

УДК 616.853-0.53-07-08

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЕПАКИН ХРОНО У БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Е.В. Онегин¹, к.м.н., доцент; О.Е. Онегина²

¹ - УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² - УЗ «Гродненская детская областная клиническая больница»

В статье приводятся результаты изучения эффективности терапии депакин хроно у 87 пациентов с разными формами симптоматической эпилепсии в возрасте от 1 до 17 лет, находившихся на лечении в неврологическом отделении детской областной клинической больницы г. Гродно. На основании проведенного исследования можно сделать заключение, что депакин хроно является высокоэффективным препаратом в лечении всех форм симптоматической эпилепсии у детей и подростков и может быть успешно использован в лечении больных с неклассифицированными припадками, способствует преодолению терапевтической резистентности у длительно болеющих. Выраженное противоэпилептическое и нормотимическое действие депакина хроно, хорошая комплаентность позволяет оценить указанный препарат в качестве средства, улучшающего качество жизни больных эпилепсией.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, подростки, лечение, препараты вальпроевой кислоты.

The article presents the results of studying the efficacy of therapy with Depakin Chrono in 87 patients with different forms of symptomatic epilepsy aged from 1 to 17 years who received treatment at the Neurological Department of the Grodno Regional Clinical Children's Hospital. Based on the results of the conducted study it may be concluded that Depakine Chrono is highly efficient in treatment of all forms of symptomatic epilepsy in children and adolescents. It may also be used in treating patients with unclassified epilepsy and helps to overcome therapeutic resistance in those with a prolonged course of the disease. Marked antiepileptic and normothymic effect of Depakine Chrono and its good compliance enables us to conclude that the drug helps to improve the quality of life of epileptic patients.

Key words: epilepsy, children, adolescents, treatment, valproic acid compound.

Важнейшей целью лечения эпилепсии является прекращение приступов с минимальными побочными эффектами противоэпилептической терапии [1, 2, 3]. Эпилепсия оказывает влияние на все стороны жизни больного, и понимание этих проблем важно с медицинской и социальной точки зрения [4, 5]. Продолжающиеся приступы негативно отражаются на когнитивных функциях и качестве жизни. Прекращение приступов позволяет уменьшить инвалидизацию и улучшить качество жизни больных [3, 4, 6]. В настоящее время грамотное применение противосудорожных средств, включая базовые и дополнительные препараты, позволяет полностью купировать эпилептические приступы в 65% или добиться существенного улучшения в 85% случаев. Очевидно, что в перспективе преимущества в лечении эпилепсии будут иметь препараты, обладающие широким спектром антиэпилептической активности и минимальными побочными эффектами – первой очереди выбора [2, 3, 4, 7].

Фармакотерапия эпилепсии, несмотря на значительные достижения в последние годы, еще далека от совершенства. В этой связи важное значение приобретают дальнейшие клинко-терапевтические исследования с привлечением современных методов диагностики для уточнения характера процесса и объективизации его динамики в результате подбора максимально эффективной терапии [2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Цель исследования: объективизация максимальной терапевтической эффективности препаратом вальпроевой кислоты – депакин хроно, не сопровождавшейся побочным эффектом у больных с различными видами и частотой эпилептических приступов, на основе результатов клинко-электроэнцефалографического мониторинга исследования у детей.

Материалы и методы

Работа была проведена в период с 01.08.2006 г. по 23.05.2009 г. на базе УЗ «ДОКБ» г. Гродно. Депакином

хроно (фирма «Sanofi Aventis») лечили 87 пациентов с разными формами эпилептических приступов, поступивших в неврологическое отделение в плановом и экстренном порядке. Возраст больных варьировал от 5 месяцев до 17 лет. В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом эпилепсии, установленной формой заболевания, регулярно принимавшие АЭП. Диагноз эпилепсии, ее формы и типы приступов устанавливались в соответствии с МКБ 10 и Международной классификации эпилептических приступов (МПЭЛ, 1981) [2, 14].

Депакин хроно (фирма «Sanofi Aventis»), в виде моно- (при старт терапии) или политерапии (в случае замены неэффективного препарата), назначался с небольших стартовых доз (5 мг/кг/сутки). При хорошей переносимости препарата следовало увеличение дозы на 5 мг/кг/сутки каждые 5-7 дней до достижения отчетливого терапевтического эффекта (15-40 мг/кг/сутки) или появления первых признаков побочных реакций [2, 7, 14, 15]. Терапевтическая доза каждому больному подбиралась индивидуально в зависимости от возраста, массы тела, характера припадка и общего состояния здоровья.

Всем пациентам проводили рутинное неврологическое обследование, нейрофизиологическое (ЭлектроЭГ в динамике, ЭхоЭГ, РеоЭГ). В зависимости от необходимости, использовались консультации других специалистов (педиатра, генетика, окулиста, нейрохирурга, эндокринолога). В динамике у всех детей делали клинический (с обязательным определением тромбоцитов), биохимический (ферменты печени, ионограмма), анализы крови, проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости [1, 2, 5, 11, 14]. У части детей исследовались моча и кровь в Республиканском медико-генетическом центре в г. Минске.

У всех наблюдаемых старше 1 года проводилось ЭЭГ – исследование до и после назначения препарата. У 31 пациента со стойкими припадками и наличием выражен-

ных очаговых симптомов осуществлена компьютерная (КТ) или магнито-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Терапевтическая эффективность депакина оценивалась по стандартным критериям (шкале): очень хороший результат – полное исчезновение эпилептических припадков или редукция припадков эпилепсии около 80% по сравнению с состоянием до назначения лечения, хороший результат – уменьшение частоты припадков до половины, небольшое улучшение или полное его отсутствие (либо ухудшение состояния ребенка) после применения АЭП [5]. Длительность наблюдения составила от 1 до 6 месяцев, с регистрацией числа и тяжести эпилептических припадков, ЭЭГ, а также частоты возникновения нежелательных побочных эффектов.

Для обработки результатов исследования был использован описательный метод статистики. Информация с бумажных носителей (бланков) вводилась в базу данных, построенную в среде Excel.

Результаты и обсуждение

Всего в исследовании участвовало 87 больных в возрасте от 5 месяцев до 17 лет. Основную группу (62%) составили дети 1-14 лет. В возрастном диапазоне эпилептические припадки чаще встречались до 1 года 17 (19,5%), затем от 1 до 3 лет 27 (31%) и у подростков 15 (17,2%) (таблица 1). Среди них было 38 (43,7%) мальчиков и 49 (56,3%) девочек, что не противоречит литературным данным [1, 5, 14].

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту

Возраст	Кол-во	
	абс.	%
До 1 года	17	19,5
От 1 до 3 лет	27	31,1
От 4 до 14 лет	28	32,2
Старше 15 лет	15	17,2

Этиология эпилепсии была установлена только у 33 (37,9%) пациентов из данных анамнеза и при выполнении дополнительных методов исследования (КТ, МРТ). В таблице 2 представлена этиология эпилепсии, если она была известна.

Таблица 2 – Этиология эпилептических припадков

Этиология	Число больных
Перинатальная патология головного мозга	8
Врожденные пороки развития ЦНС	6
Нейроинфекция	6
ДЦП	4
Травма	4
Наследственные заболевания	3
Минимальная церебральная дисфункция	2

КТ и/или МРТ исследование было выполнено 28 (32%) исследуемым, в 8 случаях были выявлены различные структурные изменения: расширения желудочковой системы, порэнцефалии, кисты прозрачной перегородки, кистозно-слипчивые изменения в оболочках, очаговые кисты в веществе мозга, гипоплазия мозолистого тела, мозжечка.

У большей части пациентов (58, соответственно, 66,7%) отмечались первичные генерализованные эпилептические припадки. В 19 случаях (21,8%) были диагностированы парциальные припадки и у 10 (11,5%) – полиморфные, что не совпадает с литературными данными и, возможно, обусловлено преобладанием в выборке детей раннего возраста [1, 3, 5, 14]. В таблице 3 представлено распределение типов эпилептических

Таблица 3 – Характеристика распределения типов эпилептических припадков

Типов эпилептических припадков	Кол-во	
	абс.	%
Симптоматическая фокальная	19	21,8
с простыми парциальными	8	9,2
со сложными парциальными	1	1,2
с парциальными с вторичной генерализацией	10	11,5
Симптоматическая генерализованная	58	66,7
Абсансы	13	14,9
Миоклонические	8	9,2
Клонические	3	3,4
Тонические	4	4,6
Тонико-клонические	29	33,3
Атонические	1	1,2
Полиморфные припадки	10	11,5

Частота эпилептических припадков в обследованной группе колебалась от ежедневных до 1 в 2-5 лет, с преобладанием ежедневных 46%. Что имело значение для оценки терапевтической эффективности.

При проведении неврологического обследования очаговые симптомы поражения выявлены в 53 (60,9%) случаях, особенно выраженные у 20 (30%) больных с врожденными пороками развития ЦНС, детскими церебральными параличами (ДЦП), после перенесенных нейроинфекций и тяжелой ЧМТ.

Проведенные у всех детей исследования общего (с обязательным определением тромбоцитов) и биохимического (ферменты печени, ионограмма) анализов крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, мочи и крови в Республиканском медико-генетическом центре в г. Минске патологии не выявили. Что позволило исключить противопоказания к применению АЭП Депакин хроно [7, 9].

В результате электроэнцефалографии у 69 пациентов патологические изменения выявлены в 42 (60,8%) случаях, в виде очаговой и генерализованной эпилептической активности, повышенной судорожной готовности и диффузных изменений. Электроэнцефалографические показатели, полученные у больных эпилепсией в процессе восстановительной терапии, характеризовались: снижением амплитуды α -волн и частоты билатерально синхронных вспышек α - и θ -активности, а также уменьшением признаков ирритации в лобно-височных и центральных областях, вплоть до полного исчезновения эпилептических комплексов, что свидетельствовало о снижении пароксизмальной активности и улучшении функционального состояния головного мозга. Полученные результаты эффективности коррелировали с динамикой клинического улучшения, однако нормализация биоэлектрической активности происходила медленнее, чем клиническое улучшение [2, 8].

Депакин хроно 47 (54%) больным назначался в качестве монотерапии (старт терапия) и 40 (46%) в комбинации с другими АЭП при недостаточной эффективности предыдущего с целью полной его замены или переходу к политерапии (таблица 4) [15].

При монотерапии эпилептических припадков депакином-хроно у 47 больных с симптоматической эпилепсией была получена следующая терапевтическая эффективность: припадки купировались у 43 (91,4%), значительное улучшение наступило у 2 (4,3%) с абсансами и с парциальными с вторичной генерализацией, уменьшилось на 50% у 2 (4,3%) с генерализованными миоклоническими припадками (синдромом Веста) и с парциальными с вторичной генерализацией.

Таблица 4 – Распределение больных по типу эпилептических припадков и характеру терапии АЭП

Типов эпилептических припадков	Монотерапия	Политерапия
	Кол-во	Кол-во
Симптоматическая фокальная	10	9
с простыми парциальными	5	3
со сложными парциальными	1	
с парциальными с вторичной генерализацией	4	6
Симптоматическая генерализованная	32	26
Абсансы	11	2
Миоклонические (с-м Веста)	1	7
Клонические	3	
Тонические	4	
Тонико-клонические	12	17
Атонические	1	
Полиморфные припадки	5	5

В группе из 40 случаев, где депакин применялся как базовый препарат при политерапии, терапевтическая ремиссия была достигнута у 30 (75%) больных, наступило значительное улучшение у 1 (2,5%), хороший результат получен у 3 (7,5%), незначительный у 3 (7,5%) и у 3 (7,5%) назначение препарата эффекта не имело. Депакин хроно оказался неэффективным при полиморфных припадках, возникших после перенесенного в раннем детстве энцефалита и генерализованных миоклонических припадках (синдроме Веста) 2 (5%). Миоклонические припадки (синдром Веста) вошли также в группу со значительным улучшением – 1 (2,5%) случай, хорошим результатом – 2 (5%) вместе с генерализованными тонико-клоническими припадками – 1 (2,5%) и незначительным – 2 (5%) вместе с абсансами – 1 (2,5%) случай.

Полученные результаты о терапевтической эффективности при различных формах эпилепсии представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение больных в зависимости от терапевтической эффективности депакина хроно при различных формах эпилепсии

Типов эпилептических припадков	Очень хороший		Хороший эффект		Удовл. эффект		Отсут. эффекта	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Симптоматическая фокальная	17	89,4	1	5,3	1	5,3	-	-
с простыми парциальными	8	100,0	-	-	-	-	-	-
со сложными парциальными	1	100,0	-	-	-	-	-	-
с парциальными с вторичной генерализацией	8	80,0	1	10	1	10	-	-
Симптоматическая генерализованная	49	84,5	3	5,2	4	6,9	2	3,4
Абсансы	11	84,6	-	-	2	15,4	-	-
Миоклонические (с-м Веста)	2	25,0	2	25,0	2	25,0	2	25,0
Клонические	3	100,0	-	-	-	-	-	-
Тонические	4	100,0	-	-	-	-	-	-
Тонико-клонические	28	96,6	1	3,4	-	-	-	-
Атонические	1	100,0	-	-	-	-	-	-
Полиморфные припадки	9	90,0	-	-	-	-	1	10,0
Всего	75	86,2	4	4,5	5	5,7	3	3,4

По результатам терапии депакин-хроно оказался высокоэффективным у больных как с парциальной эпилепсией 89,4%, так и генерализованной – 84,5%, и особенно при полиморфных припадках – 90%, что согласуется с данными других авторов [1, 2, 8, 14, 15]. Самая низкая эф-

фективность отмечалась в группе с генерализованными припадками миоклонического характера (синдром Веста) 25%, при таком же количестве случаев с отсутствием эффекта. Однако, учитывая литературные данные [3, 11, 13, 14, 15], полученные результаты показывают хорошую эффективность депакин-хроно и при данного типа припадках.

Выявлена большая эффективность препарата в режиме моно терапии по сравнению с политерапией, возможно, это было связано с наличием во второй группе 5 больных с фармакорезистентными формами эпилепсии (4 с синдромом Веста и 1 с полиморфными припадками), у 2 из которых был получен хороший эффект, у 1 – удовлетворительный и у 2 эффект отсутствовал (синдром Веста и полиморфные припадки) [2, 11, 12, 13, 15].

Побочное действие в виде сонливости в начале лечения, прибавки веса, выпадения волос (алопеция), высыпаний отмечены лишь у 4 больных, исчезнувшие самостоятельно при уменьшении дозы препарата, без нарушений со стороны биохимических показателей крови и изменений на электроэнцефалограмме. У 1 пациента побочный эффект проявился тромбоцитопенией, потребовавшей отмены препарата (таблица 6). Всего нежелательный эффект отмечен у 5 (5,7%) исследуемых.

Таблица 6 – Частота и характер побочных эффектов при применении депакина хроно

Характер побочных эффектов	Количество больных с побочными эффектами		Число пациентов у которых терапия из-за побочных эффектов была отменена
	абс.	%	
Увеличение массы тела	1	1,1	-
Алопеция	1	1,1	-
Тромбоцитопения	1	1,1	1
Рвота	1	1,1	-
Сонливость, вялость	1	1,1	-
Кожная сыпь	1	1,1	-

Вместе с тем, у большинства детей на фоне приема депакина отмечен нормотимический эффект – исчезновение или уменьшение дисфории и поведенческих нарушений, активации психоречевого развития. Редкое возникновение побочных эффектов обусловлено меньшим числом колебаний и исчезновением выраженного пика плазменной концентрации после назначения вальпроата длительного действия, которое проходит после уменьшения дозы [7, 11, 12, 13].

При динамическом наблюдении после выписки из стационара, в интервале времени от 2 недель до 1 месяца, у 5 пациентов припадки возобновились и у 2 с синдромом Веста – участились. Среди них было 4 больных с генерализованными судорожными припадками, 2 – с абсансами и 1 с парциальным, с вторичной генерализацией. При наращивании дозы у 6 детей эффект восстановился. У 1 ребенка припадки прекратились при переходе на конвульсофин.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать заключение, что депакин-хроно является высокоэффективным препаратом в лечении генерализованных и парциальных форм эпилепсии у детей и подростков и может быть успешно использован в лечении больных с неклассифицированными припадками.

Важнейшим достоинством депакин хроно является меньшая кратность приема и редкость возникновения побочных эффектов за счет меньшего числа колебаний

и исчезновения выраженного пика плазменной концентрации после назначения вальпроата длительного действия, которое проходит при уменьшении дозы, и лучше контролируется в режиме монотерапии, однако продолжительное лечение вальпроатами обязывает к регулярному контролю морфологии крови, функции печени и почек.

Полученные электроэнцефалографические изменения прямо коррелировали с результатами от проводимой противосудорожной терапии, однако нормализация биоэлектрической активности происходила медленнее, чем клиническое улучшение, что затрудняло использование данного метода в экспресс диагностике эффективности дозы подбираемого препарата.

Введение в терапевтическую схему депакина хроно способствует преодолению терапевтической резистентности, а также профилактике ее в случаях старта терапии при впервые выявленном заболевании. Выраженное противозипилептическое и нормотимическое действие депакина хроно позволяет оценить указанный препарат в качестве средства, улучшающего качество жизни больных эпилепсией.

Выраженное противозипилептическое действие, широкий терапевтический диапазон в отношении всех видов приступов и форм эпилепсии, хорошая переносимость высоких доз препарата с отсутствием влияния на когнитивные функции, существование различных форм препарата (Депакин Хроно 300 и 500, Депакин Хроносфера) и меньшая кратность приема помогает добиться высокой комплаентности, что позволяет его рекомендовать для лечения эпилепсии у детей и подростков.

Литература

1. Никанорова, М.Ю. Эпилепсия у детей и подростков: руководство для родителей / М.Ю. Никанорова, Е.Д. Белоусова, А.Ю. Ермаков. – Москва, 2005. – 32 с.
2. Мухин, К.Ю. Эпилептические синдромы: справочное руководство / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. – Москва, 2005. – 145 с.
3. Шанько, Г.Г. Современные проблемы лечения эпилепсии у детей / Проблемы детской неврологии: международный рецензируемый сборник научных трудов, посвященный республиканской конференции: Актуальные вопросы диагностики, реабилитации заболеваний нервной системы у детей; под общ. ред. Г.Г. Шанько, К.У. Вильчука. – Вып.2. – Минск: БелМАПО, 2007. – С. 5-12.
4. Международная конференция «Эпилепсия – диагностика, лечение, социальные аспекты»/ Под ред. Е.И.Гусева, А.Б.Гехт. – Москва, 2005. – 240 с.
5. Болдырев, А.И. Эпилепсия у детей и подростков / А.И. Болдырев. – М.: Медицина, 1988. – 250 с.
6. Эпилептология в медицине XXI века / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ЗАО «Светлица», 2009. – 572 с.
7. Формулярный подход к назначению эпилептических препаратов в нейрорепедиатрии: методическое пособие для врачей / А.А. Баранова [и др.]; под общ. ред. акад. РАМН, проф. А.А. Баранова. – Москва, 2003. – 28 с.
8. Зенков, Л.Р. Фармакорезистентные эпилепсии: Руководство для врачей / Л.Р. Зенков, А.Г. Притыко. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 208 с.
9. Guerhni, R. Принципы лечения эпилепсии у детей / R.Guerhni, A. Arzimanglou, O.Brauwier // Медицинская панорама. – 2003. – № 10. – С. 44-47.
10. Эпилепсия: сборник лекций II Республиканской школы по неврологии для молодых специалистов (22-23 ноября 2003 г., Брест-Витебск-Гомель-Гродно-Минск-Могилев). – 2003. – 168 с.
11. Шалкевич, Л.В. Фармакорезистентность эпилепсии детского возраста: причины формирования и пути преодоления / Проблемы детской неврологии: международный рецензируемый сборник научных трудов, посвященный 75-летию Белорусской медицинской академии последипломного образования и 25-летию кафедры детской неврологии/ под общ. ред. Г.Я. Хулупа, Г.Г. Шанько. – Минск: Харвест, 2006. – С. 126-136.
12. Карлов, В.А. Фармакорезистентность и толерантность при эпилепсии / В.А. Карлов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2008. – № 10. – С.75-78.
13. Волф, П. Фармакорезистентность при эпилепсии / П. Волф // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – № 12. – С.55-56.
14. Шанько, Г.Г. Классификация, диагностика и лечение эпилепсии у детей: пособие для врачей / Шанько Г.Г. [и др.]. – Минск, 2003. – 77 с.
15. Белоусова, Е.Д. Рациональная политерапия у детей с медикаментозно-резистентными эпилепсиями / Е.Д. Белоусова, [и др.]. // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – №1. – С. 60-65.

Поступила 29.12.09