор

Власов Павел Николаевич, кафедра нервных болезней Московского медико-стоматологического университета, профессор

Гехт Алла Борисовна, кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ, секретарь Европейской комиссии Международной противоэпилептической лиги, профессор

Гузева Валентина Ивановна, кафедра нервных болезней ГОУ ВПО СПбГПМА, профессор

Гуляева Серафима Ефимовна, зав. кафедрой неврологии Владивостокского государственного медицинского университета, профессор

Ермаков Александр Юрьевич, отдел психоневрологии и эпилептологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, кандидат медицинских наук

Зенков Леонид Ростиславович, клиника нервных болезней и лаборатория клинико-нейрофизиологических исследований ММА им. И.М. Сеченова, профессор

Карлов Владимир Алексеевич, кафедра нервных болезней Московского медико-стоматологического университета, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки, профессор

Малинина Елена Викторовна, зав. кафедрой детской и подростковой психиатрии и медицинской психологии Уральской государственной медицинской академии дополнительного образования, доктор медицинских наук

Михайлов Владимир Алексеевич, отдел неврологии ГУ СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, доктор медицинских наук

Овчинникова Анна Александровна, доцент кафедры неврологии Владивостокского государственного медицинского университета, профессор

Перунова Наталья Юрьевна, председатель Совета НП «Эпилептологи Урала», Областной детский центр эпилепсии и пароксизмальных состояний ОДКБ №1 (Екатеринбург), доктор медицинских наук

Петрухин Андрей Сергеевич, главный детский невролог Минздравсоцразвития России, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ, профессор

Повереннова Ирина Евгеньевна, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Самарского государственного медицинского университета, профессор

Прусаков Владимир Федорович, главный детский невролог МЗ Республики Татарстан, зав. кафедрой неврологии ГОУ ДПО Казанской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук

Черникова Ирина Владимировна, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии №2 Ростовского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук

Шнайдер Наталья Алексеевна, руководитель неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета, профессор

Щербоносова Татьяна Анатольевна, зав. кафедрой нервных болезней, нейрохирургии и психиатрии, зав. неврологическим отделением Института повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, главный невролог Хабаровского края

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. и др.* Эпидемиология эпилепсии в России. Журн неврол и психиат (приложение 1) 2006; 3—7.
2. *Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al.* ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47: 1094—1120.
3. *Kwan P., Brodie M.J.* Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314—319.
4. *Белоусова Е.Д. и др.* Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата натрия (Депакина Хроно) в качестве первой монотерапии парциальной эпилепсии. Рос вестн перинатол и педиат 2009; 54: 6: 69—76.
5. *Jedrzejczak J., Kuncikova M., Magureanu S. and VIPe Study Group.* An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. Eur J Neurol 2008; 15: 66—72.
6. *Карлов В.А.* Эпилепсия. М: Медицина 1990.