

С.Р. Болдырева, д.м.н., А.Ю. Ермаков, к.м.н., детская городская больница № 1, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Фокальные эпилепсии у детей: возможность влияния очага на эффективность антиэпилептического препарата

В связи с тем что в последнее время появился широкий выбор антиэпилептических препаратов (АЭП), возникла необходимость индивидуально подбирать их для лечения данного заболевания, основываясь не только на типе приступов и эпилептического синдрома, но и учитывая индивидуальные клинико-инструментальные характеристики эпилептического процесса у конкретного больного [1, 2]. Большинство экспертов рекомендуют включать в стандарты лечения парциальных эпилепсий у детей карбамазепин (CBZ), препараты вальпроовой кислоты (VPA), топирамат (TRM), а также относительно недавно появившийся на отечественном рынке окскарбазепин (ОХС) [3-8]. Было показано, что эффективность АЭП и спектр их нежелательных эффектов могут зависеть от локализации очага [9-11].

Для сравнения эффективности проведения медикаментозной терапии в зависимости от локализации очага при симптоматических и криптогенных парциальных эпилепсиях у детей было предпринято ретроспективное исследование, основанное на данных реальной клинической практики. Из 3260 пациентов с симптоматическими и криптогенными парциальными эпилепсиями были отобраны пациенты, у которых топика очага не вызывала сомнения. В исследование не были включены больные с неясной локализацией очага и мультифокальными эпилепсиями, а также случаи, где могли быть заподозрены идиопатические эпилепсии. В группу вошло 205 пациентов с височной медиальной эпилепсией, 106 пациентов с затылочными эпилепсиями и 277 пациентов с лобными эпилепсиями. Возраст дебюта заболевания составлял от 2 месяцев до 17 лет, а срок наблюдения от момента последнего изменения терапии — от 3 до 10 лет.

Под эффективностью препарата в этом исследовании понимали его способность обеспечить ремиссию в течение не менее трех лет.

По клиническим характеристикам, а также данным ЭЭГ и МРТ достоверных различий между группами, получавшими CBZ, VPA, TRM, выявлено не было, что позволило провести прямое сравнение эффективности препаратов.

В целом во всех трех группах эффективность VPA была выше по сравнению с CBZ и TRM (при височных — 79 против 61%, $p < 0,05$ для CBZ и 53%, $p < 0,001$ для TRM; при затылочных — 69 против 36%, $p < 0,01$ для CBZ и 8% для TRM, $p < 0,001$; при лобных — 56 против 22%, $p < 0,001$ для CBZ и 10%, $p < 0,001$ для TRM).

Если TRM показал эффективность, сравнимую с CBZ в группе больных с палеокортикальной эпилепсией (53 и 61% соответственно), то в группе пациентов с неокортикальными эпилепсиями CBZ позволил достичь долговременной ремиссии у большего числа пациентов (при затылочных — 36 против 8% для TRM, $p < 0,001$; при лобных — 22 против 10% для TRM, $p < 0,01$).

Помимо этого, при палеокортикальной эпилепсии риск аггравации приступов после применения CBZ был значительно выше (10%), чем при применении VPA (1%, $p < 0,001$) и TRM (3%, $p < 0,01$). При неокортикальных эпилепсиях риск аггравации после применения TRM был таким же высоким,

как после применения CBZ (при затылочных — 13 и 12%, $p > 0,05$; при лобных эпилепсиях — 16 и 15%, $p > 0,05$ соответственно). При применении VPA аггравация приступов во всех группах встречалась значительно реже, чем после применения CBZ при любой локализации и после применения TRM при неокортикальных эпилепсиях — 0-1% случаев ($p < 0,001$ для всех групп).

Во всех возрастных группах эффективность VPA была максимальной при любой локализации очага.

При височной медиальной эпилепсии эффективность TRM при дебюте заболевания до одного года выше, чем у CBZ (20 против 0%, $p < 0,05$), а от 7 до 15 лет была сопоставима с таковой у VPA (66-80% для TRM и 49-56% для CBZ, $p < 0,01$ и 81-84% для VPA, $p < 0,001$). При назначении TRM у детей при затылочной эпилепсии с дебютом заболевания до 10 лет достичь ремиссии не удалось ни в одном случае, а при дебюте заболевания после 10 лет эффективность TRM была сопоставима с таковой после применения CBZ (58 и 56%, $p > 0,05$ соответственно), но уступала VPA (95%, $p < 0,001$). При лобных эпилепсиях назначение TRM позволило достичь полного контроля над приступами главным образом у детей с ранним дебютом заболевания, у которых его эффективность была сопоставима с CBZ (10-28% и 16-23%, $p > 0,05$ соответственно). При височной медиальной и затылочной эпилепсиях эффективность CBZ увеличивается с возрастом (с 0 до 52%, $p < 0,001$ — при височной и с 17 до 67%, $p < 0,001$ — при затылочной эпилепсии), а при лобной — не зависит от возраста дебюта заболевания (16-25%, $p > 0,05$).

Как при криптогенных, так и при симптоматических формах любой локализации эффективность VPA была максимальной ($p < 0,001$ для всех групп по сравнению с CBZ, а также TRM при криптогенных эпилепсиях любой локализации и симптоматических неокортикальных).

При палеокортикальной эпилепсии у детей с наличием очаговой неврологической симптоматики, интеллектуального снижения и аффективных расстройств эффективность применения TRM была сопоставима с эффектом VPA (62 и 65%, $p > 0,05$ соответственно) и превышала эффективность CBZ (29%, $p < 0,05$). При неокортикальных эпилепсиях с наличием

неврологического дефицита и/или психических расстройств эффективность TRM была крайне низкая, и препарат уступал CBZ (0 против 21%, $p < 0,001$ — при затылочных эпилепсиях и 6 против 17%, $p < 0,01$ — при лобных эпилепсиях).

Аналогичная тенденция отмечалась при оценке влияния ЭЭГ-характеристик на эффективность препаратов. Как при палеокортикальной, так и при неокортикальных эпилепсиях эффективность VPA была выше, чем у CBZ при наличии изменений фоновой активности (при височной медиальной — 70 против 37%, $p < 0,01$, при затылочной — 59 против 33%, $p < 0,05$ и при лобной — 51 против 20%, $p < 0,01$) и эпилептиформной активности (84 против 66%, $p < 0,001$ — при височной медиальной, 69 против 38% $p < 0,01$ — при затылочной и 57 против 19%, $p < 0,001$ — при лобной). При палеокортикальной эпилепсии эффективность TRM при диффузном и региональном замедлении фонового ритма была сопоставима с таковой у VPA и превышала эффективность применения CBZ (67% для TRM против 37% для CBZ, $p < 0,01$; 71% для TRM против 52% для CBZ, $p < 0,05$ соответственно).

При затылочной эпилепсии лечение TRM при наличии изменений фоновой активности на ЭЭГ не позволило достичь полного контроля над приступами ни у одного пациента. В случае лобной эпилепсии эффективность TRM была сопоставима с эффективностью CBZ как при изменениях фоновой активности (12 и 20%, $p > 0,05$ соответственно), так и при наличии эпилептиформной активности (11 и 19%, $p > 0,05$ соответственно).

В группе больных с височной медиальной эпилепсией применение VPA и TRM оказалось достоверно более эффективным по сравнению с CBZ при фокальных корковых дисплазиях (89 против 0%, $p < 0,01$ и 100 против 0%, $p < 0,01$ соответственно) и исходе перивентрикулярной лейкомаляции (77 против 40%, $p < 0,05$, 100 против 40%, $p < 0,01$ соответственно). При неокортикальных эпилепсиях эффективность VPA значительно превосходила CBZ в случае наличия патологических изменений на МРТ (при затылочных эпилепсиях — 61 против 30%, $p < 0,05$, при лобных — 48 против 21%, $p < 0,001$). В случае затылочных эпилепсий назначение TRM при наличии изменений на МРТ было неэффективно. Достоверное различие эффективности VPA и CBZ было характерно для фокальных корковых дисплазий (63 против 20%,

$p < 0,05$ соответственно), но не для атрофических изменений (43 против 29%, $p > 0,05$ соответственно) и арахноидальных кист (75 и 67%, $p > 0,05$ соответственно).

У пациентов с лобными эпилепсиями при наличии изменений на МРТ эффективность TRM была минимальной (2%). Достоверное различие эффективности VPA и CBZ было характерно как для фокальных корковых дисплазий (55 против 21%, $p < 0,01$ соответственно), так и атрофических изменений (42 против 22%, $p < 0,05$ соответственно). Применение TRM при наличии фокальных корковых дисплазий и атрофических изменений было неэффективно.

Полного контроля над приступами при инициальной терапии VPA височной медиальной эпилепсии удалось достичь в достоверно большем проценте случаев, чем при инициальной терапии CBZ (79 против 52%, $p < 0,05$).

Результаты инициальной терапии TRM были сопоставимы с VPA (80 и 79% соответственно). При назначении CBZ после предшествующей безуспешной терапии другим препаратом доля пациентов, достигших ремиссии, снижается (с 52 до 17%, $p < 0,01$), причем при использовании TRM эта закономерность отмечена в меньшей степени (с 80 до 46%, $p > 0,05$). В качестве препарата второго выбора TRM оказался более эффективным в достижении ремиссии, чем CBZ (46 против 17%, $p < 0,05$). Эффективность применения VPA не зависит от очереди их применения и превышает эффект CBZ ($p < 0,01$). При неокортикальных эпилепсиях эффективность инициальной терапии VPA была выше по сравнению как с CBZ (при затылочных эпилепсиях — 82 против 37%, $p < 0,001$; при лобных — 63 против 26%, $p < 0,001$), так и TRM (при затылочных эпилепсиях — 82 против 33%, $p < 0,01$; при лобных — 63 против 13%, $p < 0,05$). При затылочных эпилепсиях результаты инициальной терапии TRM достоверно не отличались от CBZ (33 и 37%, $p > 0,05$). В случае назначения после проведения предшествующей безуспешной терапии другим препаратом эффективность применения всех трех препаратов снижается, но эффективность VPA в качестве препарата второй очереди превосходит как CBZ (56 против 15%, $p < 0,01$), так и TRM (56 против 14%, $p < 0,01$). При лобных эпилепсиях эффективность исследуемых препаратов существенно не зависела от очередности их применения. Наиболее часто полный контроль над приступами достигался при применении VPA как в случае инициальной терапии (63 против 26%, $p < 0,001$ — для CBZ и 13%, $p < 0,001$ — для TRM), так и после предшествующей безуспешной терапии другими средствами (50 против 30%, $p < 0,05$ — для CBZ и 7%, $p < 0,001$ — для TRM). TRM уступал по эффективности CBZ как препарат первой очереди

(13 против 26%, $p > 0,05$), так и в качестве препарата второй очереди (7 против 30%, $p < 0,05$).

! Частота возникновения нежелательных эффектов, потребовавших отмены препарата (главным образом за счет нейротоксических и психиатрических осложнений), при применении ВРА была минимальной и не зависела от локализации очага (5-6%).

Частота нежелательных эффектов СВЗ также не зависела от локализации очага (19-21%), была во всех группах выше по сравнению с ВРА ($p < 0,001$). При височной медиальной эпилепсии нежелательные эффекты ТРМ встречались реже, чем при лечении СВЗ (9 против 19%, $p < 0,05$), и их частота была сопоставима с ВРА (9 и 5% соответственно, $p > 0,05$). В случае затылочной эпилепсии частота нежелательных эффектов при применении ТРМ была сопоставима с СВЗ (17 и 21% соответственно, $p > 0,05$) и превышала таковую у ВРА (17 против 6%, $p < 0,05$). При лобной эпилепсии частота нежелательных эффектов была максимальна у ТРМ (31%), превышая таковую у СВЗ (20%, $p < 0,001$) и ВРА (6%, $p < 0,001$).

В зависимости от локализации очага особенности эпилептического процесса могут по-разному предопределять эффективность антиэпилептических препаратов, что может быть обусловлено различной экспрессивностью и чувствительностью мишеней в различных структурах головного мозга [12].

В большинстве клинических ситуаций наибольшей эффективностью обладают ВРА. При выборе второго препарата необходимо учитывать локализацию очага, этиологию симптоматической парциальной эпилепсии, возраст начала заболевания и картину ЭЭГ.

В случае височной медиальной эпилепсии в качестве препарата второй очереди наиболее эффективно применение ТРМ (особенно при дебюте заболевания до одного года, наличии клинико-энцефалографических маркеров органического поражения головного мозга, фокальных корковых дисплазий и исходе перивентрикулярной лейкомаляции). При неокортикальных эпилепсиях в качестве второго препарата возможно применение как СВЗ, так и ТРМ.

При лобных эпилепсиях в качестве второго препарата эффективность СВЗ выше, особенно при дебюте заболевания после одного года, наличии клинико-энцефалографических маркеров поражения головного мозга, фокальных корковых дисплазий и атрофических изменений. Применение ТРМ также может оказаться эффективно при дебюте заболевания до одного года, криптогенной форме или наличии арахноидальных кист. Однако в этих случаях следует помнить о более высокой частоте развития осложнений (главным образом нейротоксических) при лечении ТРМ.

При затылочных эпилепсиях при наличии изменений на МРТ, клинико-энцефалографических маркеров органического поражения головного мозга и при дебюте заболевания до 11 лет ТРМ неэффективен. Возможно его эффективное применение при дебюте заболевания в возрасте от 11 лет и старше у пациентов с криптогенными формами затылочной эпилепсии.

Таким образом, при фокальных эпилепсиях применение ВРА оправдано, эффективно и наиболее безопасно в клинической практике.

Литература

1. Marson A.G., Kadir Z.A., Hutton J.L., Chadwick D.W. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability // *Epilepsia*, 1997; 38: 859-880.
2. Asconape J.J. Some common issues in the use of antiepileptic drugs // *SeminNeurol* 2002 Mar; 22 (1): 27-39.
3. Карлов В.А., Власов П.Н., Хабибова А.О. Депакин 300 и депакин-хроно в терапии эпилепсии // *Журнал неврологической психиатрии им. С.С. Корсакова*, 1999; 99 (10): 20-25.
4. Карлов В.А., Бондарева И.Б., Андреева О.В. Оптимизация дозирования препаратов финлепсин и финлепсин-ретард у больных парциальной эпилепсией на основе популяционного моделирования и лекарственного мониторинга // *Журнал неврологической психиатрии им. С.С. Корсакова* 2002; 102 (6): 15-20.

5. Connock M., Frew E., Evans B.W., Bryan S., Cummins C., Fry-Smith A., Li Wan Po A., Sandercock J. The clinical effectiveness of newer drugs for children with epilepsy: A systematic review // *Health Technology Assessment* 2006, 10 (7): 1-1149.
6. Coppola G. Treatment of partial seizures in childhood // *CNS Drugs*, 2004; 18 (3): 133-156.
7. French J.A., Kanner A.M., Bautista J., Abou-Khalil B., Browne T., Harden C.L., Theodore W.H., Bazil C., Stern J., Schachter S.C., Bergen D., Hirtz D., Montouris G.D., Nespeca M., Gidal B., Marks W.J. Jr., Turk W.R., Fischer J.H., Bourgeois B., Wilner A., Faught R.E. Jr., Sachdeo R.C., Beydoun A., Glauser T.A. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society // *Neurology*. 2004 Apr 27; 62(8): 1261-1273.
8. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kalviainen R.,

- Mattson R., Perucca E., Tomson T. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. 2006 Jul; 47 (7): 1094-1120.
9. Hirsch E., de Saint-Martin A., Arzimanoglou A. New insights into the clinical management of partial epilepsies // *Epilepsia*. 2000; 41 Suppl 5: S13-17.
 10. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy // *Epilepsia*. 2003 Dec; 44 (12): 1573-1577.
 11. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Петрухин А.С., Мионов М.Б., Соборнова А.М. Топамакс при монотерапии эпилепсии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2004; 104 (8): 35-40.
 12. Hassel B., Tauboll E., Shaw R., Gjerstad L., Dingleline R. Region-specific changes in gene expression in rat brain after chronic treatment with levetiracetam or phenytoin // *Epilepsia*, 2010; Early View publication.

«Медицинский совет», № 3-4 (2011)

UA.VPA.13.03.01



SANOFI в епілептології

Депакін* — перша лінія терапії епілепсії у дітей та дорослих як при генералізованих, так і при фокальних типах нападів**



ЩОРІЧНИЙ
КОНКУРС
ПРОФЕСІОНАЛІВ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ
ГАЛУЗІ УКРАЇНИ
ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ РОКУ 2011

Показання

- Дорослі та діти.¹⁻⁴ У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для:
 - лікування генералізованих епілептичних нападів (клонічних, тонічних, тоніко-клонічних нападів, абсансів, міоклонічних та атонічних нападів); синдрому Леннокса-Гасто;
 - лікування парціальних епілептичних нападів (парціальних нападів із вторинною генералізацією чи без).
- Діти.³ Профілактика повторних нападів після однієї або більше фебрильних судом відповідно до критеріїв ускладнених фебрильних судом, коли переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна.

UA.VPA.12.11.01

Спосіб застосування та дози:

- немовлята та діти до 12 років: 30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати сиропу, оральному розчину або гранулам пролонгованої дії);
- діти (від 12 до 18 років) та дорослі: 20-30 мг/кг (перевагу при застосуванні слід надавати таблеткам, таблеткам пролонгованої дії або гранулам пролонгованої дії).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроїду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Випадки важкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо сполучені лікарськими препаратами. Пенікова порфірія. Комбінація з меклономом і екстрактом звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти з масою тіла менше 17 кг. Діти віком до 6 років (тільки для таблетованих форм препарату у зв'язку з ризиком потрапляння таблетки у дихальні шляхи при ковтанні).

Побічні реакції.

Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок і сечовидільних шляхів, шкіри та підшкірної клітковини, судинної розлади, метаболічних та аліментарних розладів, розлади з боку імунної системи, гематологічних розладів, розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз, психічних розладів, вроджених розладів, сімейні та генетичні розлади.

Інформація наведена у скороченому вигляді. Більш детальна інформація щодо препарату наведена в інструкції для медичного застосування препарату.

* В Україні представлені наступні форми випуску препарату Депакін: Депакін Хроно 300 мг, Депакін Хроно 500 мг, Депакін Ентерік 300, Депакін (сироп).

** NICE — Clinical Guideline 20: The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, 2004, www.nice.org.uk/CG20/NICEguideline

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Хроно 300 мг, Наказ МОЗ України від 30.08.2011 № 542, Реєстраційне посвідчення № UA/10298/01/01.

² Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Хроно 500 мг, Наказ МОЗ України від 30.08.2011 № 542, Реєстраційне посвідчення № UA/10118/01/01.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін, Наказ МОЗ України від 14.05.10 № 406, Реєстраційне посвідчення № UA/3817/01/01.

⁴ Інструкція для медичного застосування препарату Депакін Ентерік 300, Наказ МОЗ України від 03.01.12 № 2, Реєстраційне посвідчення № UA/2598/02/01.

Депакін Хроно 500 мг — переможець в номінації «Препарат року» Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея-2011».

Додаток № 1 від 31.08.2011 до Договору № 01/17 від 31.08.2011.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях.

Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua

