

Депакін*



Показання

- **Дорослі та діти.**¹⁻⁵ Монотерапія, а саме первинна генералізована епілепсія: малі епілептичні напади/абсансна епілепсія, масивні білатеральні міоклонічні судоми, великі напади епілепсії з міоклонією або без неї, фотосенситивні форми епілепсії.
Монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними засобами: вторинна генералізована епілепсія, особливо синдром Веста та синдром Леннокса-Гасто; парціальна епілепсія з простою або комплексною симптоматикою (психосенсорні форми, психомоторні форми); епілепсія із вторинною генералізацією; змішані форми епілепсії (генералізовані та парціальні).
- **Діти.**³ Профілактика повторних нападів після однієї або більше фебрильних судом відповідно до критеріїв ускладнених фебрильних судом, коли переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна.

SAUA.VPA.16.12.0814

Спосіб застосування та дози:

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

Побічні дії:

Можливі побічні реакції з боку крові та лімфатичної системи, нервової системи, органів слуху та рівноваги, травного тракту, нирок та сечовидільних шляхів, шкіри та підшкірної клітковини, судинні розлади, метаболічні та аліментарні розлади, розлади з боку імунної системи, гепатобіліарні розлади, розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз, психічні розлади, вродженні, сімейні та генетичні розлади.

Особливості використання у жінок та дітей:

Діти, які зазнають впливу вальпроату внутрішньоутробно, мають високий ризик виникнення серйозних порушень розвитку (до 30–40% дітей) та/або вроджених вад розвитку (приблизно у 11% дітей). Вальпроат не слід призначати вагітним, жінкам дітородного віку та дівчатам, крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування. Лікування вальпроатом повинно здійснюватися під контролем лікаря, який має досвід у лікуванні епілепсії та біполярних розладів. Необхідно ретельно зважувати користь від лікування вальпроатом і ризики при першому призначенні вальпроату, при регулярних переглядах лікування, коли дівчинка досягає статевої зрілості і коли жінка планує вагітність або завагітніла. Лікар повинен переконатися, що всі пацієнтки були поінформовані і розуміють: ризики, пов'язані із застосуванням вальпроату під час вагітності; необхідність використання ефективної контрацепції; необхідність регулярного перегляду лікування; необхідність негайної консультації, якщо жінка планує вагітність або завагітніла.

Інформація подана 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® (сироп), Депакін® Ентерік 300, Депакін® 400.

¹ Депакін Хроно® 300 мг (таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії). Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 18.05.2016 № 453, Р.П. № UA/10298/01/01.

² Депакін Хроно® 500 мг (таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії). Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 623, Р.П. № UA/10118/01/01 (Наказ МОЗ № 715 від 10.10.2014).

³ Депакін® (сироп). Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 623, Р.П. № UA/3817/01/01 (Наказ МОЗ № 297 від 21.05.2015).

⁴ Депакін® 400 мг (ліофілізат для розчину для ін'єкцій). Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 623, Р.П. № UA/10138/01/01 (Наказ МОЗ № 939 від 05.12.2014).

⁵ Депакін® Ентерік 300 мг. Інструкція для медичного застосування. Наказ МОЗ України від 24.06.2016 № 623, Р.П. № UA/2598/02/01 (Наказ МОЗ № 2 від 03.01.2012).

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях і для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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



Вальпроат натрия: 50 лет применения в клинической практике

Благодаря высокой эффективности при всех типах припадков вальпроевая кислота и ее соли (вальпроаты) в большинстве стран остаются одними из наиболее используемых в лечении эпилепсии лекарственными средствами. Противосудорожные свойства вальпроатов случайно обнаружил в 1962 г. французский исследователь Pierre Eymard, а двумя годами позже George Sarratz и соавт. получили первые клинические результаты при оценке противосудорожного эффекта вальпроата натрия. 2017 г. стал «юбилейным» для этого препарата: 50 лет назад — в 1967 г. — он был введен на фармацевтический рынок во Франции для лечения больных эпилепсией. В последующем вальпроат натрия стал применяться в более чем 100 странах мира. В настоящее время в развитых странах вальпроаты используются в качестве основных противоэпилептических препаратов (ПЭП) в лечении большинства пациентов с эпилепсией. Необходимо отметить, что все исследования, результаты которых стали основанием для внесения вальпроатов в рекомендации по лечению эпилепсии в качестве препаратов первой линии, проводились с использованием оригинального вальпроата натрия (препарат Депакин®).

Через некоторое время после появления на рынке оригинального вальпроата натрия была разработана его пролонгированная форма для перорального применения (Депакин® Хроно), в состав которой включили вальпроевую кислоту и ее натриевую соль в соотношении 1:2. Разработка пролонгированной формы вальпроевой кислоты и вальпроата натрия, характеризующейся отсутствием латентного периода времени абсорбции, удлинением временем всасывания и более линейной корреляцией между уровнем дозы и концентрацией в плазме по сравнению с другими пероральными формами вальпроатов, позволила сделать существенный шаг вперед в ведении пациентов с эпилепсией. Вышеперечисленные особенности фармакокинетики формы с медленным высвобождением обеспечивают более устойчивую концентрацию препарата в плазме крови в течение суток, что позволяет преодолевать резистентность к терапии у ряда пациентов. Важным преимуществом препарата Депакин® Хроно является также его лучшая переносимость, что обусловлено отсутствием пиков максимальной концентрации, характерных для традиционных форм (Bergmann и соавт., 1999).

Существует также сироп Депакин; абсорбция вальпроевой кислоты из данной формы препарата происходит очень быстро, и пик концентрации действующего вещества в плазме составляет менее 2 ч.

Форма Депакин® Энтерик была создана для защиты желудочно-кишечного тракта от действия вальпроевой кислоты; абсорбция действующего вещества происходит несколько дольше (2-3 ч), а его максимальная концентрация в плазме достигается через 3-5 ч.

Вальпроаты не активируют ферменты печени, однако подавляют синтез ферментов монооксигеназ группы цитохром P450, что может приводить к увеличению концентраций в плазме других ПЭП, назначаемых одновременно, и это следует учитывать при необходимости проведения политерапии.

Обсуждая особенности фармакокинетики различных форм вальпроата натрия, нельзя не отметить ряд принципиальных отличий между этим препаратом и другой солью вальпроевой кислоты, используемой в клинической практике, — вальпроатом кальция. Кальциевая соль всасывается быстрее и с меньшим стандартным отклонением, чем натриевая (Г.Г. Шанько, Е.Н. Ивашина, Н.М. Чарухина, 2003). Фармакокинетические отличия обуславливают и различия в эффективности вальпроата кальция и вальпроата натрия в пользу последнего. Данные, полученные в результате оценки биоэквивалентности, и совпадения основных фармакокинетических параметров различных производных вальпроевой кислоты позволяют сделать вывод о том, что пролонгированная форма вальпроата натрия обладает лучшими характеристиками и позволяет достичь более стабильного уровня концентрации вальпроата в плазме крови (А.В. Соколов и соавт., 2006).

Вальпроат натрия продемонстрировал эффективность в устранении всех трех типов экспериментально вызванных припадков (модель максимального электрошока, пентилентразоловый тест и «киндлинг-модель»). Это позволило позиционировать препарат как антиконвульсант широкого спектра действия, эффективного практически при всех видах судорожных припадков: генерализованных тонико-клонических, абсансах и миоклонических судорогах, а также при парциальных припадках, что и было подтверждено в ходе клинических исследований.

Установлено, что полное исчезновение абсансов при применении вальпроатов наблюдается как минимум у половины больных (D. Simon, J. Penry, 1975; A. Richens, S. Ahmad, 1975). У пациентов с простыми абсансами контроль за приступами обеспечивается не менее чем в 80-90% случаев (O. Henriksen, S. Johannessen, 1982; B. Bourgeois и соавт., 1987).

В многочисленных исследованиях показано, что частота тонико-клонических припадков на фоне терапии вальпроатами снижается на 75-100% у более чем половины больных (D. Simon,

J. Penry, 1975; R. Davis et al., 1994). Высказывается мнение, что примерно в 70-85% случаев можно достигнуть полного исчезновения тонико-клонических припадков на фоне терапии вальпроатом натрия (B. Bourgeois и соавт., 1987).

Продemonстрировано также, что вальпроаты высокоэффективны в лечении сложных парциальных приступов и несколько менее эффективны при простых приступах (A. Covanis и соавт., 1982). Согласно данным литературы снижения частоты простых и сложных парциальных приступов на 75-100% удается достигнуть в 28% случаев (L. Willmore, 1999).

Вальпроат натрия эффективен в терапии юношеской миоклонической эпилепсии; полного контроля над приступами при этом удается достигнуть не менее чем у 70% больных (A. Covanis и соавт., 1982).

При некоторых формах эпилепсии (детская доброкачественная роландическая, детская доброкачественная затылочная, абсансная, юношеская миоклоническая, фотогенная первично генерализованная, эпилепсия с миоклонико-астатическими припадками, с миоклоническими абсансами, с непрерывными комплексами спайк-волна в медленно-волновом сне, эпилептическая афазия Ландау-Клеффнера) вальпроаты являются препаратами единственного или преимущественного выбора. Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал при вышеперечисленных формах заболевания противопоказаны, так как могут усиливать припадки или усугублять когнитивные и психические нарушения.

Вальпроаты являются основными лекарствами в комбинации с адренокортикотропным гормоном при лечении всех младенческих и детских форм тяжелых эпилептических энцефалопатий, в особенности синдромов Уэста и Леннокса-Гастро.

Одним из самых тяжелых осложнений течения эпилепсии является эпилептический статус, при лечении которого врачи нередко сталкиваются с проблемой рефрактерности к терапии. Поэтому особый интерес представляют данные исследования, проведенного J. Redeker, M. Wittstock и соавт. в Германии и Швейцарии, в котором сравнивали четыре ПЭП в лечении эпилептического статуса. Авторы проанализировали данные о лечении эпилептического статуса с января 2010 по июнь 2013 г. (145 лечебных эпизодов у 124 пациентов) препаратами фенитоин, вальпроат, леветирацетам и лакосамид и оценили их по 4 критериям эффективности. Критерий 1 — последний использованный ПЭП перед прекращением эпилептического статуса. Авторы проанализировали данные о лечении эпилептического статуса с января 2010 по июнь 2013 г. (145 лечебных эпизодов у 124 пациентов) препаратами фенитоин, вальпроат, леветирацетам и лакосамид и оценили их по 4 критериям эффективности. Критерий 1 — последний использованный ПЭП перед прекращением эпилептического статуса. Критерий 2 — последний препарат, включенный в противоэпилептическую терапию в течение 72 ч перед прекращением эпилептического статуса и без изменений сопутствующей терапии. Критерий 3 — последний препарат, включенный в противоэпилептическую терапию или повышенный в дозе в течение 24 ч перед прекращением эпилептического статуса без изменений в сопутствующей терапии. Критерий 4 — последний препарат, включенный в противоэпилептическую терапию в течение 72 ч перед прекращением эпилептического статуса с допускаемыми изменениями в сопутствующей терапии. В соответствии с критерием 1 леветирацетам был более эффективен, чем фенитоин ($p < 0,0007$) и вальпроат ($p < 0,02$). Принимая во внимание критерий 3, фенитоин был менее эффективен, чем вальпроат ($p < 0,04$), леветирацетам ($p < 0,002$) и лакосамид ($p < 0,02$). Относительно единственного ПЭП вальпроат был более эффективен по критериям 1 и 4, чем по критерию 2 ($p < 0,008$; $p < 0,05$), леветирацетам был наиболее эффективен по критерию 1 ($p < 0,0000004-0,05$) и более эффективен по критерию 3, чем критерию 2 ($p < 0,002$).

Раствор леветирацетама для инъекций отсутствует в Украине, но имеется парентеральная форма вальпроата натрия (Депакин®), специально предназначенная для лечения эпилептического статуса. Клинические исследования показывают, что форма вальпроата натрия для внутривенного введения может быть использована для быстрого и эффективного увеличения его концентрации в плазме крови у больных с эпилептическим статусом.



Ю.И. Горанский

В отличие от большинства современных лекарственных средств, используемых при эпилепсии, вальпроат натрия не вызывает значимого угнетения сознания, кровообращения, дыхания, то есть тех симптомов, которые сопровождают нарушения сознания. В исследованиях Ueberall и соавт. внутривенное введение вальпроата натрия способствовало прерыванию течения клинического и биоэлектрического статуса у 78% детей, резистентных к проводимому до этого лечению (внутривенно диазепам, фенобарбитал и фенитоин). Частота ответа на внутривенное введение вальпроата натрия детям и взрослым при бензодиазепинорезистентном судорожном статусе в исследованиях E. Trinka и соавт. составила 70,9%. Частота ответа была лучше у детей, чем у взрослых, и не отличалась между типами эпилептического статуса. Эффект отмечен также при бессудорожных видах эпилептического статуса (со сложными парциальными припадками, абсансами), а также при миоклонических припадках. Наиболее эффективные дозы вальпроата натрия для внутривенного введения: 15-45 мг/кг в виде болюса (6 мг/кг/мин), далее — инфузия 1-3 мг/кг/ч. Приблизительно в 75% случаев эпилептические припадки купировались в течение 20 мин после введения вальпроата натрия.

Очевидно, что универсальность вальпроата натрия связана с его многокомпонентным механизмом действия, однако современные представления об этих компонентах не позволяют полностью объяснить всего клинического многообразия эффектов данного препарата. Например, вальпроат натрия лишен способности блокировать таламические кальциевые каналы (считается, что именно это свойство ПЭП лежит в основе их влияния на абсансы), но тем не менее он оказывает антиабсансный эффект.

В целом следует подчеркнуть, что эффективность вальпроата натрия в устранении как генерализованных, так и парциальных припадков выгодно отличает его от других ПЭП.

Вальпроат натрия нашел также применение в психиатрии. В 90-е гг. XX века началось его широкое использование в качестве нормотимика при лечении и профилактике биполярного аффективного расстройства (R. Post, 1999) в ситуациях, когда отсутствует эффект от применения солей лития. Вальпроат натрия эффективен в лечении острых маниакальных состояний. При этом его эффективность составляет от 48% (C. Bowden et al., 1994) до 80% (H. Emrich et al., 1980). Вальпроаты являются также препаратами выбора в лечении так называемых дисфорических маний, при которых соли лития малоэффективны. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности препарата Депакин® при лечении острых депрессий (R. Post, 1999). Вместе с тем указывается, что наибольшего эффекта от вальпроатов можно достичь при лечении депрессий у больных с быстрой сменой фаз либо с биполярным расстройством 2 подтипа (M. Winsberg et al., 1997).

Вальпроат натрия применяется также при панических и посттравматических стрессовых расстройствах. Суточная доза препарата при этом составляет в среднем 20 мг/кг (P. Keck et al., 1993).

Вальпроат натрия — антиконвульсант, рекомендованный Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для профилактики мигрени. Его эффективность была подтверждена недавними двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями. Дозы препарата, используемые для профилактики мигрени (обычно не более 500 мг/сут), существенно ниже тех, что применяются для лечения эпилепсии.

В заключение отметим, что вальпроат натрия, безусловно, имеет особый статус в клинической эпилептологии и психиатрии. Есть все основания считать, что данный препарат еще долгие годы будет рассматриваться как средство выбора для лечения пациентов с различными формами эпилепсий, припадками сложной семиотики и смешанного типа, малокурабельными эпилептическими синдромами.