

Конвульсофин в лечении эпилепсии

Н.Н. Яхно, З.В. Черняк

Клиника нервных болезней
им. А.Я. Кожевникова
ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Эпилепсия занимает третье место в ряду неврологических болезней головного мозга, считаясь одним из наиболее распространенных серьезных пароксизмальных расстройств. В настоящее время основным методом лечения эпилепсии является медикаментозная терапия. Актуальность этой проблемы обусловлена трудностями индивидуального подбора адекватного препарата, фактором длительности его приёма и сопряженными с этим побочными эффектами. Появление в последние годы противосудорожных препаратов нового поколения помогло расширить терапевтические возможности, снижая частоту приступов и одновременно улучшая качество жизни пациентов. Вместе с тем, базовыми препаратами в лечении эпилепсии по-прежнему остаются производные вальпроевой кислоты и карбамазепин, механизмы действия которых и возможные осложнения хорошо изучены и прогнозируемы. Несомненным достоинством вальпроатов является широкий терапевтический спектр действия. Традиционно вальпроаты – препараты первого ряда в терапии генерализованных форм эпилепсии, кроме того, они также показали эффективность и при фокальных эпилепсиях. В отличие от другого базового противоэпилептического средства – карбамазепина, вальпроаты не ухудшают течения заболевания, вызывая парадоксальное учащение приступов, и могут применяться при абсансах и миоклонических припадках. Исходя из этого, большинство специалистов используют вальпроаты при всех формах эпилепсий как универсальный препарат первого выбора.

Полагают, что механизм действия вальпроатов связан с увеличением содержания в головном мозге тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) путём ингибирования фермента ГАМК-трансферазы, метаболизирующей ГАМК.

В России в последнее время в работах, наряду с производными вальпроевой кислоты и её натриевой соли, всё чаще отмечают высокую эффективность кальциевой соли вальпроевой кислоты – Конвульсофина. Конвульсофин был синтезирован в 1973 г. фармацевтической фирмой AWD (Германия). Одна таблетка Конвульсофина содержит 300 мг кальциевой соли вальпроевой кислоты. Быстрое и хорошее всасывание этого препарата приводит к достижению терапевтически действующей концентрации в крови через 3 часа после приёма, с получением стабильной концентрации в плазме крови уже спустя 3 суток от начала лечения. Большая часть препарата (90 %) связывается с белками плазмы крови, при этом его терапевтическая концентрация составляет от 50 до 100 мг/мл. Длительность периода полувыведения Конвульсофина в среднем около 7–8 часов, что определяет необходимость трёхкратного приёма препарата. Как и другие вальпроаты, Конвульсофин метаболизируется в печени, не вызывая активации её ферментативной системы. Конвульсо-

фин рекомендован как препарат выбора при монотерапии генерализованных припадков (абсансов, миоклонических, тонико-клонических), при терапии фокальных и вторично-генерализованных припадков у взрослых и детей, а также как резервный препарат при комбинированной терапии симптоматической парциальной эпилепсии.

С целью оценки клинической эффективности и безопасности применения Конвульсофина при различных формах эпилепсии, нами обследовано 97 больных из числа амбулаторных и госпитализированных в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова в 2002–2004 гг. 73 обследованных пациента составили взрослые в возрасте от 16 до 58 лет (средний возраст 31,4 года), 24 – дети в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст 10,9 лет). Преобладали женщины 61/36. Диагноз ставился согласно международной классификации эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г., критериями включения были идиопатические и криптогенные формы эпилепсий [1].

Генерализованная форма эпилепсии диагностирована у 38 пациентов, фокальная или парциальная – у 59 пациентов. Распределение пациентов по формам генерализованных эпилепсий было следующим: идиопатическая эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными припадками – 14 больных, детская абсанс эпилепсия – 10, юношеская абсанс эпилепсия – 9 и юношеская миоклоническая эпилепсия – 5. В группе фокальных эпилепсий преобладала височная – 37, в меньшем числе наблюдений отмечены лобная – 17 и затылочная – 5 формы. По характеру приступов доминировали вторично-генерализованные – в 43 наблюдениях, генерализованные тонико-клонические припадки – в 28, сложные и простые парциальные припадки – в 26 и 21 случаях соответственно, абсансы – в 16, миоклонические – в 5 наблюдениях. У 41 пациента с фокальной и 15 пациентов с генерализованной эпилепсией было сочетание нескольких типов припадков. Частота приступов в группе генерализованных эпилепсий варьировала от ежедневных (абсансы) до нескольких раз в год (генерализованные тонико-клонические припадки). В группе фокальных эпилепсий частота приступов колебалась от нескольких раз в неделю (простые парциальные припадки) до нескольких раз в год (вторично-генерализованные припадки). Средняя длительность заболевания в группе генерализованных эпилепсий составляла 2,3 года и была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе фокальных эпилепсий (7,8 лет).

В неврологическом статусе у большинства пациентов (61) патологии не выявлено, у остальных 36 отмечалась неврологическая микросимптоматика в виде рефлекторного пирамидного синдрома, диффузной мышечной гипотонии, симптома Хвостека. Большая часть этих больных страдала фокальными эпилепсиями. Для исключения симптоматического характера приступов всем пациентам до начала терапии проводилась нейровизуализация головного мозга (МРТ). По результатам исследования очаговых изменений в головном мозге больных как генерализованными, так и фокальными эпилепсиями выявлено не было. У 17 взрослых пациентов с фокальными эпилепсиями на МРТ определялась внутренняя гидроцефалия, признаки атрофии коры полушарий мозга преимущественно височных и лобных отделов. Однако полученные МР-изменения не коррелировали с возрастом пациентов, дебютом, продолжительностью и тяжестью течения заболевания.

До назначения Конвульсофина 39 пациентов противосудорожную терапию не получали и Конвульсофин назначался как стартовая терапия в режиме монотерапии.

Конвульсофин назначался 36 больным при вынужденной замене других противосудорожных препаратов, вследствие их недостаточной эффективности или плохой переносимости пациентами (фенобарбитала – 10, карбамазепина – 9, депакина – 17 чел). Эта группа больных получала препарат также в режиме монотерапии. Остальным 22 пациентам Конвульсофин назначали в дополнительной противоэпилептической терапии вторым препаратом (битерапия). В среднем, стартовая доза препарата составляла 5–10 мг/кг/сут с постепенным наращиванием каждые 4–7 дней до средней терапевтической от 750 до 2100 мг/сут, что соответствовало 15–20 мг/кг в сутки для взрослых пациентов и 25–30 мг/кг в сутки у детей. Суточную дозу Конвульсофина распределяли на 3 приёма. Пациенты вели дневник приступов, где фиксировали частоту и время возникновения пароксизмов.

Результат эффективности лечения оценивался по следующим критериям: полное купирование приступов, значительное улучшение (снижение их частоты более чем на 50 %), незначительное улучшение (уменьшение частоты менее чем на 50 %) и отсутствие эффекта. В группе генерализованных эпилепсий у 31 (81,6 %) больного под влиянием Конвульсофина приступы полностью купировались и сократились более чем на 50 %, у 6 (15,8 %) пациентов, только в 1 случае (юношеский абсанс эпилепсии) отмечалось незначительное улучшение. Наши данные соответствуют результатам предыдущих исследований об эффективности Конвульсофина при генерализованных формах эпилепсии, особенно при детской абсанс эпилепсии и юношеской миоклонической эпилепсии [5]. Конвульсофин был эффективен и у больных с фокальными эпилепсиями, вызывая ремиссию в 10 случаях (17 %), значительное улучшение в – 26 (44 %), незначительное улучшение в – 18 (30,5 %). Отсутствие эффекта отмечалось у 6 (10 %) больных с височной эпилепсией и длительным анамнезом заболевания.

Таким образом, суммарный позитивный эффект влияния Конвульсофина на частоту приступов при парциальных эпилепсиях составил 61 %. Терапев-

тическому контролю в первую очередь подвергались абсансы и миоклонические припадки, существенный позитивный эффект отмечен и при генерализованных тонико-клонических припадках. Хороший терапевтический ответ на терапию наблюдался в первую очередь при вторично-генерализованных и простых парциальных приступах, наряду с урежением фокальных (простых и сложных) припадков также отмечалось уменьшение их длительности. Лучший терапевтический результат отмечен у пациентов с меньшей продолжительностью заболевания, а также у больных, получавших Конвульсофин в режиме монотерапии.

В группе замены противосудорожных препаратов на Конвульсофин основной эффект касался лучшей переносимости препарата. Кроме того, смена терапии на Конвульсофин сопровождалась уменьшением частоты приступов у всех 10 пациентов, ранее получавших фенобарбитал. Таким образом, Конвульсофин по своей терапевтической эффективности при лечении как генерализованных, так и парциальных приступов не уступает другим вальпроатам, что согласуется с данными предыдущих исследований [6, 8].

Электроэнцефалографическое исследование проводилось всем больным до начала лечения и в дальнейшем при оценке эффективности проводимой терапии. При отсутствии в рутинной ЭЭГ эпилептиформной активности и недостаточной определённости характера приступов дополнительно проводился видео-ЭЭГ-мониторинг (в т. ч. после депривации сна), что позволило выявлять субклиническую эпилептиформную активность в ЭЭГ. До начала терапии эпилептиформная активность в межприступной ЭЭГ зарегистрирована у большинства больных с генерализованными (87 %) и фокальными эпилепсиями (67 %), остальные пациенты имели неспецифические изменения электрической активности мозга. Через 3 месяца от начала терапии положительная динамика на ЭЭГ отмечена у большинства пациентов в виде исчезновения генерализованной и очаговой эпилептиформной активности. Очаговая эпилептиформная

Информация о препарате

КОНВУЛЬСОФИН (ПЛИВА Хрватска д.о.о.) Вальпроевая кислота Таблетки 300 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Противосудорожное средство, оказывает миорелаксирующее, седативное действие. Повышает (за счёт ингибирования ГАМК-транспортеры) содержание ГАМК в ЦНС, в результате чего снижается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга. Улучшает психическое состояние и настроение больных.

ПОКАЗАНИЯ

Генерализованные судороги в форме абсансов, миоклонические судороги, тонико-клонические судороги. Кроме того, препарат также активен при фокальных и вторичных генерализованных припадках.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Во избежание побочных эффектов лечение начинают низкими дозами препарата, затем их постепенно повышают до оптимальных для больных суточных поддерживающих доз.

При монотерапии начальная доза конвульсофина в общем составляет 5–10 мг/кг массы тела. Через каждые 4–7 дней эту дозу увеличивают примерно на 5 мг. Средняя суточная доза для взрослых и больных пожилого и старческого возраста составляет 20 мг/кг массы тела, для подростков – 25 мг/кг массы тела и для детей – 30 мг/кг массы тела. В некоторых случаях терапевтическое действие препарата полностью проявляется только через 4–6 недель лечения. Поэтому необходимо следить за тем, чтобы увеличение суточной дозы произошло постепенно.

Если вальпроевую кислоту назначают вместе с другими противоэпи-

лептическими средствами или для замещения предшествующего препарата, то дозу ранее принимаемого препарата, в особенности фенобарбитала, немедленно понижают. Полный переход на лечение вальпроевой кислотой производят медленно, постепенно понижая дозу предыдущего препарата.

Обычно руководствуются следующей ориентировочной схемой применения препарата:

Детям в возрасте 3–6 лет назначают по 300–600 мг (1–2 таблетки) в сутки.

Детям школьного возраста (6–14 лет) назначают по 450–1500 мг (1,5–5 таблеток) в сутки.

Подросткам старше 14 лет и взрослым назначают по 1200–2100 мг (4–7 таблеток) в сутки.

У больных с почечной недостаточностью следует учитывать повышение концентрации свободной вальпроевой кислоты в сыворотке крови и тем самым соответственно понижать суточную дозу конвульсофина.

Таблетки конвульсофина принимают во время или после еды, не разжёвывая и запивая небольшим количеством жидкости.

По указанию врача суточную дозу препарата распределяют на 2–4 приёма в день.

Дозы и длительность применения конвульсофина устанавливает врач индивидуально для каждого больного.

Разделы: Побочное действие, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Лекарственное взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.



Полноценная жизнь



-  **Финлепсин[®] 200**
-  **Финлепсин[®] ретард 200, 400**
-  **Конвульсофин[®]**
-  **Катадолон[®]**



Компания в составе Барр Групп

<http://www.pliva.ru>

активность продолжала сохраняться на фоне терапии Конвульсофином у 6 больных височной эпилепсией, при этом клинический эффект был незначителен или отсутствовал.

В результате исследования выявлена хорошая переносимость препарата. У 29 (30 %) больных лечение Конвульсофином сопровождалось повышением аппетита и соответственно увеличением массы тела в пределах от 1 до 8 кг от исходного. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога, дискомфорт в эпигастрии) возникали в первые 2 мес. от начала терапии у 18 (18,5 %) пациентов и затем купировались самостоятельно. Алоpecia наблюдалась у 6 (6,2 %) больных, нарушения менструального цикла – у 14 (14,4 %), тремор рук – у 5 (5,2 %). При появлении побочных эффектов или недостаточной эффективности лечения проводился мониторинг препарата в крови (на системе ТДХ с помощью флуоресцентно-поляризационного иммуноанализа) по стратегии «пик-спад» с использованием двух проб: перед очередным приёмом и через 2,5 часа после приёма лекарства. Результаты концентрации Конвульсофина в крови пациентов на фоне подобранных средних терапевтических доз варьировали незначительно, при этом не отклоняясь от границ терапевтического коридора вальпроатов (50–100 мг/л) [3]. Учитывая, что в числе побочных эффектов вальпроатов (и соответственно Конвульсофина) отмечены поражения печени, лейкопения, тромбоцитопения, угнетение агрегации тромбоцитов, с целью их своевременной диагностики мы контролировали показатели общего анализа крови, коагулограммы, биохимических характеристик (АСТ, АЛТ, креатинина, общего билирубина) до начала терапии и спустя 3, 6, 9 мес. от начала лечения. Отмечены временная субклиниче-

ская тромбоцитопения (до 120 тыс. тромбоцитов) у 12 пациентов, транзиторные гипофибриногенемия (14), повышение печёчных трансаминаз (12), не требующие коррекции дозы препарата. Ни в одном случае не отмечалось тяжёлых, угрожающих жизни побочных эффектов.

На основании полученных данных можно сделать заключение, что Конвульсофин является эффективным и безопасным препаратом для лечения как генерализованных, так и фокальных форм идиопатических и криптогенных эпилепсий у взрослых и детей.

Литература

1. Бурд Г.С. Международная классификация эпилепсии и основные направления её лечения // Журн. Неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 1995; 3: 95: 4–12.
2. Громов С.А., Харитонов Р.А., Шустин В.А., Смирнов Д.П., Зайцев Д.Б. Конвульсофин в терапии эпилепсии. Сборник докладов симпозиума «Нейропсихотропные препараты». 22–23 ноября 1994; Москва.
3. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б., Бондарева И.Б., Соколов А.В., Тищенко И.Ф. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. Санкт-Петербург, 1999; 131–132.
4. Зенков Л.Р. Лечение эпилепсии. – Москва – 2001. С. 57–61.
5. Калинина Л.В., Пилюк С.В. Конвульсофин (вальпроат кальция) в лечении идиопатической эпилепсии у детей и подростков // Лечение нервных болезней. 2001; 1: 36–39.
6. Шанько Г.Г., Ивашина Е.Н., Чарукина Н.М. Сравнительная оценка эффективности различных вальпроатов при эпилепсии у детей // Медицинские новости. 2001; 9: 57–61.
7. Яхно Н.Н., Черняк З.В. Эффективность и безопасность применения конвульсофина в неврологической практике // Леч. Врач. 2003; 6: 78–79.
8. Klepel H., Gebelt H., Hobusch D. Конвульсофин в лечении эпилепсии у детей и подростков. Dt.Gesundh. Wesen. 1983; 38.; Heft2, 83–86.
9. Siegmund W. Ernst-Moritz-Arndt-Universitaet. Bericht Trial BAVA 0592.

Церебролизин в лечении пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения

Е.И. Чуканова

Кафедра неврологии и нейрохирургии РГМУ,
Москва

Сосудистые поражения головного мозга являются одной из частых причин когнитивных нарушений, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Согласно результатам Всероссийского эпидемиологического исследования распространённость когнитивных нарушений составляет до 25 % у пожилых лиц, проходящих на амбулаторный приём к неврологу. Выраженность этих нарушений весьма вариабельна – от минимальных расстройств высших психических функций до степени собственно деменции. Однако на практике такой диагноз выставляется лишь пациентам с наиболее тяжёлыми формами деменции. Причиной гиподиагностики лёгкой деменции является недостаточное использование неврологами нейропсихологических методов исследования, так как в ходе обычного врачебного осмотра, сбора жалоб

и анамнеза диагностировать лёгкую деменцию весьма непросто [3, 4, 7].

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе используют термин «сосудистые когнитивные нарушения» (СКН) [2–4, 8]. Данный термин отражает весь спектр цереброваскулярных нарушений, включая сосудистую деменцию и умеренные сосудистые когнитивные нарушения.

Термин «сосудистые когнитивные нарушения» является собирательным. Он используется для обозначения мультифакторного, гетерогенного по своей природе, синдрома деменции, развитие которого непосредственно связано с разными формами острой и хронической цереброваскулярной патологии, преимущественно ишемически-гипоксического характера. Все эти случаи не имеют общей этиологии, механизма развития или течения. Факторами риска сосудистой деменции являются: артериальная гипертензия, атеротромбоз, ИБС, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистемия. Выявление сосудистых когнитивных нарушений у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями является прогностически неблагоприятным фактором, поскольку смертность среди этой группы больных в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в общей популяции.

Основными трудностями в диагностике сосудистой деменции являются чрезмерный акцент клиницистов на нарушения памяти, не учитывается факт ухудшения активности повседневной жизни у пациентов в течении хронической цереброваскулярной недостаточности, связанный с когнитивным снижением, а также нет акцентирования в определении того, является ли сосудистый компонент причиной развития когнитивных нарушений. Важными составляющими когнитивно-