

Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии (исследование Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки)

К.Ю. Мухин¹, О.А. Пылаева¹, Р.А. Бородин², Л.Н. Мухина¹

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6;

²ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”»;

Россия, 101000, Москва, ул. Мясницкая, 20

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

На базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ) (Москва) проведено исследование сравнительной эффективности и переносимости монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии. Данное ретроспективное исследование охватывает случайную выборку пациентов, проходивших лечение в ИДНЭ в период с 1 декабря 2013 г. по 1 сентября 2014 г.

В данное исследование включены пациенты (n = 131) в возрасте от 1 до 18 лет с симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией, получавшие лечение одним из исследуемых препаратов в монотерапии: 1-я группа – монотерапия Депакином хроносфера (n = 56); 2-я группа – монотерапия препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия (n = 55); 3-я группа – монотерапия окскарбазепином (трилептал) (n = 20).

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что эффективность Депакина хроносфера, пролонгированного карбамазепина и окскарбазепина в монотерапии симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии была сопоставимой (статистически достоверных различий по эффективности не выявлено). Однако у карбамазепина была отмечена наибольшая частота аггравации приступов. Препараты показали примерно одинаковую переносимость (статистически достоверных различий по переносимости не выявлено). Однако отмена препаратов из-за побочных эффектов была самой редкой у Депакина (3,5%), а у карбамазепина и окскарбазепина отмена в связи с непереносимостью была выше (5 и 10% соответственно).

Депакин и окскарбазепин имели наилучшие результаты по блокированию патологической активности на электроэнцефалограмме, а карбамазепин им отчетливо уступал. В связи с этим полная клинико-электроэнцефалографическая ремиссия (продолжительностью 12 мес и более) была достигнута при лечении Депакином хроносфера в 21,5% случаев, окскарбазепином – в 20%, а карбамазепином – всего в 11%. Удержание на терапии в течение 12 мес было примерно одинаковым у всех исследуемых препаратов.

С учетом того, что цель лечения эпилепсии заключается в достижении полного контроля над приступами либо по меньшей мере значительного их сокращения и ослабления при отсутствии значимых побочных эффектов, нарушающих качество жизни пациента, можно сделать вывод о наилучших результатах лечения, которые были получены в группе терапии Депакином хроносфера.

Ключевые слова: эпилепсия, фокальные приступы, симптоматическая фокальная эпилепсия, криптогенная фокальная эпилепсия, вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин, эффективность, переносимость

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-4-15

COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF MONOTHERAPY WITH DEPAKINE CHRONOSPHERE, DRUGS OF CARBAMAZEPINE GROUP WITH EXTENDED RELEASE AND OXCARBAZEPINE IN SYMPTOMATIC AND CRYPTOGENIC FOCAL EPILEPSY (SVT. LUKA'S INSTITUTE OF CHILD NEUROLOGY AND EPILEPSY)

K. Yu. Mukhin¹, O. A. Pylaeva¹, R. A. Borodin², L. N. Mukhina¹

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia;

²National Research University “Higher school of economics”; 20 Myasnitskaya St., Moscow, 101000, Russia

Research on comparative efficacy and tolerability of monotherapy with Depakine chronosphere, drugs of Carbamazepine group with extended release and oxcarbazepine in symptomatic and cryptogenic focal epilepsy has been conducted at Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (ICNE) (Moscow). This retrospective study covers a random sample of patients treated in ICNE in the period from December 1, 2013 to September 1, 2014.

The study included 131 patients aged 1 to 18 years with symptomatic and cryptogenic focal epilepsy receiving treatment with one of the study drugs in monotherapy: group 1 – monotherapy with Depakine chronosphere (n = 56); group 2 – monotherapy with drugs of carbamazepine group with extended release (n = 55); group 3 – monotherapy with oxcarbazepine (trileptal) (n = 20).

The obtained results allow us to conclude that the effectiveness of Depakin chronosphere, carbamazepine with extended release and oxcarbazepine in monotherapy of symptomatic and cryptogenic focal epilepsy was comparable (statistically significant differences in efficacy were not found). However, carbamazepine was awarded the highest frequency of seizures aggravation.

Drugs showed approximately same tolerability (statistically significant differences in tolerability were not found). However, withdrawal of the drug due to side effects was the rarest in Depakine (3.5 %), and withdrawal due to intolerance was higher in carbamazepine and oxcarbazepine (5 and 10 % respectively).

Depakinum and oxcarbazepine had the best results in the blocking of pathological activity on the electroencephalogram, whereas carbamazepine was clearly inferior to them. In this regard, complete clinical-electroencephalographic remission (lasting 12 months or more) was achieved under treatment of Depakine chromosphere in 21.5 % of cases, oxcarbazepine – 20 %, and carbamazepine – only 11 %. Holding on therapy for 12 months was similar in all study drugs.

Considering that the objective of epilepsy treatment is to achieve complete control over seizures, or at least substantially reduce and weaken them in the absence of significant side effects that disturb the patient's quality of life, it can be concluded that the best treatment results were obtained in group of depakine chronosphere therapy.

Key words: *epilepsy, focal seizures, symptomatic focal epilepsy, cryptogenic focal epilepsy, valproate, carbamazepine, oxcarbazepine, efficacy, tolerability*

Эпилепсия – одно из наиболее распространенных заболеваний в детском возрасте. Заболеваемость составляет от 41 до 83 случаев на 100 тыс. детского населения с максимумом среди детей первого года жизни – от 100 до 233 случаев на 100 тыс. [1]. Распространенность эпилепсии в популяции высока и достигает от 5 до 8 случаев на 1000 среди детей до 15 лет, а в отдельных регионах – до 1 % [3, 4].

В последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в лечении эпилепсии: создание современной классификации эпилепсии, совершенствование методов диагностики (в том числе широкое применение видеоэлектроэнцефалографического (видео-ЭЭГ) мониторинга, внедрение в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) с высоким разрешением; появление современных генетических исследований), применение в клинике множества новых эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП). Благодаря современным достижениям в области эпилептологии эпилепсия вышла в разряд курабельных заболеваний, и приблизительно у 65 % пациентов удается достичь ремиссии приступов [22]. Однако в настоящее время представления о целях лечения эпилепсии значительно изменились – расширились и включают оценку показателя качества жизни (охватывающего различные сферы жизни больного: физическое и психическое здоровье, образование, социальное и психологическое функционирование). Правильное определение типа приступов и эпилептического синдрома – необходимое условие для назначения адекватной терапии: выбор АЭП зависит от типа приступа, а продолжительность антиэпилептической терапии определяется главным образом формой эпилепсии (эпилептическим синдромом) [21].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и лечении эпилепсии в последние десятилетия, доля резистентных к медикаментозному лечению форм эпилепсии остается достаточно большой [16, 17]. По данным В.А. Карлова (2010), Р. Kwan, М. J. Brodie (2006), А. Gil-Nagel, Н. Marin (2011), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. Согласно новой дефиниции, к резистентной эпилепсии относят те случаи заболевания, при которых невозможно достичь устойчивой ремиссии приступов при применении 2 одобренных базовых для данной формы эпилепсии и переносимых АЭП в монотерапии или в комбинации. При этом необходимо еще 2 условия: наличие в среднем 1 приступа в месяц за период наблюдения 18 мес, а также за это время не должно быть периода отсутствия приступов более 3 мес [8, 13, 15].

Выделяют объективные и субъективные (псевдорезистентность) причины резистентности приступов к терапии. К объективным причинам относятся формы эпилепсии, возникающие у больных с тяжелым поражением мозга: пороками развития головного мозга, фокальными кортикальными дисплазиями, при наследственно-дегенеративных заболеваниях и др. Субъективные причины многообразны и включают: неправильно установленный диагноз эпилепсии (например конверсионные приступы); неправильный выбор препарата (например карбамазепин при абсансах и миоклонических приступах); неадекватная возрастная доза АЭП; невыполнение пациентами назначений врача и др. [3].

Другой актуальной проблемой остается переносимость и безопасность АЭП. Эпилепсия – заболевание, требующее длительной многолетней терапии

(не менее 3 лет после прекращения приступов). Как и все лекарственные средства, АЭП не лишены побочных эффектов, и в настоящее время частота медикаментозных осложнений при антиэпилептической терапии достигает, по данным разных авторов, 7–25 % [2, 5, 6]. Поэтому при лечении больного эпилепсией необходимо соблюдать баланс между частотой приступов и выраженностью побочных эффектов у каждого конкретного пациента. Рациональная антиэпилептическая терапия должна способствовать улучшению качества жизни пациента и его социальной адаптации.

В настоящее время АЭП первого поколения (старые АЭП) (барбитураты, фенитоин) применяются ограниченно – при тяжелых резистентных формах эпилепсии и только в качестве дополнительного препарата (не в монотерапии). Карбамазепин и препараты вальпроевой кислоты и в настоящее время считаются базовыми препаратами (традиционные АЭП) для лечения эпилепсии [3, 6]. В последние годы создан ряд новых АЭП: ламотриджин, окскарбазепин, левитирацетам, лакосамид, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, руфинамид, зонисамид, эсикарбазепин, прегабалин, перампанел. Несмотря на то, что новые АЭП создавались с учетом прошлого опыта и их конкурентоспособность должна базироваться на принципах высоких стандартов эффективности и безопасности (не меньшая эффективность по сравнению с традиционными АЭП и более благоприятные параметры безопасности), в настоящее время ни один из АЭП (включая препараты последнего поколения) нельзя назвать абсолютно безопасным [2, 3]. Более того, сравнительные исследования эффективности новых и базисных АЭП зачастую показывают лучшую эффективность и переносимость базисной терапии [11]. Поэтому идеального антиконвульсанта пока не существует. Не исключено, что создание его невозможно!

Уже более 40 лет вальпроевая кислота и ее соли широко применяются в лечении эпилепсии у пациентов любого возраста, включая детей [7] и пожилых людей [23, 24], и стойко удерживают позицию препаратов первого выбора. Препараты карбамазепина высокоэффективны, однако имеют более узкий спектр терапевтического действия (они широко применяются при фокальных приступах, но не рекомендуются при многих формах идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), так как могут вызывать агрессию абсансов, миоклонических приступов и некоторых других типов приступов). По данным многочисленных исследований, при монотерапии препаратами вальпроевой кислоты стойкую многолетнюю ремиссию удается достигнуть более чем у 50 % пациентов. Этот показатель значительно выше при лечении вальпроатами, чем препаратами других групп,

также используемыми в виде монотерапии, и составляет 52 % в общей группе больных эпилепсией [21], 59 % – у больных с генерализованными формами эпилепсии и 44,5 % – у пациентов с парциальными формами [10, 12, 20]. При ИГЭ у 85 %, а при отдельных формах ИГЭ (детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами, юношеская миоклоническая эпилепсия) – у 90 % и более пациентов может быть достигнута ремиссия на монотерапии вальпроатами [6]. Высокая эффективность сочетается с хорошей переносимостью вальпроатов. По данным E. Perucca (2002), побочные эффекты вальпроатов, приводящие к отмене препарата, наблюдались только у 5 % пациентов и у 11 % и 22 % пациентов, получавших карбамазепин и фенобарбитал соответственно в виде монотерапии [23]. Вальпроаты не оказывают негативного влияния на когнитивные функции и во многих случаях способствуют их улучшению, за счет нормализации ЭЭГ могут позитивно влиять на поведение и настроение [14, 19]. Препараты вальпроевой кислоты успешно применяются у пациентов разных возрастных групп, при различных формах эпилепсии и типах приступов как в моно-, так и в политерапии; в клинических ситуациях, когда невозможен пероральный прием АЭП (эпилептический статус, послеоперационный период, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта и др.), применяется инъекционная форма препарата. Большое значение имеет существование различных лекарственных форм вальпроатов, в том числе таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (Депакин энтерик), таблетки пролонгированного действия (с замедленным высвобождением действующего вещества, такие как Депакин хроно), сироп – жидкая форма для маленьких детей (например Депакин сироп), инъекционная форма (для лечения эпилептического статуса и применения у пациентов, для которых невозможен пероральный прием препаратов). Особое значение имеет современная форма препарата в микрогранулах (Депакин хроносфера), которая имеет пролонгированное действие, может применяться 2 или даже 1 раз в сутки у пациентов разных возрастных групп, включая и маленьких детей, а также очень удобна у больных с трудностями глотания таблеток. Уменьшение кратности приема с 3 раз в день до 2 или 1 раза в день (при применении Депакина хроносфера возможен однократный прием препарата в сутки) при переходе на пролонгированные формы АЭП более удобно для пациентов, следовательно, повышает и качество жизни и комплаентность терапии. Депакин хроносфера – препарат вальпроевой кислоты в микрогранулах пролонгированного действия. Преимущества Депакина хроносфера: 1) более стабильная концентрация в плазме; 2) снижение риска дозозависимых побочных эффектов в периоды пика концентрации и рецидива

приступов в период «провала» концентрации; 3) улучшенная всасываемость и переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими вальпроатами; 4) минимальная частота аллергических реакций; 5) разнообразие дозировок: 100, 250, 500, 750, 1000 мг; 6) отсутствие риска аспирации у детей.

В наиболее раннем исследовании (J. Motte et al., 2005) препарат Депакин хроносфера применяли в монотерапии у детей с эпилепсией в возрасте 3 лет и более. Эффективность и переносимость терапии, удовлетворенность лечением оценивали через 90 дней после начала приема препарата. Данные сравнивали с показателями предшествующей терапии (199 детей ранее получали вальпроат в форме сиропа). В исследовании участвовали 307 детей: 110 детей младше 5 лет и 197 детей от 5 до 14 лет. Получены высокие показатели приемлемости лечения через 90 дней (в группе пациентов младше 5 лет – 83,3 %; в группе пациентов старше 5 лет – 80 %). У пациентов, ранее получавших вальпроат в форме сиропа ($n = 199$), переход на Депакин хроносфера приводил к более благоприятным показателям приемлемости терапии (менее 5 лет – $p = 0,0189$; более 5 лет – $p < 0,0001$). Пациенты считали прием Депакина хроносфера более удобным ($p < 0,001$), в том числе и в связи с возможностью двукратного приема (по сравнению с вальпроатом в форме сиропа, который необходимо принимать 3 раза в день) и нейтральным вкусом препарата. Ремиссия приступов через 90 дней лечения была зарегистрирована в 77 % случаев (70,3 и 82,5 % в двух группах соответственно). Особенно у всех детей, ранее принимавших вальпроат в форме сиропа, было отмечено уменьшение числа приступов. Лечение хорошо переносилось, и в 87 % случаев отмечалась высокая комплаентность и приверженность терапии. Таким образом, отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость Депакина хроносфера [18].

Новые АЭП, как правило, имеют пролонгированное действие. Со времени появления первых из новых препаратов постоянно проводятся сравнительные исследования, целью которых является доказательство не меньшей эффективности новых АЭП по сравнению с традиционными, а также сходных или более благоприятных показателей эффективности новых. Одним из наиболее масштабных и фундаментальных было исследование SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs – сравнение стандартных и новых АЭП) – открытое, рандомизированное, контролируемое сравнительное исследование, целью которого являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии [11]. Исследование проводилось на базе амбулаторных отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость

терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста. В том числе пациенты ($n = 1721$) с парциальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин, были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина или топирамата. Данное исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости и не меньшую эффективность, а следовательно, и возможные перспективы в лечении фокальных приступов. Препаратом первого выбора в лечении ИГЭ, по данным авторов исследования, остается вальпроат [11].

В недавно опубликованном исследовании A. Bertsche et al. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 месяцев до 16,9 года). Авторы проанализировали истории болезни пациентов, которым в качестве инициальной монотерапии был назначен леветирацетам, вальпроат или окскарбазепин в период между 2007 и 2011 гг. Авторы регистрировали долю пациентов с неудачей лечения в результате неэффективности препарата или появления непереносимых побочных эффектов инициальной монотерапии. Неудача лечения зарегистрирована у 29 (48 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, у 18 (37 %) из 49 пациентов, получавших вальпроат (для лечения фокальных или генерализованных эпилепсий). Неудача лечения, связанная с неэффективностью инициальной монотерапии, зарегистрирована у 25 (41 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, и только у 11 (22 %) из 49 больных, получавших вальпроат ($p \leq 0,05$). Замена терапии в связи с побочными эффектами проведена у 4 (7 %) из 61 пациента на леветирацетаме и у 7 (14 %) из 49 пациентов из группы вальпроата. Инициальная монотерапия была недостаточно эффективна у 21 (50 %) из 42 пациентов, принимавших леветирацетам, и у 10 (29 %) из 34 пациентов, получавших окскарбазепин (для лечения фокальных эпилепсий). Изменение препарата для монотерапии было вызвано недостаточной эффективностью терапии у 17 (40 %) из 42 пациентов, получавших леветирацетам, и у 6 (18 %) из 34 пациентов из группы окскарбазепина ($p \leq 0,05$). Побочные эффекты, приводящие к отмене терапии, были зарегистрированы у 4 (10 %) из 42 пациентов из группы леветирацетамы и у 4 (12 %) из 34 пациентов из группы окскарбазепина [9].

Таким образом, авторы обнаружили статистически значимые различия по эффективности инициальной монотерапии АЭП. Леветирацетам значительно чаще был неэффективен в инициальной монотерапии, чем вальпроат или окскарбазепин.

На базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ; Москва) проведено исследование сравнительной эффективности и переносимости монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической фокальной эпилепсии (СФЭ) и криптогенной фокальной эпилепсии (КФЭ).

Данное ретроспективное исследование представляет собой случайную выборку пациентов по базе историй болезни ИДНЭ (3150 пациентов с эпилепсией) и проведено в период с 1 декабря 2013 г. по 1 сентября 2014 г.

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование были включены пациенты ($n = 131$) в возрасте от 1 до 18 лет с СФЭ и КФЭ, получающие лечение одним из исследуемых препаратов в монотерапии: 1-я группа – монотерапия Депакином хроносфера ($n = 56$); 2-я группа – монотерапия препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия ($n = 55$); 3-я группа – монотерапия окскарбазепином (трилептал) ($n = 20$).

Критерии включения:

- верифицированный диагноз СФЭ или КФЭ, включая эпилепсию как последствие перинатального поражения центральной нервной системы, инсульта, опухоли и травмы;
- изменения на МРТ/компьютерной томографии головного мозга, имеющие связь с эпилептическими приступами (позволяющие диагностировать симптоматические формы эпилепсии);
- клиничко-ЭЭГ-признаки СФЭ при отсутствии структурных нарушений по данным МРТ (криптогенные формы);
- возраст пациентов от 1 до 18 лет;
- регулярное посещение врача с проведением обследований (перечислены ниже);
- регулярный прием исследуемого АЭП.

У всех родителей пациентов получено согласие на обработку данных по истории болезни без указания персональных данных.

Критерии исключения:

- клинические и/или ЭЭГ-признаки, являющиеся диагностическими критериями идиопатических фокальных или генерализованных, а также симптоматических генерализованных форм эпилепсии;
- эпилепсия при наследственно-дегенеративных заболеваниях и тяжелых врожденных пороках развития головного мозга;
- политерапия АЭП;
- нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катамнезе, пропуск приема АЭП.

Всем пациентам проводилось обследование в следующем объеме:

- подробный сбор анамнестических данных;
- оценка неврологического статуса;
- краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций);
- ЭЭГ в динамике, включая обязательное проведение видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна (ЭЭГА-21/26 ЭНЦЕФАЛАН-131-03);
- МРТ-исследование (GE; 1,5 Тл) или высокоразрешающая МРТ (3 Тл; по эпилептологической программе – по показаниям);
- для исключения побочных эффектов терапии – общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультация педиатра, по показаниям – консультация психиатра;
- определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина (для пациентов, получающих эти препараты) в крови методом газожидкостной хроматографии.

Проведена текущая оценка результатов исследования (отдельно в 1-й, 2-й и 3-й группах), включавшая:

- 1) оценку влияния терапии на эпилептические приступы:
 - частоту приступов;
 - характер приступов;
 - провоцирующие факторы;
 - продолжительность приступов;
 - аггравацию приступов;
 - частоту преждевременной отмены исследуемого препарата в связи с неэффективностью лечения;
- 2) оценку влияния терапии на ЭЭГ (по данным видео-ЭЭГ-мониторинга) (отдельно в 1-й, 2-й и 3-й группах):
 - влияние на региональную эпилептиформную активность (индекс во сне и бодрствовании);
 - влияние на диффузную (при вторичной билатеральной синхронизации) эпилептиформную активность (индекс во сне и бодрствовании);
 - влияние на ЭЭГ-паттерны приступов (длительность, индекс во сне и бодрствовании);
- 3) оценку переносимости терапии (отдельно в 1-й, 2-й и 3-й группах):
 - характер побочных эффектов;
 - частоту встречаемости побочных эффектов в целом;
 - частоту встречаемости серьезных побочных эффектов;
 - частоту встречаемости побочных эффектов, которые привели к преждевременному прекращению терапии исследуемым препаратом.

Итоговая оценка результатов исследования включала:

- 1) критерии оценки эффективности терапии:
 - полная ремиссия (отсутствие приступов и полная нормализация ЭЭГ, включая видео-ЭЭГ-мониторинг со сном);
 - клиническая ремиссия (отсутствие приступов с сохранением интериктальной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ);
 - урежение частоты приступов на 50 % и более;
 - отсутствие эффекта или минимальный эффект (редукция менее чем на 50 %) в отношении приступов;
 - аггравация приступов;
- 2) критерии оценки переносимости терапии:
 - характер побочных эффектов;
 - частоту встречаемости побочных эффектов в целом;
 - частоту встречаемости серьезных побочных эффектов;
 - частоту встречаемости побочных эффектов, которые привели к преждевременному прекращению терапии исследуемым препаратом.

Также был изучен показатель «удержание на терапии», отражающий, в какой доле случаев прием исследуемого препарата был продолжен после 1 года применения в монотерапии; в какой доле и по какой причине прием препарата был прекращен (до окончания исследования).

После анализа показателей эффективности и переносимости терапии в 1-й, 2-й и 3-й группах проведено сравнение полученных показателей в 3 группах.

Результаты

Терапия Депакином хроносфера, 1-я группа

Первая группа включала 56 пациентов (34 – мужского пола, 22 – женского пола) в возрасте от 1 до 10 лет (средний возраст – 5,3 года) с симптоматическими ($n = 40$) и криптогенными ($n = 16$) формами эпилепсии. Депакин хроносфера в инициальной терапии (в качестве первого АЭП после установления диагноза эпилепсии) получали 44 пациента и в качестве альтернативной монотерапии (переведены на Депакин хроносферу после низкой эффективности или плохой переносимости первого АЭП) – 12 пациентов. Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила от 12 мес до 5 лет (во всех случаях продолжительность наблюдения составила более 1 года).

Оцениваемый показатель удержания на терапии более 1 года составил 47 (84 %) из 56 пациентов, при этом 31 пациент продолжал принимать препарат в монотерапии, 16 пациентам был добавлен второй препарат. Отмена препарата проведена у 9 (16 %) пациентов, из них у 2 (3,5 %) больных в связи с побочными эффектами, у 7 (12,5 %) – в связи с низкой эффективностью.

Таблица 1. Эффективность Депакина хроносфера в отношении эпилептических приступов ($n = 56$; обобщенные данные)

Эффект > 50 %	Ремиссия	Эффект < 50 %	Аггравация
18 (32 %)	26 (47 %)	12 (21 %)	0

Эффективность терапии Депакином хроносфера в отношении приступов

Уменьшение частоты фокальных приступов не менее чем на 50 % было достигнуто у 18 (32 %) пациентов (у 5 из них в начале лечения наблюдалась ремиссия продолжительностью 1–4 мес с дальнейшим возобновлением приступов, однако их урежением по сравнению с исходной частотой; в этих случаях эффект был оценен как урежение приступов более чем на 50 %). Ремиссия (отсутствие приступов на протяжении не менее 12 мес наблюдения) была достигнута у 26 (47 %) пациентов. Эффективность была оценена как менее 50 % (минимальная эффективность) только у 12 (21 %) пациентов (табл. 1). Ни в одном случае не наблюдалось отсутствие эффекта или аггравация приступов.

Эффективность Депакина хроносфера в зависимости от инициальной или альтернативной монотерапии

У пациентов, получавших Депакин хроносфера в инициальной монотерапии ($n = 44$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 15 (34 %) случаях, ремиссия – в 19 (43 %), эффект менее 50 % – в 10 (23 %) случаях.

У пациентов, получавших Депакин хроносфера в альтернативной монотерапии ($n = 12$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 4 (33 %) случаях, ремиссия – в 7 (58 %) случаях, минимальный эффект (менее 50 %) – у 1 (9 %) пациента (табл. 2). Ни в одном случае не было зарегистрировано ухудшения или аггравации приступов.

Хотя результаты несколько лучше у пациентов с альтернативной монотерапией: значительное улучшение или достижение ремиссии – у 77 % пациентов с инициальной монотерапией и у 91 % пациентов с альтернативной монотерапией, следует учитывать,

Таблица 2. Эффективность Депакина хроносфера ($n = 56$) в зависимости от вида монотерапии (инициальная или альтернативная)

Вид монотерапии	Ремиссия	Эффект > 50 %	Эффект < 50 %	Аггравация
Инициальная ($n = 44$)	19 (43 %)	15 (34 %)	10 (23 %)	0
Альтернативная ($n = 12$)	7 (58 %)	4 (33 %)	1 (9 %)	0

Таблица 3. Эффективность Депакина хроносфера ($n = 56$) в монотерапии в зависимости от формы эпилепсии

Форма эпилепсии	Ремиссия	Эффект > 50 %	Эффект < 50 %	Агgravация
КФЭ ($n = 16$)	8 (50 %)	5 (31 %)	3 (19 %)	0
СФЭ ($n = 40$)	18 (45 %)	14 (35 %)	8 (20 %)	0

что в нашем исследовании большую долю составляли пациенты с инициальной монотерапией.

Эффективность Депакина хроносфера в зависимости от формы эпилепсии

У пациентов с СФЭ, получавших Депакин хроносфера в монотерапии ($n = 40$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 14 (35 %) случаях, ремиссия – в 18 (45 %), эффект менее 50 % – в 8 (20 %) случаях.

У пациентов с КФЭ, получавших Депакин хроносфера в монотерапии ($n = 16$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 5 (31 %) случаях, ремиссия – в 8 (50 %), эффект менее 50 % – в 3 (19 %) случаях (табл. 3).

Таким образом, эффективность была сравнимой у пациентов с КФЭ и СФЭ: значительное улучшение или достижение ремиссии отмечено у 81 % пациентов с КФЭ и у 80 % пациентов с СФЭ. Следует учитывать, что в нашем исследовании большую долю составляли пациенты с симптоматическими формами эпилепсии. Ни в одном случае не было зарегистрировано ухудшения или агgravации приступов.

Эффективность Депакина хроносфера в отношении изменений на ЭЭГ

Улучшение на ЭЭГ при проведении продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга было зарегистрировано у 21 (38 %) пациента, в том числе полное блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ зарегистрировано у 12 (21 %) пациентов (табл. 4). Улучшение в виде уменьшения индекса мультирегиональных доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) и/или блокирования диффузных разрядов зафиксировано у 7 пациентов, в виде уменьшения индекса региональной эпилептиформной активности – у 14 пациентов. В целом уменьшение индекса эпилептиформной активности на фоне лечения Депакином хроносфера или полное блокирование эпилептической активности при исследовании в динамике – у 59 % пациентов. Отсутствие существенного улучшения на ЭЭГ (преимущественно эпилептиформная активность по типу ДЭПД мультирегионально с нарастанием во сне) отмечено у 22 (39 %) пациентов. В 1 случае зарегистрировано ухудшение в виде нарастания индекса мультирегиональной эпилептиформной активности.

Таблица 4. Эффективность Депакина хроносфера в отношении изменений на ЭЭГ ($n = 56$)

Значительное улучшение, уменьшение индекса эпилептиформной активности	Нормализация ЭЭГ, блокирование эпилептиформной активности	Отсутствие значительного улучшения	Агgravация
21 (38 %)	12 (21 %)	22 (39 %)	1 (2 %)

В связи с отсутствием четкой корреляции между изменениями на ЭЭГ и клиническим улучшением был определен показатель полной клинико-ЭЭГ-ремиссии (нормализация ЭЭГ в сочетании с отсутствием эпилептической активности на ЭЭГ), который составил 21,4 % ($n = 12$).

Оценка переносимости терапии Депакином хроносфера

Побочные эффекты зарегистрированы у 6 (10,7 %) из 56 пациентов: у 1 отмечены вялость и рвота, дозозависимый эффект; у 2 – дозозависимая транзиторная тромбоцитопения; у 1 – кожная аллергическая реакция; у 1 – тремор; у 1 – потеря аппетита и тошнота (явления гастрита), слабость, сонливость. Только в 2 (3,5 %) случаях (у 1 пациента отмечена кожная аллергическая реакция – выраженное обострение атопического дерматита и у 1 – потеря аппетита и тошнота (явления гастрита), слабость, сонливость) препарат был отменен в связи с побочными эффектами.

Терапия карбамазепином пролонгированного действия (финлепсин-ретард, тегретол ЦР), 2-я группа

Вторая группа включала 55 пациентов (28 – мужского пола, 27 – женского пола) в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст – 10,1 года) с симптоматическими ($n = 28$) и криптогенными ($n = 27$) формами эпилепсии.

Карбамазепин в инициальной терапии (в качестве первого АЭП после установления диагноза эпилепсии) получал 41 пациент, карбамазепин в качестве альтернативной монотерапии (переведены на карбамазепин после низкой эффективности или плохой переносимости первого АЭП) – 14 пациентов. Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила от 12 мес до 7 лет (во всех случаях продолжительность наблюдения – более 1 года).

Оцениваемый показатель удержания на терапии более 12 мес при применении карбамазепина составил 47 (85,4 %) из 55 пациентов, при этом 42 пациента после 1 года лечения продолжали принимать карбамазепин в монотерапии и 5 – переведены на политерапию.

Карбамазепин был отменен в целом у 8 (14,5 %) пациентов, из них у 2 (3,6 %) – в связи с побочными

Таблица 5. Эффективность карбамазепина в отношении эпилептических приступов ($n = 55$; обобщенные данные)

Ремиссия	Эффект > 50 %	Эффект < 50 %	Аггравация
29 (53 %)	15 (27 %)	7 (13 %)	4 (7 %)

эффектами и у 6 (10,9 %) – в связи с низкой эффективностью.

Один пациент в процессе катamnестического наблюдения получил хирургическое лечение эпилепсии по поводу глиоза правой височной доли. Этот пациент получал карбамазепин в инициальной монотерапии до операции с хорошим, но недостаточным эффектом. После операции карбамазепин был заменен на трилептал, сохраняется ремиссия.

Эффективность терапии карбамазепином в отношении приступов

Уменьшение частоты фокальных приступов не менее чем на 50 % было достигнуто у 15 (27 %) пациентов (у 6 из них в начале лечения наблюдалась ремиссия продолжительностью 1–7 мес с дальнейшим возобновлением приступов, однако их урежением по сравнению с исходной частотой; в этих случаях эффект был оценен как урежение приступов более чем на 50 %).

Ремиссия (отсутствие приступов на протяжении не менее 12 мес наблюдения) была достигнута у 29 (53 %) пациентов. У 7 (13 %) пациентов эффективность терапии была недостаточно высока (< 50 %), у 4 (7 %) отмечено учащение приступов, особенно выраженное в начале введения карбамазепина (табл. 5).

Эффективность карбамазепина в зависимости от инициальной или альтернативной монотерапии

У пациентов, получавших карбамазепин в инициальной монотерапии ($n = 41$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 8 (19,5 %) случаях, ремиссия – в 22 (54 %), недостаточная эффективность – в 7 (17 %), ухудшение – в 4 (9,5 %) случаях.

У пациентов, получавших карбамазепин в альтернативной монотерапии ($n = 14$), эффект более 50 % был получен в 7 (50 %) случаях, ремиссия также была достигнута у 7 (50 %) пациентов. Ни в одном случае не наблюдалось отсутствие эффективности или аггравация приступов (табл. 6).

Хотя результаты были лучше у пациентов с альтернативной монотерапией, следует учитывать, что в нашем исследовании большую долю составляли пациенты с инициальной монотерапией препаратами группы карбамазепина.

Эффективность карбамазепина в зависимости от формы эпилепсии

У пациентов с СФЭ, получавших карбамазепин в монотерапии ($n = 28$), улучшение в виде уменьшения

Таблица 6. Эффективность карбамазепина ($n = 55$) в зависимости от вида монотерапии (инициальная или альтернативная)

Вид монотерапии	Ремиссия	Эффект > 50 %	Эффект < 50 %	Аггравация
Инициальная ($n = 41$)	22 (54 %)	8 (19,5 %)	7 (17 %)	4 (9,5 %)
Альтернативная ($n = 14$)	7 (50 %)	7 (50 %)	0	0

частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 7 (25 %) случаях, ремиссия – в 15 (54 %), низкая эффективность – в 4 (14 %), ухудшение – в 2 (7 %) случаях.

У пациентов с КФЭ, получавших карбамазепин в монотерапии ($n = 27$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 7 (26 %) случаях, ремиссия – в 14 (52 %), минимальная эффективность – в 4 (14,5 %), аггравация – в 2 (7,5 %) случаях (табл. 7).

Таким образом, получены сходные результаты применения карбамазепина в монотерапии при КФЭ и СФЭ (доля достижения ремиссии и общий положительный эффект от лечения).

Эффективность карбамазепина в отношении изменений на ЭЭГ

Улучшение на ЭЭГ при проведении продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга было зарегистрировано у 20 (36 %) пациентов, при этом полная нормализация ЭЭГ (блокирование эпилептиформной активности) – у 7 (13 %), отсутствие значительного улучшения – у 18 (33 %) (табл. 8).

Аггравация (усиление эпилептиформной активности на ЭЭГ) была зарегистрирована в 10 (18 %) случаях: у 4 пациентов – появление диффузных разрядов, у 4 – повышение индекса региональной и мультирегиональной эпилептиформной активности, у 2 – феномен вторичной билатеральной синхронизации.

В связи с отсутствием четкой корреляции между изменениями на ЭЭГ и клиническим улучшением

Таблица 7. Эффективность карбамазепина ($n = 55$) в монотерапии в зависимости от формы эпилепсии

Форма эпилепсии	Ремиссия	Эффект > 50 %	Эффект < 50 %	Аггравация
КФЭ ($n = 27$)	14 (52 %)	7 (26 %)	4 (14,5 %)	2 (7,5 %)
СФЭ ($n = 28$)	15 (54 %)	7 (25 %)	4 (14 %)	2 (7 %)

Таблица 8. Эффективность карбамазепина в отношении изменений на ЭЭГ ($n = 55$)

Значительное улучшение, уменьшение индекса эпилептиформной активности	Нормализация ЭЭГ, блокирование эпилептиформной активности	Отсутствие значительного улучшения	Агравация
20 (36 %)	7 (13 %)	18 (33 %)	10 (18 %)

был определен показатель клинико-ЭЭГ-ремиссии (нормализация ЭЭГ в сочетании с отсутствием эпилептической активности на ЭЭГ), который составил 11 % ($n = 6$).

Оценка переносимости терапии карбамазепином

Отмечена хорошая переносимость карбамазепина в исследуемой группе. Побочные эффекты зарегистрированы у 8 (14,5 %) из 55 пациентов: у 2 пациентов – вялость и тошнота, дозозависимый эффект; у 2 – дозозависимая транзиторная тромбоцитопения, у 2 – репродуктивные нарушения (из них в 1 случае – тератогенный эффект), у 2 – аллергическая кожная сыпь (отмена препарата).

В 3 (5 %) случаях (2 – аллергическая сыпь, 1 – тератогенный эффект) препарат был отменен в связи с побочными эффектами.

У 1 пациентки 18 лет с тератогенным эффектом карбамазепина (грубые пороки развития, приведшие к антенатальной смерти плода) его отмена привела к срыву длительной ремиссии. Препарат финлепсин-ретард был назначен в менее высокой дозе, а затем заменен на трилептал. Во втором браке у пациентки родился здоровый ребенок на фоне приема трилептала.

Терапия окскарбазепином (трилептал), 3-я группа

Третья группа включала 20 пациентов (9 – мужского пола, 11 – женского пола) в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст – 11 лет) с симптоматическими ($n = 10$) и криптогенными ($n = 10$) формами эпилепсии.

В инициальной терапии (в качестве первого АЭП после установления диагноза эпилепсии) трилептал получали 13 детей, в качестве альтернативной монотерапии (переведены на трилептал после низкой эффективности или плохой переносимости первого АЭП) – 7 пациентов. Общая продолжительность наблюдения за пациентами составила от 12 мес до 4 лет (во всех случаях продолжительность наблюдения более 1 года).

Оцениваемый показатель удержания на терапии более 12 мес при применении трилептала в монотерапии составил 15 (75 %) из 20 случаев. После 1 года лечения в монотерапии трилептал продолжали принимать 12 пациентов, в политерапии – 3 пациента.

Отмена трилептала проведена у 5 (25 %) пациентов, из них у 2 (10 %) – в связи с побочными эффектами и у 3 (15 %) – в связи с отсутствием эффекта.

Один пациент (в возрасте 3 лет) в процессе катамнестического наблюдения получил хирургическое лечение эпилепсии по поводу гамартумы гипоталамуса, с хорошим эффектом. Этот пациент получал трилептал в инициальной монотерапии до операции с хорошим, но недостаточным эффектом и продолжает получать трилептал в монотерапии после операции. После операции ремиссия приступов сохраняется на данный момент в течение более 12 мес.

Эффективность терапии трилепталом в отношении приступов

Уменьшение частоты фокальных приступов не менее чем на 50 % было достигнуто у 4 (20 %) пациентов (у 2 из них на протяжении 12 мес лечения наблюдалась ремиссия продолжительностью 1–4 мес в начале терапии с дальнейшим возобновлением приступов, однако их урежением по сравнению с исходной частотой; в этих случаях эффект был оценен как урежение приступов более чем на 50 %).

Ремиссия (отсутствие приступов на протяжении не менее 12 мес наблюдения) была достигнута у 10 (50 %) пациентов. У 3 пациентов эффективность терапии была недостаточно высока (< 50 %).

Таким образом, в целом эффективность > 50 % была достигнута у 3 пациентов, ремиссия – у 9 и низкая эффективность (< 50 %) – у 6 (30 %) пациентов детского возраста с симптоматическими и криптогенными формами эпилепсии (табл. 9).

Эффективность трилептала в зависимости от инициальной или альтернативной монотерапии

У пациентов, получавших трилептал в инициальной монотерапии ($n = 13$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 4 (31 %) случаях, ремиссия – в 4 (31 %), недостаточная эффективность – в 5 (38 %) случаях.

У пациентов, получавших трилептал в альтернативной монотерапии ($n = 7$), в 6 (85 %) случаях была достигнута ремиссия и в 1 (15 %) случае препарат показал низкую эффективность (менее 50 %).

Эффективность трилептала в зависимости от формы эпилепсии

У пациентов с СФЭ, получавших трилептал в монотерапии ($n = 10$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто

Таблица 9. Эффективность трилептала в отношении эпилептических приступов ($n = 20$; обобщенные данные)

Ремиссия	Эффект > 50 %	Эффект < 50 %	Агравация
10 (50 %)	4 (20 %)	6 (30 %)	0

Таблица 10. Эффективность трилептала ($n = 20$) в зависимости от вида монотерапии (инициальная или альтернативная)

Вид монотерапии	Ремиссия	Эффект > 50 %	Эффект < 50 %	Агравация
Инициальная ($n = 13$)	4 (31 %)	4 (31 %)	5 (38 %)	0
Альтернативная ($n = 7$)	6 (85 %)	0	1 (15 %)	0

Таблица 11. Эффективность трилептала ($n = 20$) в монотерапии в зависимости от формы эпилепсии

Форма эпилепсии	Ремиссия	Эффект > 50 %	Эффект < 50 %	Агравация
КФЭ ($n = 10$)	7 (70 %)	1 (10 %)	2 (20 %)	0
СФЭ ($n = 10$)	3 (30 %)	3 (30 %)	4 (40 %)	0

Таблица 12. Эффективность трилептала в отношении изменений на ЭЭГ ($n = 20$)

Значительное улучшение, уменьшение индекса эпилептиформной активности	Нормализация ЭЭГ, блокирование эпилептиформной активности	Отсутствие значительного улучшения	Агравация
3 (15 %)	4 (20 %)	8 (40 %)	5 (25 %)

в 3 (30 %) случаях, ремиссия – в 3 (30 %), низкая эффективность – в 4 (40 %) случаях.

У пациентов с КФЭ, получавших трилептал в монотерапии ($n = 10$), улучшение в виде уменьшения частоты приступов на 50 % и более было достигнуто в 1 (10 %) случае, ремиссия – в 7 (70 %) случаях, эффективность ниже 50 % – в 2 (20 %) случаях (табл. 11).

Таким образом, была продемонстрирована более высокая эффективность трилептала у пациентов с КФЭ (доля достижения ремиссии и общий положительный эффект от лечения).

Эффективность трилептала в отношении изменений на ЭЭГ

Улучшение на ЭЭГ при проведении продолженно-го видео-ЭЭГ-мониторинга было зарегистрировано у 3 (15 %) пациентов, при этом полная нормализация ЭЭГ (блокирование эпилептиформной активности) – у 4 (20 %) (табл. 12).

Улучшение в виде уменьшения или исчезновения регионального замедления отмечено у 3 пациентов; в виде существенного уменьшения индекса или блокирования региональной эпилептиформной активности – у 6 пациентов (у 3 – сочетание выраженного уменьшения регионального замедления и региональной эпилептиформной активности).

Отсутствие существенного улучшения на ЭЭГ зафиксировано у 8 (40 %) пациентов (у 5 – сохранение выраженной региональной эпилептиформной активности; у 3 – выраженная мультирегиональная активность).

Агравация (ухудшение ЭЭГ) была зарегистрирована в 5 (25 %) случаях (в 2 – появление диффузных пик-волновых разрядов, в 1 – повышение индекса мультирегиональной активности, в 2 – повышение индекса региональной эпилептиформной активности).

В связи с отсутствием четкой корреляции между изменениями на ЭЭГ и клиническим улучшением был определен показатель клинко-ЭЭГ-ремиссии (нормализация ЭЭГ в сочетании с отсутствием эпилептической активности на ЭЭГ), который составил 20 % ($n = 4$).

Следует отметить, что для данной группы пациентов (получающих трилептал) было отмечено особенно выраженное несоответствие между результатами ЭЭГ и клиническими данными (частота приступов):

- ремиссия + нормализация ЭЭГ – 4 пациента (2 – уменьшение регионального замедления, 2 – блокирование региональной эпилептиформной активности);

- ремиссия + улучшение на ЭЭГ – 3 пациента (уменьшение региональной эпилептиформной активности);

- ремиссия при отсутствии улучшения на ЭЭГ – 3 пациента (1 – появление диффузных разрядов, 1 – высокий индекс мультирегиональной эпилептиформной активности ДЭПД, 1 – повышение индекса региональной эпилептиформной активности);

- клиническое улучшение при отсутствии улучшения на ЭЭГ – 3 пациента;

- отсутствие ремиссии приступов при полной нормализации ЭЭГ – 3 пациента;

- отсутствие как клинического улучшения, так и улучшения на ЭЭГ – 5 пациентов.

Следует также отметить, что в группе больных, получавших трилептал, был отмечен высокий риск агравации ЭЭГ (в сочетании с клиническим ухудшением или без клинических проявлений агравации).

Оценка переносимости терапии трилепталом

Отмечена хорошая переносимость трилептала в исследуемой группе. Побочные эффекты зарегистрированы у 4 (20 %) пациентов. У 1 пациента 3 лет на фоне приема трилептала в дозе 450 мг/сут возникли тош-

нота и рвота. При снижении дозы до 300 мг/сут выраженность побочных эффектов значительно уменьшилась, и в дальнейшем они не наблюдались. У 1 пациента отмечены боли в конечностях (исчезли при снижении дозы), у 2 пациентов – аллергическая сыпь (отмена препарата).

У 1 пациентки (18 лет) на фоне альтернативной монотерапии трилепталом родился здоровый мальчик (в анамнезе – репродуктивные нарушения, первая беременность на фоне монотерапии пролонгированным карбамазепином – плод с множественными пороками развития). Еще 1 пациентка (18 лет), находящаяся в ремиссии на фоне приема пролонгированного карбамазепина, была переведена на монотерапию трилепталом, чтобы избежать возможных репродуктивных нарушений. Отмечено сохранение ремиссии и хорошая переносимость терапии трилепталом.

Сравнительная эффективность и переносимость антиэпилептических препаратов в 3 группах пациентов

Сопоставление основных результатов, полученных в 3 группах (монотерапия Депакином хроносфера, карбамазепином и трилепталом) представлено в табл. 13.

При проведении статистической обработки применяли критерий Пирсона χ^2 .

При анализе итоговой таблицы различия по эффективности между 3 препаратами не достигали статистически значимых параметров ($p = 0,167$; критерий Пирсона χ^2), так же как и различия по переносимости ($p = 0,752$), таким образом, все 3 препарата можно считать равноценно эффективными в монотерапии симптоматических и криптогенных форм эпилепсии, имеющими сходные параметры переносимости.

При проведении попарных сравнений для различий препаратов по эффективности этот результат был подтвержден:

- карбамазепин–окскарбазепин: $p = 0,230$;
- Депакин–окскарбазепин: $p = 0,536$;
- Депакин–карбамазепин: $p = 0,125$.

Таким образом, проведение попарных сравнений также не выявило достоверных различий по эффективности.

При проведении попарных сравнений 3 АЭП по переносимости:

- карбамазепин–окскарбазепин: $p = 0,984$;
- Депакин–окскарбазепин: $p = 0,532$;
- Депакин–карбамазепин: $p = 0,437$.

Таким образом, проведение попарных сравнений также не выявило достоверных различий по переносимости.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

1) эффективность Депакина хроносфера, пролонгированного карбамазепина и окскарбазепина в монотерапии СФЭ и КФЭ была практически одинаковой (статистически достоверных различий по эффективности не выявлено). Однако у карбамазепина был максимальный процент аггравации приступов;

2) препараты показали примерно одинаковую неплохую переносимость (статистически достоверных различий по переносимости не выявлено). Однако отмена препаратов из-за побочных эффектов была самой редкой у Депакина и более высокой у карбамазепина и окскарбазепина;

3) Депакин и окскарбазепин имели наилучшие результаты по блокированию патологической активности на ЭЭГ, а карбамазепин – наихудшие. В этой связи полная клинико-ЭЭГ-ремиссия (12 мес и более) была достигнута при лечении Депакином хроносфера в 21,5 % случаев, окскарбазепином – в 20 %, а карбамазепином – всего в 11 %;

4) удержание на терапии в течение 12 мес было примерно одинаково высоким у 3 исследуемых препаратов;

5) с учетом того, что цель лечения эпилепсии заключается в достижении полного контроля над приступами либо по меньшей мере значительного их сокращения и ослабления при отсутствии значимых побочных эффектов, нарушающих качество жизни пациента, можно сделать вывод о наилучших результатах лечения в группе терапии Депакином хроносфера.

Таблица 13. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Депакином хроносфера, карбамазепином и трилепталом

Результат Препарат	Ремиссия приступов 12 мес, %	Урежение приступов на 50 % и более, %	Низкий эффект/аггравация приступов, %	Побочные эффекты/отмена, %	Удержание на терапии 12 мес, %
Депакин хроносфера (n = 56)	47	32	21/0	16/3,5	84
Карбамазепин пролонгированный (n = 55)	53	27	13/7	18/9	82
Окскарбазепин (n = 20)	50	20	30/0	20/10	75

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: МИА, 2007. С. 31–55. [Guzeva V.I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children. Moscow: MIA, 2007. Pp. 31–55. (In Russ.)].
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, men and women. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: ООО «Системные решения», 2014. С. 353–64. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. 3rd ed., Moscow: ООО “Sistemnye resheniya”, 2014. Pp. 353–64. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 320 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: taxonomy, diagnosis, therapy. Moscow: Art-Biznes-Tsentr, 2000. 320 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997;7:25–31. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Rykova E.A. Side effects of anticonvulsants in the treatment of idiopathic generalized epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1997;7:25–31. (In Russ.)].
6. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодсконова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. С. 547–618. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagosklonova N.K., Alihanov A.A. Childhood epileptology. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 547–618. (In Russ.)].
7. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. *Epileptic Disord* 2002;4(3):217–25.
8. Berg A.T. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006;97:5–10.
9. Bertsche A., Neiningner M.P., Dahse A.J. et al. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. *Eur J Pediatr* 2014;173(1):87–92.
10. Callaghan N., Kenny R.A., O’Neill B. et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48(7):639–44.
11. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia* 2007;48(7):1259–63.
12. de Silva M., MacArdle B., McGowan M. et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347(9003):709–13.
13. 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(7):1094–120.
14. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Paediatr Drugs* 2006;8(2):113–29.
15. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77.
16. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9.
17. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
18. Motte J., Pedespan J.M., Sevestre M. et al. Acceptability and tolerance of sodium valproate, a new sustained-action granule formulation, in monotherapy for epileptic children from 3 years old. *Arch Pediatr* 2005;12(10):1533–9.
19. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67.
20. Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(1):75–9.
21. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2007. Pp. 155–84.
22. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. Springer, 2010. 100 p.
23. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695–724.
24. Stephen L.J. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging* 2003;20(2):141–52.

Работа выполнена при поддержке компании «Санофи-авентис групп»