

УДК 616.83/85.

Н.К. Латипова

*Ассистент кафедры Фармакологии, клинической фармакологии и
медицинских биотехнологий*

Андижанский государственный медицинский институт

**МОНИТОРИНГ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ПРИЁМА
ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С
ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ**

Резюме: Эпилепсия - это одно из наиболее распространённых неврологических расстройств головного мозга, которое характеризуется предрасположенностью к периодически повторяющимся, неожиданным и непредсказуемым эпилептическим приступам (припадкам). Проявляется нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными изменениями. Определение эпилепсии требует наличия хотя бы одного эпилептического приступа. Распространенность эпилепсии в популяции по разным данным составляет 0,8%, а с учётом детского населения эта цифра доходит до 2%. В Узбекистане численность больных эпилепсией составляет 250 тысяч.

Ключевые слова: фокальная эпилепсия, вальпроевая кислота, мониторинг, лечения, профилактика.

N.K. Latypova

*Assistant of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology
and Medical Biotechnologies
Andijan State Medical Institute*

**MONITORING OF A PERSONALIZED APPROACH TO TAKING
VALPROIC ACID DRUGS IN PATIENTS WITH FOCAL EPILEPSY**

Resume: Epilepsy is one of the most common neurological disorders of the brain, which is characterized by a predisposition to recurrent, unexpected and unpredictable epileptic seizures. It is manifested by neurobiological,

cognitive, psychological and social changes. The definition of epilepsy requires the presence of at least one epileptic seizure. The prevalence of epilepsy in the population according to various data is 0.8%, and taking into account the child population, this figure reaches 2%. In Uzbekistan, the number of patients with epilepsy is 250 thousand.

Keywords: focal epilepsy, valproic acid, monitoring, treatment, prevention.

Актуальность. Базисными ПЭП широкого спектра действия, которые могут использоваться при различных формах эпилепсии и практически всех типах припадков, остаются препараты на основе вальпроевой кислоты (ВК). Однако имеющиеся у них побочные эффекты, усиливающиеся при длительном применении антиконвульсантов этой группы, требуют уменьшения дозы препарата, что снижает эффективность лечения. [1]

Продуктивным подходом к повышению эффективности и снижению побочного действия антиконвульсантов является их комбинированное использование с антиоксидантами, что обосновывается данными Г.Г. Авакян и соавторов о важной роли свободно-радикальных процессов в патогенезе эпилепсии. Они выявили статистически достоверную тенденцию к большему контролю над приступами в группе пациентов, которым проводилось сочетанное лечение антиоксидантом Мексидол и антиконвульсантом Депакин Хроносфера, что полностью коррелировало с результатами клинического обследования больных и достоверным снижением частоты и тяжести приступов. [2] Возможности применения такой терапии для оптимизации лечения больных эпилепсией еще недостаточно изучены и этой проблеме посвящены лишь единичные работы.

Согласно алгоритма лечения по Т.Ю.Носковой и соавтора ВК обладает целым рядом существенных преимуществ в частности, широкий

спектр действия, высокие показатели эффективности и хорошая переносимость у подавляющего большинства пациентов, эффективность при биполярно-аффективных расстройствах, применение в профилактике мигрени, наличие инъекционных форм. Но вместе с тем существуют и недостатки в числе которых, появление избыточного веса, тремор, нарушение менструального цикла у женщин, негативное влияние на функции печени. Ввиду более чем полувекового, эффективного применения ВК в мировой практике, их можно смело охарактеризовать как «оплот современной терапии эпилепсии». Являясь самым назначаемым ПЭП, ВК занимает ведущее место в лечении больных эпилепсией составляя около 25%. Успешность применения ВК в клинической практике обусловлена высокой эффективностью (70-90% ремиссии при монотерапии), широким полем применения (эффективность применения при всех формах эпилепсии и типах приступов), хорошей переносимостью и положительным взаимодействием с другими препаратами.

Возможность терапии суточной дозы в два, и даже в один прием позволяют формы препаратов длительного, то есть пролонгированного действия. Обеспечивая тем самым стабильную концентрацию ВК в крови, небольшой риск побочных реакций и минимализацию фармацевтической зависимости пациента. При терапии эпилепсии, инъекционные формы ВК выгодно доминируют над барбитуратами, бензодиазепинами и фенитоинами, так как, сочетая в себе высокую эффективность, значительно меньше подавляют сознание и жизненно важные функции пациента, а также значительно минимализируют риски токсических реакций, тем самым открывая новые просторы для методов лечения. Наряду с этим, преимуществом терапии эпилепсии препаратами ВК выступает отсутствие либо редкость и прогнозируемость интолерантности, а также отсутствие усугубления приступов. [4]

Р.М. Шаймарданова в своём исследовании установила большую эффективность ВК и карбамазепина. При этом в терапии фокальных форм эпилепсии, как у взрослых, так и у детей была достигнута непрерывная клиническая ремиссия в течение пяти лет по сравнению с препаратами относительно нового поколения (окскарбазепин, топирамат и леветирацетам). Были использованы критерии эффективности с абсолютным отсутствием приступов при долгосрочном наблюдении пациентов. Наряду с этим было установлено, что ВК и карбамазепин чаще вызывают проявления нежелательных реакций со стороны нервной системы, желудочно-кишечного тракта, системы крови и нарушения обмена веществ по сравнению с окскарбазепином, топираматом и леветирацетамом частоту. Отмечено что проявление НР вследствие приема ПЭП у женщин выше чем у мужчин, вне зависимости от вида ПЭП, а также при терапии карбамазепином и топираматом. НР в виде появления избыточной массы тела и алопеции как следствие приема препаратов ВК чаще подвержены также женщины, чем мужчины. В свою очередь впервые выявлено, что терапия препаратами ВК приводит к повышению активности печеночных аминотрансфераз у пациентов мужского пола чаще чем у женщин. [5]

Бочанова Е.Н. и соавторы в сравнительном рандомизированном исследовании разработали графическую визуализацию алгоритма фармакотерапии эпилепсии на основе персонализированного подхода к оценке риска развития нежелательных реакций на препараты ВК. Исследователи сравнивали частоту и характер НР на препараты ВК. При этом они провели фармакотерапию препаратами ВК у детей и взрослых. Пациенты были разделены на две группы. Контрольной группе препараты ВК были назначены по стандартной схеме без проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) и фармакогенетического тестирования. У данных пациентов были

зарегистрированы ВК индуцированные НР, доза ВК корректировалась эмпирически. Основная же группа пациентов была обследована на носительство однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с замедлением метаболизма ВК в печени. У этой группы пациентов сравнивали частоту и характер НР на препараты ВК, а также провели ТЛМ. Было установлено, что у пациентов основной группы с ВК индуцированными НР медленные и сверхмедленные метаболизаторы были выявлены чаще экстенсивных. Число пациентов с токсической концентрацией ВК в крови регистрировалось больше числа пациентов с концентрацией ВК в рамках терапевтического коридора. У больных без НР токсические концентрации ВК регистрировались значительно реже, чем у пациентов с НР. Было выявлено, что наличие токсической концентрации ВК в крови, а также принадлежность пациента к группе медленных и сверхмедленных метаболизаторов имеет прямо пропорциональную связь с вероятностью развития НР. На основании данных ТЛМ был проведён подбор доз ВК, что привело к тому, что средняя доза ВК у экстенсивных метаболизаторов почти в два раза превышала таковую в сравнении с сверхмедленными. Тогда как в контрольной группе пациенты в среднем получали дозу экстенсивных метаболизаторов. При оценке частоты НР в течении года от начала исследования в основной группе НР сократились почти в шесть раз, а в контрольной в два с половиной раза. Полученные данные говорят о более высокой безопасности ведения больных эпилепсией с использованием результатов фармакогенетического тестирования и ТЛМ. [6]

Актуальные подходы клинической и лабораторной диагностики, а также корректировки уровня токсинов при лечении ВК в доклиническом, клиническом, реабилитационном периодах терапии были представлены Н.А. Шнайдер и соавторами. Также была отмечена необходимость индивидуального подхода к дозированию и предупреждению НР

связанных с терапией ВК. Важнейшим методом обнаружения хронической интоксикации по мнению авторов является ТЛМ уровня ВК в крови пациента. Кроме этого авторы рекомендуют проводить клинические анализы и биохимические исследования крови на предмет выявления НР при приеме ВК. Рекомендуется провести биохимический скрининг статус ферментативной функции печени. Продуктивен также будет контроль гемостаза, а также изучение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), протромбинового времени и международного нормализованного отношения, исследование газов крови, уровня липазы, гормонального статуса и тестов на беременность (у женщин детородного возраста). В ряде случаев используется оценка осмолярности крови. Один из основных методов обнаружения токсинов ВК – является ЭЭГ. Данный нейрофизиологический метод позволяет регистрировать увеличение эпилептоформной активности и учащение эпилептических приступов, а также изменение ритмов свидетельствующих о развитии энцефалопатии, когнитивных нарушений, отека мозга. Назначение индивидуальной дозы препаратов ВК на основе исследования фармакогенетических и фармакокинетических характеристик пациента, готовность к выявлению ВК-индуцированных НР и своевременная коррекция хронической интоксикации являются особенностями противоэпилептической терапии способствующими ее эффективности и безопасности. [7]

Я.Н. Маджидова и соавторы в целях повышения эффективности противоэпилептической терапии, считают рациональным применение комбинации ВК и карбамазепина, и обоснованным включение в комплекс терапии полипептидных регуляторов с биологической активностью и гопантеновой кислоты. [8]

В своем исследовании, проведенном в реальной клинической практике Власов П.Н. и соавторы, изучили эффективность и переносимость ВК длительного действия у больных с фокальной или

генерализованной формой эпилепсии. Данный анализ позволил подтвердить преимущество клинического метода в определении эффективной дозы ВК с контролируемым высвобождением активного вещества. Изучение обращений в ходе исследования констатировало приоритетное применение ВК пролонгированного действия у больных эпилепсией в средних и низких дозировках, что указывает об ответственном подходе врача к назначению суточной дозировки и заинтересованности к ремиссии при минимальных дозах препарата. В выборке обращений превалирует применение оригинального препарата депакин хроно (61,7%), и реже использовались конвулекс (16%), депакин хроносфера (9,6%), вальпарин ХР (8,5%) и энкорат хроно (4,3%). Наилучшую результативность проявил препарат депакин хроносфера, доведя 75% пациентов до медикаментозной ремиссии на период более одного года. Даже учитывая более чем полувековую историю применения, а также появление новых и актуальных ПЭП – ВК удерживает ведущие позиции в группе базовых препаратов в терапии эпилепсий, за счет высоких показателей эффективности, широкого спектра действия и минимальных нежелательных прогнозируемых реакций. Во избежание развития НР требуется применять программу стартовой терапии эпилепсии ВК в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена CYP2C9, состоящий из определения начальной дозировки, периодов проведения ТЛМ в титровании дозы, определение терапевтической дозы ВК при длительной терапии, объемы и время лабораторных и клинических исследований [4]. Выявление НР на ранней стадии титрации ВК, не могут быть обоснованным отказом от его применения, и как следствие отмена назначенных и переназначение новых ПЭП могут быть необоснованны и контрпродуктивны. Так как выявление НР на ранних этапах подбора дозы указывает на необходимость проведения ТЛМ и фармакогенетического анализа с целью обнаружения ОНП гена CYP2C9, проведение менее

интенсивной титрации препарата. При отсутствии эффективности применения высоких доз ПЭП, необходимо проведение ТЛМ и их корректировка в соответствии с проведенным анализом. Установлено, что у носителей распространенного ОНП гена CYP2C9 более высокая переносимость ВК и более высокий показатель эффективности в терапии. Из чего следует, что ВК с контролируемым высвобождением активного вещества остаются ведущими препаратами в терапии различных форм эпилепсий. Но эффективность применяемого препарата качественно зависит от фирмы-производителя. Определение дозировки врачом базируется на преимуществах клинической картины пациента. Персонализация лечебной результативности, зачастую достигается применением средних и низких значений дозирования ВК с контролируемым высвобождением активного вещества. [9]

Основываясь на результаты исследований, Сычева Д.А. и соавторов утверждают о том, что фармакогенетическое тестирование даёт возможность пациенту, длительно использующему (часто – пожизненно) лекарственное средство с большим спектром, узким терапевтическим диапазоном, выраженными побочными эффектами, высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций, неэффективности лечения принести пользу для пациентов. Этот метод позволил снизить частоту НР, повысить эффективность и безопасность назначенной фармакотерапии. [10]

Введение в клиническую практику методик оценки факторов, влияющих на эффективность лечения больных с фокальными эпилепсиями, внедрение фармакогенетического тестирования, а также ТЛМ, мониторинг лечебно-реабилитационных мероприятий и значительно улучшить качество жизни пациентов. Персонализированный подход к обеспечению безопасности применения препаратов вальпроевой кислоты

на основании учета носительства полиморфизмов гена *CYP2C9* позволяет снизить частоту НР у пациентов с эпилепсией.

Использованная литература:

1. Т.Ю. Носкова, В.В. Шведков “Алгоритм лечения фокальной эпилепсии у взрослых” Нервные болезни 1(4) 2011;
2. Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. “Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах” (клинико-экспериментальное исследование) Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011 том 3, №2
3. Б.Г.Гафуров “Клинические лекции по неврологии” –Т.: ИПТД “Ўқитувчи”, 2016 г., 292с.
4. Зенков Л.Р. «Эпилепсия: диагноз и лечение» Руководство для врачей — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. — 176 с.
5. Шаймарданова Р.М. «Эффективность и безопасность противоэпилептических лекарственных средств при терапии эпилепсии у детей и взрослых: фармакоэпидемиологические аспекты» Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Казань – 2021.
6. Бочанова Е.Н., Гусев С.Д., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Алгоритм персонализированного назначения препаратов вальпроевой кислоты для терапии эпилепсии // Доктор.Ру. 2019. № 6 (161). С. 6–11.
7. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. «Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение» Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(2): 94–99.
8. Маджидова Ё. Н., Солихзода А. А., Максудова Х. Н. «Клинико-неврологические особенности у больных с фармакорезистентной

- эпилепсией и оптимизация терапии» Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2019; 11 (1): 46-52.
9. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В. и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017; (спецвыпуск 1), 11–20.
10. Сычев Д.А., Шув Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога. Consilium Medicum. 2017; 19 (1): 61–68.