

В.Ю. Мартынюк, к.м.н., В.И. Харитонов, Украинский медицинский центр реабилитации детей с органическим поражением нервной системы, г. Киев

Использование инъекционной формы вальпроевой кислоты

Эпилепсия – заболевание, представляющее собой большую медицинскую, социальную и психологическую проблему. Даже доброкачественные формы заболевания, к примеру, детская абсансная эпилепсия, не столь благоприятны для прогноза. В недавних исследованиях показано, что в группе детей с этой формой эпилепсии у 25% пациентов выявлен легкий когнитивный дефицит, 43% больных имели лингвистические проблемы и 61% – психиатрические (гиперактивность, дефицит внимания, тревожность). Кроме того, работы С.С. Camfield и Р.Р. Camfield свидетельствуют о том, что при длительном течении эпилепсии даже у детей без психологических и интеллектуальных нарушений появляются проблемы социального характера.

Учитывая сказанное, становится очевидным, насколько важны раннее успешное лечение заболевания и своевременное купирование развивающегося эпилептогенеза с помощью лекарственных средств.

Одним из эффективных медикаментозных препаратов в лечении эпилепсии считаются вальпроевая кислота и ее соли. Согласно данным European Expert Opinion (2007) вальпроевая кислота эффективно влияет на миоклонии, тонико-клонические, парциальные припадки и абсансы, таким образом покрывая практически весь спектр существующих припадков.

Результаты консенсуса подтверждают данные крупного обсервационного мультицентрового проспективного исследования VIPE с участием 1989 пациентов (взрослых и детей старше 6 лет), длительность наблюдения которых составила 6-12 мес. В исследовании принял участие 431 медицинский центр из 16 стран, в нем изучали эффективность вальпроата в терапии парциальных (фокальных) эпилепсий. Продемонстрированы высокая эффективность вальпроатов, большая приверженность пациентов к назначенной терапии (89% взрослых и 92% детей продолжали прием препарата до конца наблюдения), что связано не только с достаточной эффективностью, но и с хорошей переносимостью назначенного лекарственного средства.

Вальпроаты имеют еще одну важную особенность – наличие инъекционной формы вальпроевой кислоты (IV VPA), которая дает возможность:

- корректировать некурабельные состояния;
- проводить лечение эпилептического статуса (как конвульсивного, так и неконвульсивного);
- быстро наращивать дозы при инициации терапии и антиэпилептической терапии до, во время и после хирургических операций;
- проводить лечение интубированных пациентов, лиц, находящихся в бессознательном состоянии и не способных глотать, а также больных (особенно детей) с рвотой и/или диареей и мальабсорбцией.

Инъекционную форму вальпроевой кислоты используют в медицинской практике с 80-х гг. прошлого века. Перед выведением ее на фармацевтический рынок исследованы фармакокинетические свойства и биоэквивалентность препарата у здоровых людей и больных эпилепсией. Regussa et al. в рандомизированном перекрестном исследовании сравнил фармакокинетику таблетированной формы и внутривенного вальпроата на 6 здоровых добровольцах. Каждый пациент

с интервалами в 10 дней получал однократную дозу таблетированного и внутривенного вальпроата натрия в дозе 800 мг (введение на протяжении 5 мин). При обработке данных выяснилось, что фармакокинетические свойства препарата подобны при обоих путях введения, период полувыведения варьировал между 11 и 15 ч. Показатель распределения лекарственного средства был равен $0,147 \pm 0,004$ л/кг и не выявил большой разницы между пациентами.

Bryson et al. в своем исследовании показали отсутствие существенной разницы в фармакокинетике при внутривенном введении вальпроата молодым и пожилым здоровым добровольцам. Wangemann et al. продемонстрировали возможность замены пероральной формы на инъекционную, при этом суточная доза для внутривенного введения разбивается на три равные части, принимаемые с интервалом в 8 ч.

После оценки фармакокинетических свойств препарата на здоровых добровольцах были проведены исследования по оценке его фармакокинетики у пациентов с эпилепсией и по влиянию сопутствующей терапии другими антиконвульсантами на фармакокинетические свойства вальпроевой кислоты. Так, Loiseau et al. сравнили флуктуации концентрации вальпроата в сыворотке крови при пероральном и внутривенном назначении. Результаты исследований не показали существенных различий в фармакокинетике обеих форм, однако при оценке внутривенной формы наблюдались небольшие флуктуации концентрации, что, по мнению авторов, связано с изменениями клиренса, возникающего вследствие связывания препарата с белками крови.

Кроме адекватной фармакокинетики, крайне важными аспектами любого используемого препарата являются его эффективность и безопасность. Особенно актуальны предъявляемые требования к лекарственным средствам, купирующим эпилептический статус.

Первоначально эффективность внутривенного вальпроата при эпилептическом статусе была изучена на животных. Martin et al. провизировали его путем введения 4-аминопиридина в гиппокамп взрослой крысы, что вызвало длительную эпилептиформную активность (более 60 мин) без очевидного моторного компонента. Вальпроат вводили внутривенно до и после возникновения эпилептического статуса. Внутривенное введение 400-600 мг/кг вальпроевой кислоты на протяжении 100 сек приводило к исчезновению

эпилептиформной активности и предотвращало появление новых разрядов в течение четырех часов. При внутривенном введении 100-300 мг/кг лекарственного средства эпилептиформная активность не исчезала, но предупреждала появление статуса при введении препарата до его индукции. В свою очередь внутривенное введение 80 мг/кг фенитоина или карбамазепина не обеспечивало контроля статуса и не могло предотвратить его начало.

Walton et al. определяли эффективность внутривенного введения вальпроевой кислоты на модели генерализованного конвульсивного эпилептического статуса у крыс, вызванного наложением кобальта на кору головного мозга. Результаты исследования показали, что в данной модели при внутривенном введении вальпроевой кислоты купировалось развитие эпилептического статуса. Наиболее эффективной была доза 211,9 мг/кг, что соответствовало сывороточной концентрации 270 мг/мл через 30 мин после введения.

Использование инъекционной формы вальпроевой кислоты (IV VPA) у пациентов с эпилепсией также показало хорошие результаты. J. Larch et al. провели обзор литературы, посвященной эффективности препарата при различных формах эпилептического статуса, в котором изучили 20 исследований (13 ретроспективных и 7 проспективных) с участием 533 больных (взрослых и детей). Купирование эпилептических припадков в первые 20 мин после введения вальпроевой кислоты наблюдали у двух третей пациентов. В другом исследовании 68 участников с генерализованным конвульсивным эпилептическим статусом рандомизировали на прием IV VPA и внутривенное введение фенитоина. В этом исследовании исчезновения припадков удалось достичь у 66% пациентов, использовавших IV VPA, и у 42% – принимавших фенитоин. Среди больных, у которых контроля припадков не наблюдалось при назначении первого антиконвульсанта, при переводе на IV VPA 79% участников достигли их полного контроля, а при назначении фенитоина припадки контролировались лишь в 25% случаев.

Кроме случаев с конвульсивным эпилептическим статусом, при назначении IV VPA удавалось добиться контроля при неконвульсивных видах эпилептического статуса (со сложными парциальными припадками, абсансами), а также при миоклонических припадках.

IV VPA показал хорошую эффективность при лечении эпилептического статуса у детей. В исследовании



В.Ю. Мартынюк

Uberall et al. IV VPA назначали в дозе 20-40 мг/кг в течение 1-5 мин с повторным введением (при необходимости) 5 мг/кг/ч. Препарат останавливал течение клинического и биоэлектрического статуса у 32 (78%) из 41 ребенка, устойчивого к проводимому до этого лечению (внутривенное введение диазепам, затем фенобарбитала и фенитоина). Никаких серьезных побочных реакций на IV VPA у детей не наблюдалось.

Вопросы безопасности и переносимости антиэпилептического препарата во многом определяют его использование в медицинской практике. Проведены исследования и по безопасности вальпроевой кислоты. Devinsky et al. в своем исследовании показали хорошую переносимость и безопасность низких доз IV VPA при медленном введении. Безопасность быстрого введения при достижении терапевтического уровня оценивали у 21 пациента, применяя среднюю дозу – 24,2 мг/кг и скорость введения – 3-6 мг/кг/мин. Во время исследования серьезных побочных эффектов (изменений артериального давления и ЭКГ) не наблюдалось.

Особенно привлекательно использование IV VPA по причине того, что препарат не обладает побочными эффектами, свойственными бензодиазепинам, фенобарбиталу и фенитоину. Иногда при его применении наблюдаются гипотензия, аритмия, но даже при быстром наращивании доз угнетения дыхательной функции у пациентов не происходит. Ниже приведены рекомендуемые дозы препарата, наиболее эффективные в практике.

1. Для быстрого повышения дозы (при купировании эпилептического статуса, серийных судорог):

- внутривенная инъекция (в течение 5 мин) – 15 мг/кг;
- внутривенная инфузия (через 30 мин после внутривенной инъекции) – 1 мг/кг/ч.

2. Средние суточные дозы:

- взрослым – 20 мг/кг;
- подросткам – 25 мг/кг;
- детям – 30 мг/кг.

На основе приведенных данных литературы можно утверждать, что IV VPA – эффективный и хорошо переносимый препарат, предназначенный для контроля различных видов эпилептического статуса у пациентов разных возрастных групп. Препарат включен в протокол лечения эпилептического статуса у детей, утвержденный Министерством здравоохранения Украины от 13.07.2005 г. № 350.

Список литературы находится в редакции.

Neuro News, № 5 (10), 2006 г.