СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ вальпроевой кислоты и ламотриджина в качестве первой линии терапии эпилепсии

Эпилепсия и различные эпилептические синдромы являются достаточно распространенными во всем мире заболеваниями и ассоциированы с высоким уровнем инвалидизации, наличием коморбидной патологии, социальной дезадаптацией и смертностью. В настоящее время поиск оптимальной фармакотерапии эпилепсий остается весьма актуальной проблемой.
Вашему вниманию представлен обзор статьи Vishal Prakash Giri et al. «Valproic Acid versus Lamotrigine as First-line Monotherapy in Newly Diagnosed Idiopathic Generalized Tonic – Clonic Seizures in Adults – A Randomized Controlled Trial», которая была опубликована в *Journal of Clinical and Diagnostic Research* (2016; 10(7): FC01-FC04). Авторы привели данные исследования сравнительной эффективности вальпроевой кислоты и ламотриджина в качестве первой линии терапии впервые диагностированной идиопатической генерализованной эпилепсии.

Эпилепсией считается заболевание головного мозга, которое соответствует следующим критериям: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 часов; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) эпилептический приступ и вероятность повторных припадков, соответствующая общему риску рецидива (> 60%) после двух неспровоцированных эпилептических приступов, на протяжении последующих 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома (Fisher et al., 2014).

Эпилептический приступ – это преходящие клинические проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга. Приступы могут быть как фокальными, так и генерализованными. При фокальных приступах эпилептический разряд начинается в коре одного полушария головного мозга, а состояние сопровождаться моторными, сенсорными, вегетативными и когнитивным нарушениями. Генерализованные приступы, в свою очередь, протекают с одновременным вовлечением в патологический процесс обеих гемисфер головного мозга и, как правило, характеризуются нарушением сознания. В зависимости от признаков проявления данных припадков, их классифицируют на абсансы, тонико-клонические, клонические, тонические, атонические и миоклонические типы (Lowenstein et al., 2012).

В соответствии с этиологическим принципом, эпилепсии подразделяют на вторичные (имеют патологическую причину: опухоль головного мозга, инсульт, черепно-мозговая травма, менингит, энцефалит, генетические синдромы и т.п.) и идиопатические (генетически детерминированы и не имеют определенной причины).

В настоящее время наиболее распространенной является идиопатическая генерализованная эпилепсия с тонико-клоническими судорогами. У пациентов с этим типом в начальной тонической фазе отмечается сокращение мышц по всему телу. Через несколько секунд наступает клоническая фаза, которая сопровождается ритмическим подергиванием мышц, вследствие наложения периодов расслабления на тоническое сокращение мышц.

Основным методом лечения эпилепсий является медикаментозная терапия. Этот процесс довольно длительный и непрерывный. Из-за возможных непредвиденных побочных эффектов от препаратов лечащему врачу следует тщательного наблюдать за состоянием пациента.

Согласно данным Rosati et al. (2015), препаратами первой линии терапии генерализованной тонико-клонической эпилепсии являются вальпроевая кислота, ламотриджин и топирамат. В качестве альтернативных средств могут быть рассмотрены зонисамид, фенитоин,

Таблица 1. Ответ на лечение в группе приема вальпроевой кислоты

Период после лечения	Эффективность вальпроевой кислоты					
	отличный контроль приступов		хороший контроль приступов		слабый контроль приступов	
	n	%	n	%	n	%
3 месяца	16	53,33	3	10,00	11	36,67
6 месяцев	19	63,33	3	10,00	8	26,67
12 месяцев	23	76,67	1	3,33	6	20,00

Примечание. Адаптировано согласно Prakash Giri et al., 2016.

Таблица 2. Ответ на лечение в группе приема ламотриджина

Период после лечения	Эффективность ламотриджина					
	отличный контроль приступов		хороший контроль приступов		слабый контроль приступов	
	n	%	n	%	n	%
3 месяца	8	26,67	2	06,66	17	56,67
6 месяцев	14	46,67	3	10,00	10	33,33
12 месяцев	17	56,67	3	10,00	7	23,33

Примечание. Адаптировано согласно Prakash Giri et al., 2016.

карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, примидон и фелбамат.

Вальпроевая кислота и ламотриджин – это модуляторы натриевых каналов. Они усиливают дезактивацию ионных натриевых каналов, вследствие чего снижается возбудимость нейронов в эпилептогенном очаге. Также препараты блокируют кальциевые каналы Т-типа (McNanara, 2012).

Как показывает практика, значительной части больных с генерализованной эпилепсией для достижения контроля над приступами необходим дополнительный препарат или смена схемы лечения. По мнению Kaski et al. (2015), ламотриджин может быть использован в качестве альтернативы вальпроевой кислоте, в случае если она плохо переносится или противопоказана.

Материалы и методы исследования

Данное проспективное рандомизированное сравнительное исследование было проведено в период с апреля 2014 по март 2015 г. Участниками были лица, у которых отмечались идиопатические генерализованные тонико-клонические припадки.

В исследовании применялись следующие критерии включения пациентов:

- возраст от 18 лет и старше;
- впервые диагностированная идиопатическая генерализованная эпилепсия с тонико-клоническими судорогами;
- наличие в анамнезе (за предыдущий год) минимум двух или более генерализованных тонико-клонических судорожных приступов;
- отсутствие соматической и неврологической патологии при клиническом обследовании;
- результаты компьютерной томографии (КТ) / магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга без патологий;
- уровень интеллекта соответствующий возрасту.

В исследование не включались пациенты, у которых были выявлены:

- вторично генерализованные тонико-клонические припадки;
- прогрессирующее неврологическое расстройство;
- психиатрическое расстройство, требующее постоянной терапии;
- клинически значимые хронические нарушения со стороны печени, почек и сердечно-сосудистой системы;
- любое заболевание, которое могло помешать абсорбции лекарственного средства, его распределению, метаболизму или экскреции;
- длительная политерапия другими лекарственными средствами;
- прогнозируемое плохое соблюдение правил приема препаратов.

Также исключались беременные или кормящие женщины и лица, принимающие исследуемый противоэпилептический препарат около одного года.

Всем пациентам необходимо было пройти соматический, неврологический осмотр и инструментальное обследование. Лабораторные исследования включали развернутый анализ крови, определение уровня глюкозы в плазме крови, определение уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови, определение концентрации мочевины в сыворотке крови, определение уровня креатинина, тесты на ВИЧ, анализ мочи, а также КТ / МРТ головного мозга, электроэнцефалографию (ЭЭГ).

Таблица 3. Динамика частоты приступов при приеме вальпроевой кислоты и ламотриджина

Количество приступов в месяц	Вальпроевая кислота	Ламотриджин
	Среднее значение (СО)	Среднее значение (СО)
В начале лечения	5,7 (2,00)	4,93 (1,74)
После 12 месяцев лечения	1,70 (1,85)	2,43 (1,87)

Примечания: СО – стандартное отклонение. Адаптировано согласно Prakash Giri et al., 2016.

Все 60 больных, включенных в исследование, были рандомизированы на две равные группы. Пациенты из группы приема вальпроевой кислоты (n = 30) получали препарат в дозе 200 мг/300 мг/500 мг в виде таблеток быстрого высвобождения, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Пациенты из группы приема ламотриджина (n = 30) получали препарат в дозе 25 мг/50 мг/100 мг в форме диспергируемой таблетки быстрого высвобождения.

Контроль судорожных приступов классифицировался как:

- превосходный (А): при отсутствии приступов;
- хороший (Б): ≥ 50% снижение частоты приступов по сравнению с исходным;
- плохой (С): снижение частоты приступов по сравнению с исходным < 50%.

Начальная доза вальпроевой кислоты составляла 10 мг/кг/сут, разделенная на 2-3 приема. Каждые 3 дня дозу увеличивали на 5 мг/кг/сут до тех пор, пока не был достигнут контроль над припадками, или отмечен непереносимый побочный эффект, или пока максимальная доза не достигла 30 мг/кг/сут.

В группе приема ламотриджина первые две недели препарат назначался в дозе 0,5 мг/кг/сут, разделенный на два приема. Затем в течение дополнительных двух недель дозу увеличили до 1 мг/кг/сут. После этого ее повысили до 1 мг/кг/сут до момента появления контроля над судорогами, или появления непереносимых побочный эффектов, или пока максимальная доза не достигла 12 мг/кг/сут.

Участникам исследования было рекомендовано ежемесячно посещать врача на протяжении года. При каждом таком визите пациента или родственников опрашивали на предмет наличия или отсутствия клинических признаков генерализованных тонико-клонических судорог и побочных реакций. Кроме того, проводилось медицинское обследование, которое включало базовые лабораторные исследования (гематологические и биохимические).

Оценка эффективности терапии проводилась после 12 месяцев наблюдения. Критерием служило сокращение количества припадков у пациентов в процентах от исходного количества, а также снижение от исходного уровня среднего количества приступов в месяц. Всем участникам были выданы дневники, куда они регулярно записывали количество и время возникновения припадка. Также пациенты были проинформированы о необходимости отмечать любые неблагоприятные проявления, связанные с лечением.

Побочные эффекты, авторы исследования, анализировали с помощью шкалы Наранжо, по результатам которой, была установлена причинно-следственная связь относительно каждого побочного эффекта. Так, любая неблагоприятная реакция на лекарственный препарат была отнесена к соответствующей категории вероятности: определенно (сумма баллов ≥ 9); вероятно (сумма балов – 5-8); возможно (сумма балов – 1-4); сомнительно (сумма балов – 0) (Naranjo et al., 1981).

Результаты исследования

Популяция рандомизированных пациентов состояла из 37 мужчин и 23 женщин в возрасте от 18 до 70 лет. Каждому из них впервые был поставлен диагноз идиопатической генерализованной эпилепсии с тонико-клоническими судорогами. Возраст, пол и продолжительность эпилепсии были сопоставимы в обеих группах приема препаратов.

После трех месяцев лечения 16 (53,33%) пациентов, принимавших вальпроевую кислоту, и 8 (26,67%), принимавших ламотриджин, отметили отсутствие припадков. Через шесть месяцев отсутствие приступов наблюдалось у 19 (63,33%) пациентов в группе приема вальпроевой кислоты и у 14 (46,67%) в группе приема ламотриджин. После 12 месяцев терапии контроль над приступами отметили 23 (76,67%) пациента, принимавших вальпроевую кислоту и 17 (56,67%), принимавших ламотриджин. Это различие было статистически значимым (p < 0,03) (табл. 1, 2).

Средняя исходная частота приступов в группе приема вальпроевой кислоты составляла 5,17 раз в месяц, а после 12 месяцев лечения до 1,7 раза в месяц. У пациентов группы приема ламотриджина средняя исходная частота приступов составляла 4,93 раза в месяц и после 12 месяцев лечения снизилась до 2,43 раза в месяц. Полученные статистические данные показали значительное различие (p < 0,001) (табл. 3).

Что касается побочных эффектов, то они были зарегистрированы у 9 (30%) пациентов группы приема вальпроевой кислоты и у 17 (56,66%) пациентов группы приема ламотриджина. У пациентов, принимающих вальпроевоую кислоту, отмечались седация, атаксия и тремор, однако эти нежелательные явления были дозозависимыми. В группе приема ламотриджина у 3 (10%) пациентов в качестве побочного эффекта проявилась кожная сыпь, из-за чего они были исключены из исследования.

Обсуждение

В представленном Vishal Prakash Giri et al. проспективном рандомизированном сравнительном исследовании была проведена оценка эффективности вальпроевой кислоты и ламотриджина в качестве первой линии терапии в лечении впервые выявленных идиопатических генерализованных тонико-клонических

припадков у взрослых. Авторы отметили, что вальпроевая кислота была более эффективна, чем ламотриджин. В общей сложности, 76,67% пациентов, принимавших вальпроевую кислоту, и 56,67% , получавших ламотриджин, избавились от припадков после 12 месяцев наблюдения.

К аналогичным выводам пришли в своих исследованиях и Steinhoff et al., Marson et al., Nicolson et al., Mazukiewicz-Beldzinska et al. По мнению авторов, лечение вальпроевой кислотой имеет преимущество над ламотриджином в качестве монотерапии первой линии у пациентов с впервые выявленной идиопатической генерализованной эпилепсией с тонико-клоническими припадками у взрослых.

Однако в исследовании Stephen et al., было обнаружено, что вальпроевая кислота и ламотриджин имели одинаковую эффективность у пациентов с такой же патологией (Steinhoff et al., 2005; Marson et al., 2007; Nicolson et al., 2004; Mazurkiewicz-Beldzinska et al., 2010; Stephen et al., 2007). К тому же, данные многих несравнительных исследований говорят об эффективности вальпроевой кислоты и ламотриджина в монотерапии пациентов с впервые диагностированной идиопатической генерализованной эпилепсией с тонико-клоническими судорогами у взрослых (Coppola et al., 2004; Steinbaugh et al., 2010; Yamamoto et al., 2014; Trinka et al., 2013; Rosenow et al., 2012).

В исследовании Vishal Prakash Giri et al. отсутствие судорожных приступов отметили 76,67% пациентов в группе приема вальпроевой кислоты, а это больше, чем в исследованиях Nicolson et al. (52,10%), Stephen et al. (47%), Coppola et al. (70%), Trinka et al. (64,50%), и ниже, чем у Steinhoff et al. (83,30%) (Steinhoff et al., 2005; Nicolson et al., 2004; Stephen et al., 2007; Coppola et al., 2004;Trinka et al., 2013). К тому же, контроль над приступами в данном исследовани отметили 56,67% пациентов группы приема ламотриджина, а это больше, чем в результатах представленных Nicolson et al. (16,70%), Stephen et al. (47%), и ниже, чем у Steinhoff et al. (60,60%), Coppola et al., (60%), Steinbaugh et al. (66,50%), Yamamoto et al. (80%), Rosenow et al. (64,50%) (Steinhoff et al., 2005; Nicolson et al., 2004; Stephen et al., 2007; Coppola et al., 2004; Steinbaugh et al., 2010; Yamamoto et al., 2014; Rosenow et al., 2012).

В данном исследовании побочные эффекты были зафиксированы в 30% случаев в группе приема вальпроевой кислоты и в 56,66% в группе приема ламотриджина.

В группе приема ламотриджина наиболее распространенными побочными эффектами были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, головная боль и сыпь на коже, а в группе приема вальпроевой кислоты – нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, седативный эффект, атаксия и тремор. У пациентов, принимавших вальпроевую кислоту, побочные явления не требовали отмены лечения, при этом три пациента, принимавшие ламотриджин, были исключены из исследования из-за дерматологических побочных эффектов. Частота и характер нежелательных явлений были сопоставимы с результатами предыдущих исследований, за исключением исследования Yamamoto et al. (2014), в котором была обнаружены более высокие показатели проявления (82%) побочных эффектов в группе приема ламотриджина. О нежелательных дерматологических реакциях при приеме ламотриджина также сообщалось в исследованиях Marson et al. (2007) и Mazurkiewicz-Beldzinska et al. (2010).

Выводы

Таким образом, авторы пришли к заключению, что и вальпроевая кислота, и ламотриджин являются эффективными лекарственными средствами в качестве первой линии монотерапии для впервые диагностированной идиопатической генерализованной эпилепсии с тонико-клоническими судорогами. При этом терапия вальпроевой кислотой считается более эффективной и безопасной.

Для всесторонней оценки эффективности данных препаратов необходимо проведение дальнейших долгосрочных исследований с большим количеством выборки.

Подготовила ***Ирина Сидоренко***