ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ СТАТУС: эффективность и безопасность инъекционной формы вальпроата

Эпилептический статус является достаточно опасным для жизни пациента состоянием, при котором отмечаются частые и длительные эпилептические припадки. Несвоевременное купирование данного состояния может повлечь за собой необратимые изменения в головном мозге. Одним из средств, которое может быть рекомендовано для применения при эпилептическом статусе, является вальпроевая кислота. В статье E. Trinka et al., опубликованной в журнале *CNS Drugs* (2014; 28: 623-639), приведены данные обзора современной литературы об эффективности и переносимости инъекционной формы вальпроата в лечении эпилептического статуса.

Эпилептический статус (ЭС) можно охарактеризовать как состояние, при котором эпилептические припадки столь частые и продолжительные, что формируется стабильно и качественно иное состояние (Gastaut, 1970). В связи с серьезностью состояния и необходимостью начинать лечение как можно раньше для предотвращения резистентного ЭС, определение его длительности было со временем сокращено до прагматичного определения: ЭС – это состояние, при котором эпилептические припадки продолжаются более 5 минут (Lowenstein et al., 1999).

Действительно, ЭС без соответствующего лечения является потенциально смертельным состоянием и может привести к необратимому повреждению мозга. Согласно популяционным исследованиям (Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2005; Govoni et al., 2008; DeLorenzo et al., 1995; Hesdorffer et al., 1998), заболеваемость ЭС составляет до 60 случаев на 100 тыс. человек в год. Наиболее часто это состояние возникает у детей и людей пожилого возраста (Rosenow et al., 2007). Таким образом, ЭС представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических неотложных состояний.

Лечение ЭС проводится согласно поэтапному протоколу лечения (Shorvon et al., 2008). Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показывают, что применение лоразепама внутривенно (Leppik et al., 1983; Treiman et al., 1998; Alldredge et al., 2001) или мидазолама внутримышечно (Silbergleit et al., 2011; Silbergleit et al., 2012) является наиболее эффективным лечением при развитии ЭС. Примерно 30-40% пациентов не отвечают на введение бензодиазепинов на начальной стадии лечения и нуждаются в дальнейшей терапии инъекционными формами антиэпилептических препаратов (АЭП). К сожалению, многие пациенты резистентны к такому лечению, что требует применения анестетиков (Treiman et al., 1998; Mayer et al., 2002; Trinka et al., 2009; Novy et al., 2010).

Для купирования данных состояний широко используют инъекционные формы фенитоина или фенобарбитала. Тем не менее, эти препараты неэффективны при некоторых эпилептических синдромах. Кроме того, существуют трудности, связанные с переносимостью лекарственных средств. Как фенобарбитал, так и фенитоин могут вызывать сердечные аритмии, гипотензию и угнетение дыхания, причем последнее усугубляется при использовании в комбинации с бензодиазепинами (Trinka et al., 2009).

Другие АЭП для инъекционного применения, в том числе вальпроат, леветирацетам и лакосамид, представляют значительный интерес по причине возможности их использования для лечения ЭС при неэффективности бензодиазепинов (Trinka et al., 2007; Trinka et al., 2011; Höfler et al., 2011; Höfler et al., 2013). Первые сообщения о преимуществах применения вальпроата ректально для лечения ЭС относятся к концу 1970-х годов (Barnes et al., 1976; Vajda et al., 1977; Vajda et al., 1978; Viani et al., 1984). Его использование продолжали описывать в течение 1980-х и 1990-х годов (Holle et al., 1995), до момента появления на фармацевтическом рынке инъекционного вальпроата (Trinka et al., 2007; Perucca et al., 2002).

Тот факт, что ЭС возникает внезапно и требует оказания неотложной медицинской помощи, означает, что выполнение классических РКИ по общепринятым стандартам практически невозможно. Тем не менее, опубликованные данные содержат достаточно информации об эффективности и безопасности инъекционного вальпроата в лечении ЭС.

Материалы и методы исследования

При выполнении анализа эффективности исключали сообщения о клинических случаях, исследования, оценивающие АЭП в общем, без предоставления результатов для каждого АЭП по отдельности. К рассмотрению принимались исследования с использованием инъекционной формы вальпроата в качестве терапии первой линии или после неэффективного применения бензодиазепинов (лоразепама или диазепама). Для каждого исследования вычисляли частоту ответа (доля пациентов, у которых припадок заканчивался после лечения вальпроатом). В качестве результата для исследований эффективности наиболее часто принимали купирование припадка. Тем не менее, у разных авторов отобранных исследований определение прекращения судорожной активности или эффективности АЭП отличалось: одни оценивали только прекращение судорог, другие – отсутствие рецидивов в течение определенного периода. Кроме того, в некоторых исследованиях прекращение припадка оценивали по клиническим признакам, в других – по судорожной активности на ЭЭГ. Для анализа безопасности определяли частоту побочных явлений, включая гипотензию и угнетение дыхания.

Исследования

Данный обзор основан на результатах 30 исследований, самое раннее из которых было опубликовано в 1993 г., а последнее – в 2012 г.

Расширенный поиск по базе данных MEDLINE выявил 25 публикаций, в которых сообщали об эффективности применения инъекционной формы вальпроата при ЭС (Giroud et al., 1993; Czapin´ski et al., 1998; Campistol et al., 1999; Katragadda et al., 2000; Überall et al., 2000; Naritoku et al., 2001; Rosenow et al., 2002; Jha et al., 2003; Yu et al., 2003; Patel et al., 2004; Limdi et al., 2005; Peters et al., 2005; Misra et al., 2006; Agarwal et al., 2007; Mehta et al., 2007; Narayanan et al., 2007; Olsen et al., 2007; Gilad et al., 2008; Chen et al., 2009; Tiamkao et al., 2009; Tripathi et al., 2010; Kalita et al., 2010; Alvarez et al., 2011; Chen et al., 2011; Malamiri et al., 2012). По перекрестным ссылкам были выявлены семь дополнительных отчетов и тезисов конгрессов (Czapin´ski et al., 1998; Knake et al., 1999; Leninger et al., 1999; Peters et al., 1999; Ramsay et al., 1999; Short et al., 1999; Olsen et al., 2004). Три из них сочли повторяющимися (Knake et al., 1999; Peters et al., 1999; Olsen et al., 2004), поскольку в них описывали серию случаев, которые в дальнейшем вошли в более крупные исследования (Rosenow et al., 2002; Peters et al., 2005; Olsen et al., 2007). Наконец, производитель вальпроата представил доклад неопубликованного клинического исследования (Price et al., 1986).

Из 30 уникальных исследований шесть были открытыми РКИ сравнения инъекционной формы вальпроата с фенитоином, диазепамом или фенобарбиталом (Misra et al., 2006; Agarwal et al., 2007; Mehta et al., 2007; Gilad et al., 2008; Chen et al., 2011; Malamiri et al., 2012), четыре – нерандомизированными контролируемыми исследованиями сравнения инъекционной формы вальпроата с фенитоином или леветирацетамом (Tiamkao et al., 2009; Tripathi et al., 2010; Kalita et al., 2010; Alvarez et al., 2011). Одно РКИ также включало пациентов с острыми повторяющимися припадками, однако диагноз ЭС установлен не был. Для этого исследования информация о пациентах с ЭС была получена из систематического обзора (Brigo et al., 2012). Из неконтролируемых исследований восемь были проспективными наблюдательными, двенадцать – ретроспективными.

РКИ

В трех РКИ инъекционную форму вальпроата сравнивали с таковой фенитоина (Misra et al., 2006; Agarwal et al., 2007; Gilad et al., 2008), в двух – диазепама (Mehta et al., 2007; Chen et al., 2011) и в одном – фенобарбитала (Malamiri et al., 2012). В эти исследования были включены 361 пациент (183 участника рандомизированы для приема вальпроата). В исследования с фенобарбиталом (Malamiri et al., 2012) и диазепамом (Mehta et al., 2007) включали только детей; в одно исследование с фенитоином (Gilad et al., 2008) – только взрослых; в остальные исследования (Misra et al., 2006; Agarwal et al., 2007; Chen et al., 2011) – пациентов всех возрастных групп. Наиболее часто отмечали генерализированный судорожный ЭС. Вальпроат чаще всего назначали в начальной болюсной дозе 20 или 30 мг/кг.

Нерандомизированные контролируемые исследования

В настоящий обзор включены нерандомизированные контролируемые исследования. В двух исследованиях использовали проспективный дизайн (Tripathi et al., 2010; Kalita et al., 2010), в двух – ретроспективный (Tiamkao et al., 2009; Alvarez et al., 2011). В данные исследования были включены 455 пациентов, из которых 197 – рандомизированы для приема вальпроата.

Проспективные открытые исследования

В восемь проспективных исследований были включены 191 пациент с ЭС, которые применяли инъекционную форму вальпроата (135 взрослых, 46 детей, 10 пациентов неустановленного возраста). Оценивали вальпроат для внутривенного введения, который в качестве монотерапии вводили болюсно (15-40 мг/кг) с последующей поддерживающей терапией.

Ретроспективные исследования (серии случаев)

Было выявлено 12 ретроспективных исследований, включающих 76 взрослых, 45 детей и 135 пациентов неустановленного возраста с ЭС. Вальпроат обычно вводили болюсно (15-40 мг/кг) с последующей поддерживающей терапией.

Результаты исследований и их обсуждение

Частота ответа варьировала в зависимости от исследования между 35 и 100% (медиана – 74,35%). Общая частота ответа во всех исследованиях – 70,9%

(601/848; 95% ДИ 67,8-73,9). Частота ответа у детей (81,3%; 104/128; 95% ДИ 74,5-88) была лучше, чем у взрослых (68,5; 207/302; 95% ДИ 63,3-73,8). В контролируемых нерандомизированных исследованиях частота ответа была ниже (61,8%; 114/185; 95% ДИ 54,6-66,6), чем в РКИ (75,4%; 138/183; 95% ДИ 69,2-81,6) или ретроспективных исследованиях (68,2%; 197/289; 95% ДИ 62,8-73,8). При судорожном ЭС частота ответа была ниже (69,7%; 246/353; 95% ДИ 64,9-74,5), чем при бессудорожном ЭС (75%; 15/20; 95% ДИ 56-94), хотя сравнение ограничено небольшим числом исследований, в которых предоставлялись результаты в соответствии с типом ЭС.

Сравнительные рандомизированные исследования

В шести исследованиях сравнивали эффективность применения инъекционной формы вальпроата и таковой фенитоина, диазепама, фенобарбитала; в двух – вальпроата и фенитоина при раннем ЭС (Mehta et al., 2007; Gilad et al., 2008), в одном – при развернутом ЭС (Agarwal et al., 2007).

В первом сравнительном исследовании (Misra et al., 2006) частота ответа (доля пациентов, у которых припадок прекращался в конце инфузии) была достоверно (p = 0,046) выше в группе вальпроата (66%; N = 35), чем в группе фенитоина (42%, N = 33). При отсутствии ответа лечение меняли. 15 из 19 пациентов, нечувствительных к фенитоину (79%), ответили на терапию вальпроатом, в то время как 3 из 12 пациентов, нечувствительных к вальпроату (12%), – на терапию фенитоином (p = 0,004). Через 24 часа отсутствие припадков было описано у 29 пациентов независимо от группы лечения или последовательности вводимых препаратов. О поддерживающей терапии АЭП после болюсного введения не сообщалось.

Во втором исследовании (Gilad et al., 2008) положительным результатом лечения считали клиническое прекращение припадков после инфузии без необходимости введения препаратов неотложной помощи в течение 20 минут инфузии. Статистически значимые различия положительных результатов у пациентов, получавших вальпроат (13 из 18 пациентов; 72,2%) и фенитоин (7 из 9 пациентов; 77,8%), не отмечались. У всех (100%) пациентов в обеих группах описано отсутствие припадков через 24 часа.

В сравнительном исследовании вальпроата и фенитоина при развернутом ЭС положительным результатом лечения считали прекращение всей двигательной и судорожной активности на ЭЭГ в течение 20 минут после начала введения препарата и отсутствие рецидивов судорожной активности в течение следующих 12 часов (Agarwal et al., 2007). Согласно этому критерию, у 44 (88%) пациентов, получавших вальпроат, и 42 (84%) – фенитоин, наблюдался положительный результат лечения. Он был выше у пациентов, лечение которых начали в течение 2 часов (p < 0,05) после начала ЭС. Только один пациент этой группы не продемонстрировал положительный ответ на лечение после введения фенитоина.

В сравнительном исследовании вальпроата и диазепама, включающем как детей, так и взрослых, у 56% (20 из 36) пациентов группы диазепама и у 50% (15 из 30) – группы вальпроата был достигнут контроль над генерализованным судорожным ЭС (Chen et al., 2011). Рецидив ЭС в течение 24 часов наблюдали у 25% (5 из 20) пациентов группы диазепама и у 20% (3 из 15) – группы вальпроата. При этом результаты были статистически незначимы, что свидетельствует об отсутствии различий между группами с точки зрения эффективности препаратов.

Недавно проведенный систематический обзор, посвященный оценке роли вальпроата при генерализованном судорожном ЭС, включал метаанализ (Brigo et al., 2012) вышеупомянутых исследований, в которых сравнивали инъекционную форму вальпроата с таковой фенитоина (Misra et al., 2006; Agarwal et al., 2007; Gilad et al., 2008). Статистически значимых различий как в прекращении припадков после назначения препарата (ОР 1,31; 95% ДИ 0,93-1,84), так и в отсутствии припадков в течение 24 часов (ОР 0,96; 95% ДИ 0,88-1,06) между группами не отмечалось.

В сравнительном исследовании вальпроата и диазепама у детей ЭС успешно контролировали у 16 из 20 (80%) пациентов, получавших вальпроат, и у 17 из 20 (85%), получавших диазепам (Mehta et al., 2007). Медиана времени до прекращения судорожной активности была короче (p < 0,001) в группе приема вальпроата (5 минут), чем в группе приема диазепама (17 минут). Рецидив судорожной активности во время поддерживающей фазы наступил у 8 пациентов в каждой группе.

В сравнительном исследовании вальпроата и фенобарбитала у детей положительным результатом лечения считали прекращение судорожной активности в течение 20 минут после внутривенной инфузии препарата (Malamiri et al., 2012). Уровень прекращения припадка был значительно выше среди пациентов, получавших вальпроат инъекционно (27 из 30 пациентов; 90%), чем у пациентов, получавших фенобарбитал (23 из 30 пациентов; 77%) (p = 0,189). В группе приема фенобарбитала наблюдался значительно более высокий уровень рецидива ЭС в течение 24 часов (12 из 23 детей) по сравнению с группой приема вальпроата (4 из 27 детей).

Сравнительные нерандомизированные исследования

В четырех исследованиях сравнивали эффективность вальпроата и фенитоина или леветирацетама при инъекционном введении (Tiamkao et al., 2009; Tripathi et al., 2009; Kalita et al., 2010; Alvarez et al., 2011).

В одном проспективном исследовании изучали применение вальпроата и леветирацетама у взрослых с резистентным ЭС (Tripathi et al., 2010). ЭС считали резистентным, если судороги продолжались более 1 часа, а пациент уже получил лоразепам и фенитоин инъекционно. Клиническое прекращение припадка после инфузии отмечалось у 26 из 41 (68,3%) пациентов в группе приема вальпроата и у 28 из 41 (73,2%) – в группе приема леветирацетама; различия не были статистически значимыми. Контроль над припадками не был достигнут у 13 (31,7%) пациентов в группе приема вальпроата и у 11 (26,8%) – в группе приема леветирацетама (различия статистически незначимы), таким пациентам проводили интубацию и вводили пропофол или мидазолам инъекционно.

В одно ретроспективное исследование были включены взрослые пациенты с судорожным ЭС, применяющие инъекционную форму вальпроата в качестве АЭП первой или второй линии (Tiamkao et al., 2009); 12 (24%) и 37 (76%) пациентов получали вальпроат и фенитоин соответственно в качестве препарата первой линии. Положительным результатом лечения считали прекращение припадков по клиническим и ЭЭГ-признакам. ЭС прекратился у 9 из 12 (75%) пациентов при внутривенном введении вальпроата и у 17 из 37 (46%) – при внутривенном введении фенитоина в качестве препаратов первой линии (разница статистически не значима). Припадки прекратились у 7 из 20 (35%) пациентов, получавших вальпроат в качестве препарата второй линии.

Kalita et al. (2010) провели проспективное исследование с участием детей и взрослых с судорожным и бессудорожным ЭС, сравнивая вальпроат и фенитоин в качестве препаратов первой линии. 65 пациентов получали вальпроат и 52 – фенитоин в качестве АЭП первой линии. В результате контроль над ЭС был достигнут у 56% пациентов группы вальпроата и 44% – группы фенитоина. Смена лечения у пациентов, не ответивших на терапию, привела к прекращению припадков еще у 41 пациента, в то время как 35 (30%) больных остались невосприимчивыми как к вальпроату, так и к фенитоину. В течение 24 часов судороги повторялись у 6 пациентов, ранее ответивших на лечение.

В ретроспективном исследовании сравнивали вальпроат и фенитоин или леветирацетам для внутривенного введения в качестве препаратов второй линии терапии у взрослых (Alvarez et al., 2011). Основным критерием было отсутствие эффективности второй линии АЭП, что определялось как необходимость дальнейшего введения медикаментов для лечения ЭС. Контроля над припадками не достигли 15 из 59 (25,4%) пациентов в группе вальпроата, 29 из 70 (41,4%) – в группе фенитоина и 28 из 58 (48,3%) – в группе леветирацетама.

Типы эпилептического статуса

В некоторых исследованиях были продемонстрированы результаты внутривенного введения вальпроата при определенных типах припадков.

Генерализованный тонико-клонический ЭС. Чаще всего встречались сообщения о результатах лечения пациентов при данном типе ЭС. О частных результатах сообщали в десяти исследованиях (Giroud et al., 1993; Czapin´ski et al., 1998; Überall et al., 2000; Naritoku et al., 2001; Jha et al., 2003; Peters et al., 2005; Olsen et al., 2007; Chen et al., 2009; Tripathi et al., 2010; Chen et al., 2011), в которые были включены в общей сложности 166 пациентов. У большинства из них (119 из 166) наблюдался ответ на лечение, частота которого составила 71,7% (95% ДИ 68,3-75,1).

Парциальный ЭС. Еще одним типом ЭС, при котором наиболее часто изучали действие инъекционной формы вальпроата, был простой или сложный парциальный ЭС. В анализ были включены 107 пациентов из 9 исследований (Giroud et al., 1993; Czapin´ski et al., 1998; Campistol et al., 1999; Überall et al., 2000; Naritoku et al., 2001; Jha et al., 2003; Olsen et al., 2007; Chen et al., 2009; Peters et al., 1999). У большинства (83 из 107) отмечали ответ на лечение, его частота составила 77,6% (95% ДИ 75,3-79,9).

Эпилептический абсансный статус. Данных об эффективности монотерапии с использованием инъекционной формы вальпроата при эпилептическом абсансном статусе недостаточно. Такие пациенты были зарегистрированы в шести исследованиях (Giroud et al., 1993; Katragadda et al., 2000; Überall et al., 2000; Jha et al., 2003; Narayanan et al., 2007; Peters et al., 1999). Число пациентов было незначительным (от 1 до 5 пациентов в исследовании; общее число – 16). Во всех исследованиях, за исключением одного (Peters et al., 1999), включая троих пациентов, у которых абсансный статус характеризовался атипичным течением, ЭС после лечения вальпроатом в 12 из 16 случаев прекращался. Частота ответа при абсансном статусе составила 75,0% (95% ДИ 53,8-96,2). В одном исследовании в качестве препарата первой линии 2 пациента с абсансным статусом получали вальпроат, а не бензодиазепины (Narayananet al., 2007). Оба пациента продемонстрировали положительный ответ на лечение.

Другие типы ЭС. В исследовании Giroud et al. (1993) участвовали три пациента с миоклоническим ЭС; Jha et al. (2003) – четыре пациента. У одного пациента в каждом исследовании не удалось достичь положительного результата. Таким образом, частота ответа составила 71%. Patel и Jha (2004) сообщили о десяти пациентах с миоклоническим ЭС после операций. ЭС прекратился у шести (60%) из этих пациентов при назначении вальпроата внутривенно в дозе 30 (4 пациента) или 40 мг/кг (2 пациента) в течение 2-10 часов. Также два случая успешного лечения миоклонического ЭС описали Sheth and Gidal (2000). Überall et al. (2000) сообщили о двух случаях ЭС, связанного с инфантильными спазмами, которые поддались лечению с применением инъекционной формы вальпроата.

Последовательность введения вальпроата

В двух рандомизированных (Misra et al., 2006; Gilad et al., 2008) и одном нерандомизированном (Kalita et al., 2010) контролируемом исследовании в качестве препарата первой линии использовали вальпроат, а не бензодиазепин. В четырех рандомизированных (Agarwal et al., 2007; Mehta et al., 2007; Chen et al., 2011; Malamiri et al., 2012) и трех нерандомизированных (Tiamkao et al., 2009; Tripathi et al., 2010; Alvarez et al., 2011) контролируемых исследованиях вальпроат применяли, если не наблюдали ответа на препарат первой линии (диазепам, лоразепам).

Среди исследований с использованием вальпроата в качестве препарата второй линии контроля над ЭС, по результатам РКИ, удалось достичь у 50-90% пациентов; по результатам нерандомизированных контролируемых исследований – у 56%. Среди исследований с использованием вальпроата в качестве препарата первой линии контроля над ЭС, по результатам РКИ, удалось достичь у 66-72,2% пациентов; по результатам нерандомизированных контролируемых исследований – у 68,3-75%.

Безопасность

Информация о безопасности инъекционного вальпроата получена из ограниченного числа исследований безопасности, сообщений о побочных явлениях в описанных выше исследованиях, сообщений о единичных случаях и отчетов фармакологического надзора.

Исследования безопасности

В ряде специальных исследований изучали безопасность вальпроата для внутривенного введения у пациентов с эпилепсией во время клинических исследований этого препарата. Не все из этих исследований касаются пациентов с ЭС, тем не менее, полученные данные можно применить для оценки риска и преимуществ применения инъекционного вальпроата при данном состоянии.

В крупнейшем из этих исследований участвовали 318 пациентов (детей и взрослых) с эпилепсией, госпитализированных по причине судорог (Devinsky et al., 1995). Начальная доза составляла 15 мг/кг в сутки в четыре приема каждые 6 часов. Последующие дозы корректировали по усмотрению исследователей в зависимости от концентрации вальпроата в сыворотке крови. Средняя доза вальпроата составила 375 мг в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа, в среднем требовалось 4 дозы, средняя продолжительность лечения – 2 дня. Преходящие побочные явления были зарегистрированы у 54 (17,5%) пациентов, наиболее часто отмечались головная боль, реакции в месте инъекции, тошнота, сонливость, рвота, головокружение, извращение вкуса. В этом исследовании побочные явления наблюдались не более чем у 7 (2,3%) пациентов. Изменений гематологических показателей, биохимических параметров крови, показателей жизненно важных функций выявлено не было.

Во втором большом исследовании сравнивали действие вальпроата в дозе 1,5 или 3 мг/кг/мин у 112 госпитализированных детей и взрослых с эпилепсией (Ramsay et al., 2003). Максимальная доза, разрешенная для инфузии, – 15 мг/кг, максимальное число инфузий в течение 24 часов – четыре. Основным критерием было изменение артериального давления (АД) во время и после первого введения вальпроата. Хотя в выборке в целом никаких изменений среднего АД не наблюдалось, у двух пациентов после внутривенного введения вальпроата в дозе 3 мг/кг/мин наблюдали легкую гипотонию. Наиболее распространенными побочными явлениями были сонливость, парестезии, головокружение, тошнота. Случай энцефалопатии, вероятно, связанной с лечением, у пациента, получающего вальпроат при скорости инфузии 3 мг/кг/мин (максимальная концентрация в сыворотке крови – 123 мг/мл), расценили как серьезное побочное явление; состояние разрешилось после прекращения приема вальпроата. Клинически значимые изменения в общем и биохимическом анализах крови отмечены не были.

В ряде других небольших исследований безопасности (Naritoku et al., 1999; Venkataraman et al., 1999; Wheless et al., 2004; Limdi et al., 2007) сообщали о подобных двух крупных исследованиях профиля безопасности вальпроата. Был описан один случай бессимптомной гипераммониемии (Naritoku et al., 1999). В проспективном исследовании с участием 40 пациентов сообщали о бессимптомной гипераммониемии у 30 из 40 больных через 1 час после быстрой инфузии, которая через 24 часа снизилась до 66% (DeWolfe et al., 2009). Увеличения уровней трансаминаз или расстройств сознания не наблюдали.

В одном исследовании (Wheless et al., 2004) сравнивали гемодинамику и побочные явления у пациентов, получающих препарат с разной скоростью инфузии. Увеличения частоты побочных явлений, изменений АД не наблюдалось. Позднее появились сообщения о введении вальпроата со скоростью до 11 мг/кг/мин у детей без неблагоприятных последствий (Morton et al., 2007).

Учитывая то, что гипотензия является побочным явлением при внутривенном применении для лечения ЭС других АЭП, таких как фенитоин, был выполнен ретроспективный анализ гемодинамических эффектов инъекционной формы вальпроата, используемого для лечения ЭС у 13 пациентов с предпосылками к гипотензии или сердечно-сосудистой нестабильностью (Sinha et al., 2000); из них 12 пациентов были пожилого возраста (старше 64 лет). Средняя нагрузочная доза инъекционного вальпроата составила 25,1 ± 5,0 мг/кг, скорость – 36,6 ± 25,1 мг/мин, концентрация в плазме после завершения инфузии – 78,7 ± 35,8 мг/л. Все, кроме одного пациента, до начала введения вальпроата получали вазопрессоры (допамин или добутамин). Существенных изменений систолического и диастолического АД во время или после инфузии не наблюдалось. Таким образом, данные пациенты не нуждались в увеличении доз вазопрессоров. Других сердечно-сосудистых побочных явлений или изменений сердечного ритма не отмечалось.

В открытом проспективном исследовании оценивали безопасность внутривенного быстрого введения нагрузочной дозы неразведенного вальпроата (20 или 30 мг/кг/мин при скорости 6 или 10 мг/кг/мин) у 40 пациентов с эпилепсией (Limdi et al., 2007). Пациенты хорошо переносили быстрое введение вальпроата, существенных изменений ЧСС и среднего АД не наблюдалось. Ни один пациент не испытывал расстройства сознания через 30-60 минут после введения по сравнению с исходным уровнем, хотя три (7,5%) пациента жаловались на седацию и один – на тошноту. Нарушений сердечной проводимости или аритмии по результатам ЭКГ отмечено не было. В общей сложности 30 (81,5%) пациентов жаловались на местное раздражение (боль/жжение или парестезии) продолжительностью менее 3 минут, при этом покраснения, раздражения или флебитов не наблюдалось. Хотя исследование и не было проведено с участием пациентов с ЭС, оно доказывает, что быстрое введение неразведенного вальпроата является безопасным и хорошо переносится, что позволяет использовать препарат даже в непредсказуемых ситуациях.

Риск местных реакций в месте инъекции вальпроата был исследован в ретроспективном обзоре двух двойных слепых РКИ, оценивающих использование вальпроата и фенитоина для профилактики посттравматических судорог у 775 пациентов с черепно-мозговой травмой (Anderson et al., 2000). Реакции в месте инъекции отметили у 18% пациентов, получавших вальпроат, и у 25% пациентов, получавших фенитоин, в большинстве случаев – во время введения начальной нагрузочной дозы. В группе пациентов, получавших препараты через периферическую вену, частота реакций в месте инъекции вальпроата и фенитоина составила 21 и 30% соответственно (p = 0,056). Случаи некроза кожи или синдрома «фиолетовой перчатки» в обеих группах не наблюдались. Тем не менее, в других исследованиях сообщалось о синдроме «фиолетовой перчатки» на уровне 1,7-5,9% после введения фенитоина (O'Brien et al., 1998; Burneo et al., 2001).

Сравнительные рандомизированные исследования

В шесть сравнительных рандомизированных исследований были включены 183 пациента, получавших вальпроат. Во всех исследованиях сообщали о частоте гипотензии и угнетении дыхания, в двух – о печеночных нарушениях. Общий уровень этих побочных явлений у пациентов, получавших инъекционную форму вальпроата, составил 0,5, 0,5 и 3,8% соответственно. Частота гипотензии и угнетения дыхания была ниже при использовании вальпроата, чем при применении фенитоина (8,7 и 4,3% соответственно) или диазепама (21,4 и 25% соответственно). Частота гипотензии при внутривенном применении вальпроата соответствовала фенобарбиталу (0%), частота угнетения дыхания в группе вальпроата была ниже, чем в группе фенобарбитала (3,3%). С другой стороны, частота печеночных нарушений была выше при применении вальпроата, чем инъекционной формы фенитоина (2,2%). Учитывая небольшое число пациентов, ни одно из различий, представленных в отдельных исследованиях, не было статистически значимым.

Недавно проведенный систематический обзор, посвященный оценке роли вальпроата при генерализованном судорожном ЭС, включал результаты метаанализа (Brigo et al., 2012) исследований, сравнивающих вальпроат и фенитоин для внутривенного введения (Misra et al., 2006; Agarwal et al., 2007; Gilad et al., 2008). По сравнению с фенитоином вальпроат продемонстрировал статистически более низкий риск побочных эффектов (ОР 0,31; 95% ДИ 0,12-0,85).

Сравнительные нерандомизированные исследования

В четыре сравнительных нерандомизированных исследования были включены 197 пациентов, получавших вальпроат. О частоте гипотензии и угнетения дыхания сообщали только в одном исследовании, при этом различий между группами не отмечалось (Tripathi et al., 2010).

Неконтролируемые исследования и серии случаев

Интерпретация данных исследований такого вида ограничена. Тем не менее, описанные характер и частота побочных явлений в основном аналогичны тем, которые наблюдались в специальных исследованиях безопасности. Наиболее часто сообщалось о тошноте/рвоте, головокружении, седации. Действия на дыхательную функцию отмечено не было. Пять пациентов сообщили о незначительной преходящей гипотензии. В целом, местная переносимость инъекционной формы вальпроата была также хорошей, у двух пациентов отмечали боль в месте инъекции и отек. О наличии гипераммониемии и тромбоцитопении легкой степени сообщили четыре пациента.

Клинические случаи

Появился ряд тематических докладов, в которых описаны специфические реакции на внутривенное введение вальпроата у пациентов с ЭС; в нескольких из них описаны случаи энцефалопатии. Например, Rossetti et al. (2005) описали двух пациентов, у которых развилась острая энцефалопатия в течение 48 часов после внутривенного введения вальпроата для лечения ЭС. Концентрация вальпроата в крови находилась в терапевтическом диапазоне. В данных случаях энцефалопатия связана с гипераммониемией. Симптомы разрешились сразу после снижения дозы вальпроата. В работе Embacher et al. (2006) описана женщина, у который симптомы энцефалопатии развились в течение 24 часов с момента внутривенного введения вальпроата. Сывороточные уровни вальпроата заметно увеличены не были (29 мг/мл), концентрация аммония – в пределах нормального диапазона. Пациентка полностью восстановилась в течение 48 часов после отмены вальпроата.

Преходящие симптомы энцефалопатии, в том числе спутанность и летаргия, наблюдались у троих взрослых пациентов с абсансным ЭС, получавших инъекционный вальпроат и ламотриджин в качестве поддерживающей терапии (Burneo et al., 2003). Авторы связывают эти симптомы с повышением концентрации ламотриджина в сыворотке крови из-за ранее описанного фармакокинетического взаимодействия между вальпроатом и ламотриджином, вследствие чего вальпроат ингибирует печеночную глюкуронизацию ламотриджина.

Также был описан случай значительной гипотензии после внутривенной инфузии вальпроата в дозе

30 мг/кг в течение 1 часа у 11-летней девочки с фебрильным ЭС вследствие инфицирования ветряной оспой (White et al., 1999). Ранее эта пациентка получила 10 мг диазепама, затем – 1,6 мг лоразепама. Следовательно, роль вальпроата в развитии гипотонии определить трудно.

Внутривенное введение вальпроата также может быть ассоциировано с риском развития острого панкреатита (Grosse et al., 2002) и печеночной недостаточности.

Есть сообщения о случае острого панкреатита после внутривенного введения вальпроата, а также фульминантной печеночной недостаточности, сопровождающейся геморрагическим шоком, что привело к гибели 9-летнего пациента с мозжечковым синдромом и умеренной умственной отсталостью после внутривенной инфузии вальпроата для лечения ЭС (Fernandez-Fernandez et al., 1995). Через четыре месяца после начала лечения вальпроатом (вначале в составе комбинации лекарственных средств до 600 мг/сут, а затем – в качестве монотерапии до 1200 мг/сут) у ребенка начали отмечать тошноту и рвоту, а затем – увеличивающуюся сонливость. По результатам лабораторных анализов была установлена тяжелая печеночная недостаточность. При патологоанатомической экспертизе выявлены стеатоз печени с очагами некроза, гемоперитонеум, забрюшинное кровотечение, кровоизлияния в поджелудочную железу, надпочечники и тонкий кишечник. Авторы не исключают наличие метаболических расстройств (органической ацидемии, митохондриальных нарушений, болезни Альпера – диффузный склероз).

Данные фармакологического надзора

По состоянию на 31 января 2006 г., с 1994 г. во всемирной пост-маркетинговой базе данных фармакологического надзора Sanofi-Aventis было зарегистрировано в общей сложности 517 подтвержденных побочных явлений у 224 пациентов, получающих инъекционную форму вальпроата (Larch et al., 2006). Учитывая предполагаемое использование инъекционного вальпроата в течение данного периода, показатель отчетности для побочных явлений составил менее чем один случай на 100 000 назначений. Следует отметить, что показанием для назначения вальпроата во всех этих случаях не обязательно являлся ЭС, зачастую показания не упоминались. Примерно в одной четверти этих случаев причиной назначения вальпроата был ЭС. 21% зарегистрированных побочных эффектов отмечались у детей. Наиболее часто сообщали о таких побочных явлениях: гипераммониемия, кома, энцефалопатия, метаболическая энцефалопатия, тромбоцитопения, спутанность сознания, панкреатит, печеночная недостаточность, сонливость и изменения на ЭЭГ. Однако данные сообщения необязательно означают, что была установлена причинно-следственная связь с лечением.

Обсуждение

В приведенном обзоре литературы описан опыт внутривенного применения вальпроата у более 800 пациентов с различными формами ЭС. Общая частота ответа при ЭС составила 70,9% (95% ДИ 67,8-73,9). Это сопоставимо с данными исследования ЭС Treiman et al. (1998), в котором частота ответа колебалась от 43,6% для фенитоина до 64,9% для лоразепама при раннем ЭС, а также с описанной в литературе общей частотой ответа для инъекционной формы леветирацетама, составляющей около 70% (Trinka et al., 2007; Trinka et al., 2009; Trinka et al., 2011), и лакосамида, составляющей 56% (Höfler et al., 2011; Höfler et al., 2013; Kellinghaus et al., 2011). Частота ответа на внутривенное введение вальпроата была выше у детей, чем у взрослых, и не отличалась в зависимости от типа ЭС. Кроме того, пациенты с абсансами, состояние которых усугублялось с введением фенитоина, демонстрировали положительный ответ на применение инъекционной формы вальпроата. Наиболее часто сообщали об эффективной дозе 15-45 мг/кг болюсно (6 мг/кг/мин) с последующей инфузией 1-3 мг/кг/ч, хотя в литературе описана и более высокая скорость введения следующих доз (до 5 мг/кг/ч) (Überall et al., 2000).

Высокая частота ответа была чаще описана в РКИ, чем в нерандомизированных, ретроспективных, а также проспективных открытых исследованиях. Данный факт объяснить сложно, так как обычно в нерандомизированных исследованиях склонны переоценивать эффект лечения (Ioannidis et al., 2001). Этому могли способствовать два других факта: в недавнем метаэпидемиологическом исследовании, включавшем 139 метаанализов, были сделаны выводы, что клинические исследования, проведенные в менее развитых странах, показывают лучшие результаты, чем в развитых (Panagiotou et al., 2013). Три из шести рандомизированных исследований с использованием вальпроата при ЭС проводились в Индии, одно – в Китае, одно – в Иране; частота ответа в последнем составляет 90%. Кроме того, этиология ЭС, которая является одним из самых важных факторов прогноза исхода заболевания (Tan et al., 2010; Trinka et al., 2012), отличается в развитых и менее развитых странах (Misra et al., 2008; Bharucha et al., 2009; Singh et al., 2009; Newton et al., 2009).

Yasiry et al. (2014) был проведен систематический обзор по сравнению относительной эффективности пяти АЭП (вальпроат, лакосамид, леветирацетам, фенобарбитал, фенитоин) в лечении резистентного к бензодиазепинам судорожного ЭС. Для каждого АЭП был выполнен дихотомической анализ результатов относительно прекращения судорожной активности. Эффективность вальпроата была выше (75,7%; 95% ДИ 63,7-84,8), чем у других АЭП (лакосамид: анализ не выполнен из-за недостаточных данных; леветирацетам: 68,5%; 95% ДИ 56,2-78,7; фенобарбитал: 73,6%; 95% ДИ 58,3-84,8; фенитоин: 50,2%; 95% ДИ 34,2-66,1).

Следовательно, обобщенные литературные данные подтверждают, что вальпроат является безопасным и эффективным методом лечения для пациентов с развернутым ЭС, которые ранее не ответили на препараты первой линии терапии (бензодиазепины). Тем не менее, важно учитывать, что методологическая неоднородность источников литературы снижает точность общей частоты ответа, оцениваемой в данном и предыдущих систематических обзорах. Ограничение методологической разнородности различных исследований имеет первостепенное значение в дальнейших исследованиях терапии ЭС: специалисты должны принять единое определение ЭС и его различных этапов, представлять индивидуальные данные пациента, а результаты сообщать более четко (Brigo et al., 2012).

Исследования безопасности применения инъекционной формы вальпроата у пациентов с ЭС показали в целом низкую частоту побочных явлений (< 10%), представленных в основном головокружением, тромбоцитопенией, легкой гипотензией, независимых от скорости инфузии (Ramsay et al., 2003; Venkataraman et al., 1999; Limdi et al., 2007; Limdi et al., 2000). Неожиданных побочных эффектов, отличных от известного профиля безопасности вальпроата для перорального применения, отмечено не было. Низкая общая частота побочных явлений после инфузии, достаточно хорошая переносимость со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем даже в высоких дозах и с быстрой скоростью введения (до 30 мг/кг при 10 мг/кг/мин) (Limdi et al., 2007) инъекционной формы вальпроата, наблюдаемые в исследованиях, еще более заметны при применении у пациентов с высокой коморбидностью, часто принимающих другие АЭП.

Беспокойство вызывает возможность развития острой энцефалопатии, иногда связанной с печеночными нарушениями или гипераммониемией. Этот специфический эффект может возникать при нормальной концентрации вальпроата в крови (терапевтическая концентрация – 50-110 мг/мл). Тем не менее, число зарегистрированных случаев является относительно низким, и большинство являются обратимыми после снижения дозы вальпроата или его отмены. В любом случае регулярный периодический мониторинг ЭЭГ в период стабилизации, рекомендуемый для всех пациентов с ЭС (Shorvon et al., 2001), может быть использован для выявления возможной энцефалопатии на ранней стадии.

Кроме того, врачам необходимо контролировать следующие биохимические параметры: липаза, амилаза (риск панкреатита), аммоний, трансаминазы. Учитывая потенциально серьезные или даже фатальные последствия несвоевременного купирования судорожной активности при ЭС, отношение польза/риск свидетельствует явно в пользу терапии. Предварительное лечение барбитуратами, топираматом или их комбинацией может увеличить риск острой энцефалопатии (Hamer et al., 2000; Vivekanandan et al., 2010; Chakor et al., 2012; Noh et al., 2013; Blackford et al., 2013). Механизмы, влияющие на возникновение острой энцефалопатии, до конца не известны, однако до сих пор не признанная митохондриальная дисфункция может играть решающую роль (Embacher et al., 2006; Dhamija et al., 2011). Таким образом, при ЭС неясной этиологии у детей вальпроат следует использовать с осторожностью.

Вальпроат для внутривенного применения также имеет дополнительные потенциальные преимущества для использования в качестве средства для лечения развернутого ЭС. В отличие от фенитоина и фенобарбитала он не требует органических растворителей, минимизируя риск побочных явлений в месте инъекции, таких как синдром «фиолетовой перчатки». Таким образом, вальпроат может вводиться с любыми растворами с физиологическим pH. На сегодняшний день фармакокинетика вальпроата описана достаточно детально (Bialer et al., 2007). Переход от внутривенной к пероральной терапии в большинстве случаев происходит легко, когда ЭС находится под контролем, а пациент возвращается к своей повседневной жизни (Aldenkamp et al., 2006). Наконец, вальпроат является АЭП широкого спектра действия, а значит, может эффективно и безопасно использоваться практически при всех типах эпилепсии (Aldenkamp et al., 2006; Ben-Menachem et al., 2006). Также вальпроат может иметь преимущества при абсансном эпилептическом статусе, когда использование фенитоина противопоказано.

Неотложная терапия ЭС сопряжена с высокой долей больничных расходов, связанных с эпилепсией. Согласно фармакоэкономическому исследованию, проведенному в Германии (население 82 млн человек), это более 83 млн евро ежегодно, что составляет около четверти от общего числа расходов на стационарное лечение эпилепсии (342 млн евро). Эти затраты намного превышают таковые при впервые установленном диагнозе эпилепсии (49 млн евро) (Strzelczyk et al., 2013). Можно предположить, что быстрое достижение контроля над припадком приведет к снижению экономического бремени для системы здравоохранения. Тем не менее, необходимы дальнейшие сравнительные исследования для определения АЭП с наиболее благоприятным профилем эффективности, безопасности и минимальными экономическими затратами.

Выводы

Таким образом, вальпроат для внутривенного применения может быть эффективным и безопасным методом лечения пациентов с развернутым ЭС, которые не отвечают на традиционную терапию препаратами первой линии бензодиазепинового ряда.

Подготовила ***Мария Ковальчук***