DOI: 10.17117/na.2015.10.03.304

<http://ucom.ru/doc/na.2015.10.03.304.pdf>

Поступила (Received): 03.10.2015

Арынова О.А. Сравнительная оценка клинических эффектов применения Энкората хроно в терапии резистентных форм эпилепсии у детей и взрослых

Arynova O.A.
Comparative evaluation of clinical effects of application
of Encorate Chrono in therapy of resistant forms
of epilepsy in children and adults

Лечение больных эпилепсией со второй и третьей степенью резистентности является сложной задачей, связи минимальностью зарегистрированных антиконвульсантных препаратов. В связи с этим исследованы терапевтический эффект всех форм антиконвульсанта – энкората хроно (SUN Pharmaceutical Industries Ltd). Как показал исследование, при тяжелых резистентных формах эпилепсии с применением Энкората хроно было достигнуто контроль приступов до у 72.5% пациентов, и 27.5% пациентов комбинирование с другими антиконвульсантами

Ключевые слова: эпилепсия, трудно излечимые формы эпилепсии, противосудорожные препараты, оптимальный терапевтический эффект

Арынова О.А.

Центр неврологии, эпилептологии и ЭЭГ «АрНур»
Алматы, Казахстан

Treatment of patients epilepsy having the resistance of the 2 and 3 degree is a very difficult task that is connected with minimal choice of preparations from presented in the official register. In this connection investigational therapeutic effect of all forms of anticonvulsant – Encorat chrono (SUN Pharmaceutical Industries Ltd). The research displayed that in the cases of difficult resistant forms of epilepsy using of Encorat chrono was reached the full control of epileptic attacks at 72.5% of patients, at 27.5% from them in combinations with other anticonvulsants

Key words: epilepsy, difficult curable forms of epilepsy, anticonvulsant preparations, optimal therapeutic effect

Arynova O.A.

Center for neurology and EEG epileptology "Arnur"
Almaty, Kazakhstan

Введение. Оценка эффективности медикаментозной противосудорожной терапии является главным клиническим критерием, определяющим дальнейшее течение эпилепсии у больных эпилепсией. Наиболее трудным аспектом проблемы контроля эпилептических припадков является фактор резистентности к используемым антиконвульсантам (1). Согласно официальным данным у 40% (до 98% – по данным отдельных авторов) больных, получающих лечение, приступы продолжаются, ремиссии, как правило, бывают непродолжительными (2, 3, 4). Показателем хорошего прогноза эпилепсии в детском возрасте принято считать достижение ремиссии с отсутствием пароксизмов на

протяжение более 12 месяцев. Прогноз считается плохим, если ремиссия не превышает 6 месяцев (5, 6). Согласно классификации Е. Перусса (7) можно выделить 3 степени резистентности к противосудорожным препаратам: 1 степень – резистентность к одному препарату, 2 степень – к двум препаратам, 3 степень – как минимум к трем препаратам (соответственно рассматриваются варианты резистентности при монотерапии, дуотерапии и политерапии). Лечение больных эпилепсией с резистентностью 2-ой и особенно 3-ей степенью представляет собой исключительно трудную задачу, что связано с минимальным, а порой и отсутствием выбора противосудорожных препаратов из имеющихся в официальном регистре. В связи с этим были проведены исследования по изучению терапевтического профиля (эффективности и безопасности) антиконвульсанта Энкорат хроно (SUN Pharmaceutical Industries Ltd), отличающегося благоприятными фармакологическими свойствами, значительно меньшей токсичностью, широким спектром применения (как при фокальных, так и первично генерализованных формах эпилепсий), хорошей переносимостью.

Цель исследований. Оценить терапевтическую эффективность противосудорожного препарата Энкората хроно в качестве монотерапии у больных эпилепсией со 2-ой и 3-ей степенью резистентности к антиконвульсантам в течение 1,5 лет наблюдения и лечения.

Методы исследования и дизайн. Открытое клиническое исследование больных с резистентными формами эпилепсии с использованием антиконвульсанта Энкорат хроно. Начало исследований с марта 2012 года. Энкорат Хроно 300 и 500 является противосудорожным препаратом, противосудорожный эффект связан с увеличением уровня гамма-аминомасляной кислоты в результате ингибирования фермента ГАМК-трансаминазы и стимулирования ее синтеза за счет повышения активности глутамат-декарбоксилазы, кроме того, блокирует натриевые каналы. Этот же механизм лежит в основе снижения уровня пролактина при назначении вальпроевой кислоты. Вальпроат обладает противосудорожной активностью при различных типах эпилепсии у людей. Препарат не обладает выраженным снотворным и седативным эффектами, а также не действует угнетающе на дыхательный центр. Энкорат Хроно не оказывает отрицательного воздействия на АД, ЧСС, функцию почек и температуру тела.

Абсорбция препарата быстрая и полная. Стах в плазме достигаются в течение 2–8 ч после перорального применения таблеток с контролируемым высвобождением. 80–90% препарата связывается белками плазмы крови, $T_{1/2}$ составляет 8–22 ч. Терапевтическая эффективность проявляется при концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови 40–100 мг/л. В то же время фармакологический и терапевтический эффекты данного препарата с контролируемым высвобождением не всегда зависят от его концентрации в плазме. Объем распределения – 0,2 л/кг массы тела. Препарат метаболизируется в печени и выводится с мочой. Для данного препарата не отмечено пресистемного метаболизма.

Энкорат хроно усиливает действие антипсихотических препаратов, противосудорожных средств и антидепрессантов. В отличие от других противосу-

дорожных препаратов, вальпроат не вызывает индукции печеночных ферментов, поэтому не снижает эффективности пероральных контрацептивов. Вальпроат изменяет плазменные концентрации фенитоина и ламотриджина. В сочетании с антикоагулянтами и производными ацетилсалициловой кислоты увеличивается торможение агрегации тромбоцитов.

Препарат выпускается в таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 200 мг, 300 мг, 500 мг. По 10 таблеток в алюминиевых блистерах. По 3 блистера в картонной коробке.

Схема назначения энкората хроно (режим дозирования) при монотерапии: начальная суточная доза составляет 20-30 мг/с/кг (однократный прием) с адаптацией в течение двух недель к этой дозе с последующим повышением дозы препарата до 50 мг/с (два раза в день) в течение 2 – 4 недель. Повышение дозы в дальнейшем ведении больного зависит от динамики клинической картины заболевания (первого ответа на антиконвульсант), возраста, вариантов эпилептических приступов, их частоты, переносимости препарата. При необходимости доза увеличивается на 50 мг каждую 1 – 2 недели до достижения поддерживающей дозы (оптимальная терапевтическая доза) с оптимальным терапевтическим эффектом.

Оценка переносимости проводилась с учетом связанных с приемом Энкората хроно побочных явлений (ПЯ).

Оценка эффективности Энкората хроно. Основными критериями эффективности препарата являлись:

1) изменение частоты эпилептических приступов

*полный контроль (ПК) приступов (прекращение приступов и их отсутствие на протяжении всего периода наблюдения)

*неполный контроль (Н КП) эпилептических приступов – удовлетворительный (уменьшение частоты приступов на 50 – 75%)

*минимальный контроль приступов (МКП) (уменьшение частоты приступов на 25%)

*отсутствие контроля приступов (ОКП) – частота прежняя или их учащение

2) изменение межприступных проявлений заболевания (психоэмоциональная сфера и поведение, когнитивные функции, состояние нейроэндокринной системы)

По частоте выделялись следующие варианты эпилептических приступов:

1) редкие – 1-6 раз в год, 2) средней частоты – 3-6 раз в месяц, 3) частые – 3-6 раз в неделю, 4) серийные и статусные.

Объект исследований. В материал исследований были включены 70 пациента с резистентными формами эпилепсии в возрасте от 9 до 46 лет, в том числе 7 женщин в возрасте от 20 до 32 лет со сроками беременности от 3 до 28 недель, ранее получавшие ламотриджин, карбамазепин, клоназепам (48 пациентов с идиопатическими формами эпилепсии и 22 – с симптоматической эпилепсией). В послеродовом периоде все 7 женщин отказались от приема

Характеристика пациентов с рефрактерной эпилепсией

Таблица 1. Энкората хроно в связи с кормлением ребенка

Идиопатические генерализованные эпилепсии: n (%)	N=48 (27,3%)
Пол, n (%)	
*Женский	25
*Мужской	23
*Диапазон	3 – 22
Возраст, лет	
*Средний (СО)	17
*Медиана	12
*Диапазон	9 – 22
Длительность заболевания, лет	
*Средняя (СО)	7
*Медиана	6
*Диапазон	2 – 9
Клинические формы эпилепсии, n (%)	
*Эпилепсия с тонико-клоническими приступами	17
*Ювенильная миоклоническая эпилепсия	16
*Детская височная эпилепсия	9
*Роландическая эпилепсия	6
Использование противоэпил.препаратов (ПЭП) до применения Энкората хроно	
*Монотерапия (с последовательной сменой ПЭП)	10
*Дуотерапия (в разных комбинациях)	6
*Терапия из трех ПЭП	2
*Применение более трех препаратов	2
Симптоматическая эпилепсия: всего пациентов (%)	n=22 (72,7%)
Пол, n (%)	
*Женский	12
*Мужской	10
Возраст, лет	
*Средний (СО)	31,5
*Медиана	22
*Диапазон	24 – 46
Длительность заболевания, лет	
*Средняя (СО)	9,6
*Медиана	37
*Диапазон	12 – 46
Клинические формы эпилепсии, n (%)	
*Височная эпилепсия	14
*Затылочная эпилепсия	3
*Лобная эпилепсия и эпилепсия премоторной коры	5
Этиология	
*Черепно-мозговые травмы	8
*Сосудистые заболевания головного мозга	6
*Гиппокампальный склероз	4
*Макро- и микромальформации	3
*Опухоли головного мозга	1
Использование противоэпил.препаратов (ПЭП) до применения Энкората хроно	
*Монотерапия (с последовательной сменой ПЭП)	33
*Дуотерапия (в различных комбинациях)	40
*Терапия из трех ПЭП и более	6

СО = стандартное отклонение

Частота эпилептических приступов варьировала от 5 – 6 в месяц (в основном у больных с ПЭ) до 3-7 в день (чаще у детей и подростков с ИГИ). Все пациенты ранее наблюдались и лечились в неврологических, психоневрологических стационарах и поликлиниках по месту жительства и получали в разное время и с разной последовательностью (в вариантах монотерапии, дуотерапии и политерапии) практически все доступные противосудорожные препараты (зарегистрированные в Казахстане и имеющиеся в аптечной сети). 100% больных получали Энкорат хроно в варианте монотерапии в течение 1 – 1,5 лет. В связи с отсутствием полного контроля эпилептических приступов в течение 2 месяцев 18 пациентов получали второй противоэпилептический препарат из группы вальпроатов, карбамазепина и бензодиазепинов (9 – с идиопатическими формами эпилепсии и 7 – с симптоматической эпилепсией)

Результаты (эффективность и безопасность).

1. Частота приступов:

* В данном наблюдении полный контроль эпилептических приступов на монотерапии Энкората хроно (на протяжении 1,5 лет наблюдения) имел место у 28 больных (41,0%). В их числе, 19 пациентов с идиопатическими эпилепсиями (простой абсанс, роландическая эпилепсия, миоклонии век, ночные первично генерализованные тонико-клонические приступы) и 11 – с симптоматической эпилепсией (затылочная эпилепсия, версивная – премоторная, височная эпилепсия с недавним дебютом, НН – эпилепсия) У всех 4 больных до применения Энкората хроно наблюдалась средняя частота эпилептических приступов.

* У 22 больных (30,3%: 5 – с идиопатическими и 18 – с симптоматическими эпилепсиями) полный контроль эпилептических приступов наблюдался только после введения второго препарата. Наиболее эффективной была комбинация препаратов в варианте энкорат хроно – лаиктал (вальпраты – ламотриджин).

* У 12 больных (16,6%: 3 – с идиопатическими и 9 – с симптоматическими эпилепсиями) на монотерапии ламолепом получено снижение частоты эпилептических приступов на $\geq 50\%$ (удовлетворительный контроль приступов). Средняя частота эпилептических приступов была у 5 больных, частые пароксизмы – у 7 (до применения энкората хроно).

* Минимальный контроль эпилептических приступов ($\geq 25\%$) получен у 9 больных (12,4%), из них 3 – с идиопатическими и 6 – с симптоматическими эпилепсиями) с частыми и серийными эпилептическими приступами (до применения энкората хроно).

* Положительный и быстрый ответ (через 5 – 7 дней от начала лечения) с сокращением частоты приступов у большинства больных имел место даже на относительно низких дозах энкората хроно (900 – 1200мг/с).

* Из 8 беременных женщин, получавших энкорат хроно, только у 2 наблюдались однократные приступы во второй половине беременности, спровоцированные депривацией сна и переутомлением.

* На фоне применения энкората хроно положительный терапевтический ответ выявлялся достаточно быстро даже на относительно низких дозах пре-

парата у 55 больных (75,3%), наблюдались позитивные изменения не только в характере эпилептических приступов и постиктальных состояний (абортивный характер пароксизма, неполная утрата сознания, быстрое восстановление сознания после приступа, отсутствие постиктальных психотических расстройств), но и в психо-эмоциональной сфере.

* Эффективность Энкората хроно была в равной мере выражена в обеих группах больных и была в определенной степени связана с типом эпилептических приступов. Больные с тяжелыми генерализованными тонико-клоническими пароксизмами нуждаются в назначении дополнительных противосудорожных препаратов. Наиболее эффективными комбинациями являются Энкорат хроно – ламолеп (энкорат хроно– карбамазепин (карбалекс)).

2. Межприступные проявления заболевания на фоне приема Энкората хроно:

* Уменьшение общей психомоторной заторможенности (обусловленной полипрагмазией и резистентностью) у больных с симптоматической эпилепсией (46 больных – 63,0%).

* Нормализация и тенденция к нормализации психо-эмоционального статуса – выход из состояния депрессии (52 больных – 72,01%).

* Отсутствие снижения когнитивных и мнестических функций на фоне приема энкората хроно

* Нормализация формулы сна (46 больных – 64,0%).

* Отсутствие нейрогормональных, вегетативно-сосудистых и вегетативно-трофических дисфункций и аллергических (кожных) проявлений

* Не выявлено изменений веса тела.

* Не наблюдалось вестибулопатических и дискоординаторных нарушений (при четком соблюдении режима приема препарата).

Переносимость (побочные эффекты).

* У 3 больных (4,9%), получавших Энкорат хроно в комбинации с Ламикталом наблюдался выявлен тремор. Доза Энкората хроно была снижена.

* 2 пациента предъявляли жалобы на головные боли, что было связано с нестабильностью артериального давления с тенденцией к повышению, что не имело прямолинейной связи с приемом энкората хроно и режимом дозирования.

Выводы:

– В случаях тяжелых резистентных форм эпилепсии (2 и 3 степень) с использованием в качестве монотерапии Энкората хроно на протяжении 1,5 лет, полный контроль эпилептических приступов был достигнут у 71,3% больных, из них (30,3%) в комбинации с другими антиконвульсантами в варианте дуотерапии.

– Энкората хроно отличается хорошей переносимостью и в различной степени эффективен как у больных с парциальной эпилепсией, так и при идиопатических формах эпилепсий.

– Энкората хроно не вызывал каких-либо устойчивых побочных эффектов (кожные проявления и др. реакции).

– Энкората хроно не угнетает мнестические и когнитивные функции, не вызывает явлений сонливости и нарушений формулы сна, а также нейро-гормональных дисфункций.

– В связи с улучшением функционального состояния мозга у значительного числа больных снимается депрессия – один из тяжелых межприступных симптомов.

– Энкората хроно характеризуется ранним терапевтическим ответом на низкие и средние дозы и может давать ремиссии различной продолжительности, что является существенно важным для реабилитации больного и улучшения качества его жизни.

– В связи с низкой токсичностью и минимальными побочными эффектами Энкората хроно можно широко использовать при лечении женщин во время беременности

Список используемых источников:

1. *Abstracts from the 22-nd International Epilepsy Congress. Dublin, Ireland. June 29-July 4, 1997 // Epilepsia. 1997. Vol.38.*
2. *Engel J. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: A case for early surgical intervention // Neurology. 2001. Vol.52. P. 1243-1245.*
3. *Wilder B.J. Medical management of epilepsy: consensus report on current clinical practice // Neurology. 1999. Vol.51. P. 1-3.*
4. *Treiman D.M. Efficacy and safety of antiepileptic drugs: a review of controlled trials // Epilepsia. 1987. Vol. 28. P. 1-8.*
5. *Loiseau P., Sallon P. Epilepsies pharmacoresisysans de 1-adult // Rev. Neurol. 1995. Vol.151. P. 295-306.*
6. *Salanpaa M. Remission of seizures and prediction of intractability in long-term follow up // Epilepsia. 1999. Vol. 34. P. 930-936.*
7. *Perucca E. Pharmacological Principles as a basis for polytherapy // Acta Neurol. Scand. 1995. Vol. 92. P. 31-34.*

© 2015, Арынова О.А.

Сравнительная оценка клинических эффектов применения Энкората хроно в терапии резистентных форм эпилепсии у детей и взрослых

© 2015, Arynova O.A.

Comparative evaluation of clinical effects of application of Encorate Chrono in therapy of resistant forms of epilepsy in children and adults