

Роль вальпроатів у лікуванні симптоматичної та рефрактерної епілепсії

Епілепсія – неврологічне захворювання зі схильністю до судом, що призводить до стигматизації та негативно впливає на якість життя пацієнтів, можливість отримати освіту, перспективи працевлаштування. Протисудомні препарати відіграють центральну і вирішальну роль в лікуванні осіб з епілепсією, більшість з яких потребують застосування антиконвульсантів протягом тривалого періоду часу.

Вальпроат натрію у клінічних дослідженнях

Вальпроєва кислота та її сіль вальпроат – відомі протисудомні засоби, які залишаються незамінними понад півстоліття успішного використання у пацієнтів з епілепсією (Janković, 2020). Перші випробування на початку другої половини ХХ ст. продемонстрували ефективність вальпроатів у лікуванні абсансів. Пізніше було показано, що вальпроат ефективний в осіб із генералізованими тоніко-клонічними, парціальними та міоклонічними нападами тощо.

Дослідницька група EPILEPSY провела рандомізоване відкрите багатоцентрове дослідження за участю дорослих пацієнтів, які страждали на вперше виявлені первинно-генералізовані або часткові та вдруге генералізовані судоми. Після трьох років спостереження вальпроат і карбамазепін забезпечували адекватний контроль над епілепсією, при цьому частота побічних ефектів була нижчою у групі вальпроату (Richens et al., 1994). Та сама дослідницька група виконала клінічне випробування у педіатричній популяції. За результатами, вальпроат знову виявився ефективнішим порівняно з карбамазепіном і безпечним як при генералізованому, так і парціальному типі епілепсії (Verity, 1995).

Завдяки широкому спектру дії вальпроат рекомендовано застосовувати у клінічній практиці як препарат вибору першої лінії для лікування генералізованої та неklasифікованої епілепсії (NICE, 2012). Дослідження показали, що препарат (Johannessen, 2003):

- відіграє нейропротекторну роль;
- має клінічно значущі механізми, що включають підвищену γ -аміномаслянокислотну (ГАМК)-ергічну активність, зниження збуджувальної нейротрансмісії та модифікацію моноамінів.

У масштабному рандомізованому дослідженні SANAD за участю підлітків і дорослих пацієнтів із генералізованими нападами або нападами, які важко класифікувати, порівнювали ефективність і безпеку вальпроату, топірамату й ламотриджину. Час до припинення ефекту лікування був значно довшим у групі вальпроату, ніж топірамату та ламотриджину, до того ж на вальпроаті хворі найшвидше досягали 12-місячної ремісії. Що стосується безпеки, вальпроат меншою мірою асоціювався з неприйнятними побічними ефектами, ніж топірамат, і характеризувався тією ж частотою, що й ламотриджин. Загалом було зроблено висновок, що вальпроат переноситься краще, ніж топірамат і ефективніший за ламотриджин, тож має залишатися препаратом першого вибору для багатьох пацієнтів із генералізованою і неklasифікованою епілепсією (Marson, 2007).

У багатоцентровому відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні IV фази SANAD-II на базі 69 неврологічних відділень медичних закладів Національної служби охорони здоров'я Великої Британії порівнювали довготривалу клінічну та економічну ефективність леветирацетаму ($n=260$) і вальпроату ($n=260$) в пацієнтів із нещодавно діагностованою генералізованою або неklasифікованою епілепсією (Marson et al., 2021). Було продемонстровано суттєвіші переваги вальпроату порівняно з леветирацетамом протягом першого року терапії. Зокрема, середній час до досягнення 12-місячної ремісії був значущо кращим для вальпроату (445 днів), ніж леветирацетаму (636 днів). Аналіз часу до ремісії впродовж 12 місяців з урахуванням учасників, у котрих лікування виявилось неідеальним (32% у групі вальпроату і 47% – леветирацетаму), також свідчив на користь вищої ефективності вальпроату.

Ретроспективний аналіз ефективності терапії у підгрупах виявив важливі переваги початкової терапії вальпроатом в осіб з ідіопатичними генералізованими епілепсіями. Завдяки цьому різниця у швидкості досягнення 12-місячної ремісії становила 19,1%.

За показником часу до досягнення ремісії протягом 24 місяців вальпроат був також ефективніший за леветирацетам. Окрім того, вальпроат перевершував леветирацетам за показниками часу до першого нападу та часу до відмови від лікування через будь-які причини. У пацієнтів, які отримували леветирацетам, було зареєстровано більше психічних симптомів (109 випадків у 26% учасників) порівняно з тими, хто приймав вальпроат (54 події у 14% учасників). Загалом леветирацетам поступався вальпроату за показниками часу: до відмови від лікування, досягнення дворічної ремісії та першого наступного нападу.

Відповідно до результатів кокрівського систематичного огляду, вальпроат ефективніший за ламотриджин і так само

ефективний, як етосуксимід для лікування абсансів у дитинстві. Вальпроату слід надавати пріоритет, якщо абсанси судоми співіснують із генералізованими тоніко-клонічними судомами, оскільки етосуксимід при останніх неідеальний (Brigo, Igwe, 2017).

Zhang et al. (2019) вивчали клінічні особливості й результати лікування осіб з ювенільною міоклонічною епілепсією. Контроль над нападами проспективно оцінювали кожні 3-6 місяців. Серед 105 пацієнтів 81% отримували монотерапію, зокрема вальпроат (47%) та леветирацетам (43%). На монотерапії вальпроатом хворі досягали кращого контролю генералізованих тоніко-клонічних нападів, ніж ті, хто застосовував леветирацетам ($p=0,036$). Із плином часу частота ремісії серед пацієнтів групи вальпроату порівняно з леветирацетамом була вищою (рисунок). Дослідники зробили припущення, що особи з ювенільною міоклонічною епілепсією, які отримували леветирацетам, були більш схильні до розвитку резистентності, ніж такі на вальпроаті.

Рефрактерна епілепсія

Незважаючи на зростаючу кількість доступних протисудомних препаратів, близько третини пацієнтів з епілепсією все ще мають резистентність до ліків. Медикаментозно-резистентна епілепсія (МРЕ) визначається як стійкість до нападів, незважаючи на використання принаймні двох адаптованих до синдрому протисудомних препаратів у ефективній добовій дозі.

З ризиком розвитку МРЕ у пацієнтів із вперше діагностованою хворобою пов'язані декілька факторів (Guery, Rheims 2021):

- початок епілепсії в дитинстві;
- розумова відсталість;
- симптоматична епілепсія;
- неадекватне неврологічне обстеження.

Пацієнти із МРЕ можуть мати короткі періоди ремісії. Однак напади часто повторюються, що зумовлює зниження якості життя, психосоціальних функцій і підвищення ризику раптової несподіваної смерті (Verrotti, 2019).

Своєю чергою рефрактерна епілепсія (РЕ) є варіантом МРЕ, за якого не вдається досягти успішної терапевтичної відповіді на різні протиепілептичні препарати (ПЕП). На РЕ страждають 10-20% дітей (Zhang, 2020).

Натепер ПЕП є терапією першої лінії при РЕ, тоді як лікування другої лінії – хірургічне втручання, дієтотерапія та стимуляція блукаючого нерва. Отже, пошук високоєфективних ПЕП все ще триває, а фармакологічне лікування часто полягає у політерапії. Варто зауважити, що на сьогодні не існує конкретних критеріїв для вибору комбінацій ПЕП, тож слід враховувати такі чинники, як індивідуальні характеристики пацієнтів, супутні захворювання, фармакокінетика препаратів, їх безпека та переносимість.

Переконаливо продемонстровано ефективність вальпроату щодо РЕ на експериментальних моделях. Зокрема, науковці порівнювали фармакорективність алілгліцин-індукованого судом у мишей та акваріумних рибок даніо (*Danio rerio*).

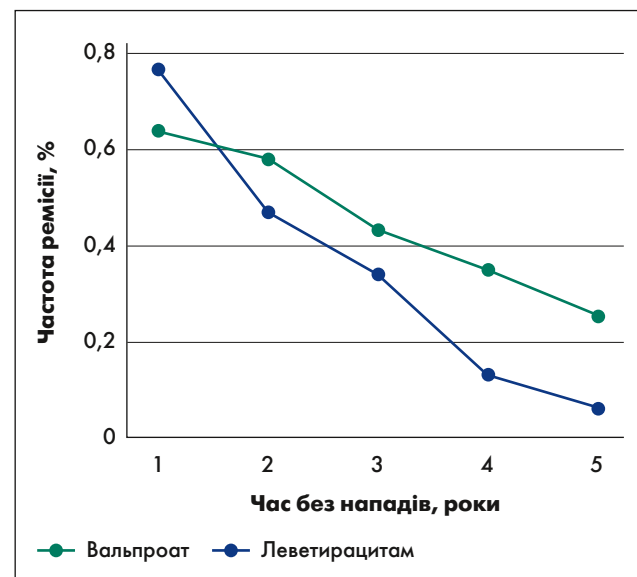


Рисунок. Частота ремісії в пацієнтів, які отримували вальпроат та леветирацетам

Адаптовано за Zhang et al., 2019

Було показано, що діазепам і вальпроат захищали від хімічно індукованих судом, тоді як леветирацетам, фенітоїн і топірамат проявляли лише обмежений захисний ефект (Leclercq et al., 2015). Також вальпроат чинив потужну протисудомну дію у щурів, резистентних до ламотриджину (Löscher et al., 2020).

Вальпроат у комбінованій стратегії лікування РЕ

Нині комбінована стратегія терапії РЕ полягає в об'єднанні ліків із різними механізмами дії для отримання значно більшої ефективності на тлі мінімальних побічних явищ (Verrotti, 2019). Клінічні дані офіційно не підтверджують синергічного зв'язку між ПЕП, але є певні винятки. Зокрема, комбінація ламотриджину і вальпроату натрію виявилася кращою, ніж ламотриджину з карбамазепіном або фенітоїном (Guery, Rheims 2021).

Ефективність і безпеку вальпроату та ламотриджину досліджували при лікуванні РЕ у 110 дітей (Zhang, 2020). Учасники були розподілені на дві групи:

- контрольна група – хворі отримували тільки вальпроат натрію ($n=51$);
- досліджувана група – хворі отримували вальпроат натрію + ламотриджин ($n=59$).

Дослідники вивчали й порівнювали ефективність, частоту нападів, побічні реакції, концентрацію нейротрофічного фактора мозку (BDNF) і фактора росту нервів (NGF), що секретується та підтримує життєздатність нейронів, стимулює їх розвиток і активність у сироватці крові, а також експресію сироваткової нейрон-специфічної енолази (NSE) і специфічного для центральної нервової системи білка S100 β (тобто білків, високий рівень експресії яких пов'язаний зі зростанням частоти травм головного мозку).

Загальна ефективність у досліджуваній групі була значно вищою, ніж у контрольній, а частота нападів і побічних реакцій – навпаки, нижчими на тлі комбінованої терапії. Після лікування вальпроатом натрію та ламотриджином спостерігалися суттєво вищі рівні BDNF і NGF, ніж лише вальпроатом натрію, тоді як експресія сироваткових NSE і S100 β у ефективно пролікованих дітей виявилася значно нижчою, ніж в неефективно пролікованих пацієнтів. Загалом комбінація вальпроату натрію та ламотриджину була дієвою та безпечною.

Інше дослідження ефективності комбінації ПЕП включало 347 дорослих пацієнтів із неконтрольованими нападами, які після неефективності першої монотерапії почали додаткове лікування ламотриджином. Сумісне застосування ламотриджину та вальпроату натрію забезпечувало значно кращу відповідь на терапію, ніж додавання ламотриджину до карбамазепіну або фенітоїну (Kapur et al., 2019). Комбінована терапія вальпроатом натрію і ламотриджином супроводжувалася зниженням кліренсу останнього, що зумовлювало збільшення його концентрації у плазмі. Це пов'язано з тим, що вальпроат є потужним ферментативним інгібітором метаболізму. Щоб обмежити цей ефект, ламотриджин слід повільно титрувати, починаючи з невисоких початкових доз.

Інші дослідження з оцінки ефективності асоціацій ПЕП показують, що контролю нападів можна досягти за нижчих доз при комбінуванні ПЕП, ніж при застосуванні стандартних доз на тлі монотерапії (Verrotti, 2019).

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні ESETT вивчали ефективність і безпеку внутрішньовенного ведення вальпроату в пацієнтів різних вікових груп з епілептичним статусом, які не реагували на бензодіазепіни, при порівнянні з леветирацетамом та фосфенітоїном. Вальпроат знову показав таку ж ефективність, що і компаратори. Відсутності клінічно очевидних нападів та поліпшення свідомості через 1 год від початку інфузії препарату було досягнуто у 52% дітей, 46% дорослих і 47% літніх осіб (Kapur et al., 2019).

Висновки

Загалом вибір між монотерапією і комбінованим лікуванням для різних пацієнтів, імовірно, має ґрунтуватися на типах нападів та їх частоті, основному епілептичному синдромі й переносимості ПЕП. Окрім того, стимуляція блукаючого нерва, глибока стимуляція мозку або стимуляція кори також можуть поліпшити контроль над нападами. Нарешті, з огляду на вплив РЕ на психологічний статус і соціальну інтеграцію, завжди необхідні комплексні стратегії догляду для поліпшення якості життя пацієнтів (Guery, Rheims 2021).

Підготувала **Олександра Демецька**

Перша лінія терапії епілепсії^{1,3}



Протиепілептичний засіб широкого спектру дії¹



Висока швидкість досягнення ремісії²



Тривалість та стабільність ремісії²



Швидкий та зручний підбір дози⁴



Різноманіття форм випуску⁴



Вальпроати не слід призначати дітям жіночої статі та жінкам дітородного віку, крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування⁴

1. NICE Clinical guideline 137: Epilepsies: diagnosis and management. Last updated February 2020. www.nice.org.uk/guidance/cg137, дата доступу - 09.07.2021. 2. Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-26. 3. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: Епілепсія у дітей. 2014 р., https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_276_ukrmd_epilepsiya_dity.pdf, дата доступу - 09.07.2021. 4. Інструкції для медичного застосування препаратів: Депакін Хроно® 300 мг таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 300 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/10298/01/01. Наказ МОЗ України № 1327 від 02.07.2021. Депакін Хроно® 500 мг, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 500 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/10118/01/01. Наказ МОЗ України № 2779 від 02.12.2020. Депакін® сироп 57,64 мг/мл. Реєстраційне посвідчення № UA/3817/01/01. Наказ МОЗ України № 1327 від 02.07.2021. Депакін® Ентерік 300, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 300 мг. Реєстраційне посвідчення № UA/2598/02/01. Наказ МОЗ України № 2595 від 11.11.2020 р.

* В Україні представлені наступні форми випуску препарату: **Депакін® Ентерік 300**, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 300 мг. РП UA/2598/02/01. Наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017, зміни до РП внесено Наказ МОЗ України № 2595 від 11.11.2020. **Депакін Хроно® 300 мг**, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 300 мг. РП UA/10298/01/01. Наказ МОЗ України № 467 від 12.03.2018, зміни до РП внесено Наказ МОЗ України № 1032 від 25.05.2021. **Депакін Хроно® 500 мг**, таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії по 500 мг. РП UA/10118/01/01. Наказ МОЗ України № 1820 від 16.08.2019. **Депакін®, сироп** 57,64 мг/мл № 1: по 150 мл у флаконі. РП UA/3817/01/01. Наказ МОЗ України № 777 від 06.04.2020, зміни до РП внесено Наказ МОЗ України № 1327 від 02.07.2021.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ДЕПАКІН ХРОНО® 300 МГ ТА ДЕПАКІН ХРОНО® 500 МГ

Склад: діюча речовина: вальпроату натрію 199,8 мг, вальпроєвої кислоти 87,0 мг (що еквівалентно вальпроату натрію 300 мг) або вальпроату натрію 333 мг, вальпроєвої кислоти 145 мг (що еквівалентно вальпроату натрію 500 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні препарати. Код АТХ: N03A G01. **Показання.** Як монотерапія: первинної генералізованої епілепсії, як монотерапія або в комбінації з іншими протиепілептичними засобами: вторинної генералізованої епілепсії; парціальної епілепсії з простим або комплексним симптоматикою; епілепсії з вторинною генералізацією; змішаних форм епілепсії. Лікування епізодів манії, асоційованих з біполярними афективними розладами. **Протипоказання.** Вагітність, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними. Жінки репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з інших компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Тяжкий гепатит в індивідуальному або сімейному анамнезі. Печінкова порфірія. Комбінація з мейфлюїном і екстрактом звіробію. Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімераза гамма, наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера, і дітям віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам з порушенням орнітинового циклу в анамнезі. Недостатність ферментів циклу сечовини. **Спосіб застосування та дози.** Епілепсія: Добову дозу визначають відповідно до віку і маси тіла пацієнта. Завдяки лікарській формі Хроно (пролонгована дії) добову дозу препарату можна застосовувати за один прийом. В ідеалі препарат слід приймати на початку прийому їжі. Найчастіше слід застосовувати такі добові дози: 25 мг/кг для дітей; 20–25 мг/кг для підлітків; 20 мг/кг для дорослих; 15–20 мг/кг для осіб літнього віку. Епізоди манії у пацієнтів з біполярними розладами: Рекомендована початкова доза становить 20 мг/кг/добу. Цю дозу необхідно якомога швидше збільшувати, доки не буде досягнута мінімальна терапевтична доза, яка дає змогу досягти бажаного клінічного ефекту, максимальна добова доза не має перевищувати 3000 мг/добу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санofi Вінтроп Індустрія. Санofi-Авентіс С.А. Заявник: ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ДЕПАКІН® СИРОП

Склад: діюча речовина: 1 мл сиропу містить вальпроату натрію 57,64 мг. **Лікарська форма.** Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні препарати. Код АТХ: N03A G01. **Показання.** Дорослі та діти. У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для лікування генералізованої епілепсії, фокальної епілепсії Діти. Протипоказання: повторні напади після одного або більше нападів ускладнених фебрильних судом, коли

переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна. **Протипоказання.** Вагітність, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними. Жінки репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з інших компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Тяжкий гепатит в індивідуальному або сімейному анамнезі. Печінкова порфірія. Комбінація з мейфлюїном і екстрактом звіробію. Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімераза гамма, наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера, і дітям віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам з порушенням орнітинового циклу в анамнезі. Недостатність ферментів циклу сечовини. **Спосіб застосування та дози.** Середня добова доза становить: немовлята та діти 30 мг/кг маси тіла (перевзв'язати при застосуванні слід надавати сиропу, пероральному розчину або гранулам пролонгованої дії); підлітки та дорослі: 20–30 мг/кг маси тіла (перевзв'язати при застосуванні слід надавати таблеткам, таблеткам пролонгованої дії або гранулам пролонгованої дії). Цей лікарський засіб має призначатися у міліграмах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санofi Вінтроп Індустрія. Санofi-Авентіс С.А. Заявник: ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ДЕПАКІН® ЕНТЕРІК 300

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить вальпроату натрію 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні препарати. Код АТХ: N03A G01. **Показання.** Як монотерапія: первинної генералізованої епілепсії, доброякісної парціальної епілепсії, зокрема роландичної епілепсії. Або у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами при: вторинній генералізованій епілепсії, простих або складних парціальних епілептичних нападах. **Протипоказання.** Вагітність, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними. Жінки репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з інших компонентів лікарського засобу в анамнезі. Гострий гепатит. Хронічний гепатит. Тяжкий гепатит в індивідуальному або сімейному анамнезі. Печінкова порфірія. Комбінація з мейфлюїном і екстрактом звіробію. Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімераза гамма, наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера, і дітям віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам з порушенням орнітинового циклу в анамнезі. Недостатність ферментів циклу сечовини. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована середня добова доза вальпроату натрію становить 20–30 мг/кг для дітей та дорослих. Добові дози понад 35 мг/кг для дітей та 30 мг/кг для дорослих дуже рідко є необхідними при монотерапії препаратом. Терапевтичний ефект, як правило, спостерігається, коли концентрація препарату у плазмі крові досягає 40–100 мг/л (278–694 мкмоль/л). Дозу слід зменшити, якщо концентрації препарату у плазмі крові перевищують 200 мг/л (1388 мкмоль/л). Рівень препарату у плазмі крові рекомендується визначати при застосуванні дози 50 мг/кг на добу або вище. Зразки крові для визначення концентрації вальпроєвої кислоти бажано брати вранці перед прийманням першої дози препарату. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санofi Вінтроп Індустрія. Санofi-Авентіс С.А. Заявник: ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна.

Особливості використання у жінок та дітей. Призначення вальпроатів та подальше спостереження пацієнта повинно здійснюватися фахівцем, який має досвід лікування епілепсії або біполярного розладу відповідно. Не слід призначати дітям жіночої статі та жінкам дітородного віку, крім випадків неефективності або непереносимості інших видів лікування. Необхідно використовувати безперервну контрацепцію протягом усієї тривалості лікування вальпроатом. Слід регулярно ретельно переглядати переваги та ризики лікування. Препарат призначається та відпускається в аптеках відповідно до Програми запобігання вагітності. Слід віддавати перевагу монотерапії та призначати у найменшій ефективній дозі, якщо можливо, у лікарській формі тривалого вивільнення. Добову дозу слід розділити принаймні на дві разові дози.

Інформація подана в скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування лікарського засобу Депакін® у відповідній лікарській формі; таблетки чи сироп. Перед використанням препарату обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна»: Київ, 01033, вул. Жилианська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua. MAT-UA-2101448