

# Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата натрия (Депакина Хроно) в качестве первой монотерапии в лечении парциальной эпилепсии

Е.Д. Белоусова

## Russian observational survey of the efficacy and tolerability of sustained-release sodium valproate (Depakine Chrono) as a first monotherapy in partial epilepsy

E.D. Belousova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

**Цель исследования:** оценить эффективность и переносимость пролонгированного вальпроата натрия в качестве первой монотерапии впервые выявленной или недавно диагностированной парциальной эпилепсии.

**Методы:** Исследование носило открытый наблюдательный проспективный характер и было максимально приближено к обычной клинической практике. Было включено 1580 пациентов с парциальной эпилепсией (дети старше 6 лет и взрослые). Пациенты получали пролонгированный вальпроат натрия в средней суточной дозе 1268 мг в течение 6 месяцев. Эффективность оценивалась по уровню ремиссий по эпилептическим приступам к моменту завершения исследования. Кроме того, оценивался уровень удержания на препарате (процент пациентов, которые продолжали получать препарат через 6 мес.) Общая эффективность терапии оценивалась в соответствии со Шкалой Общего Клинического Впечатления..

**Результаты.** К концу 6-го месяца исследования 1478 пациентов (93,5 %) продолжали принимать препарат, причем у 1167 из 1580 пациентов (73,9 %) наступила ремиссия по эпилептическим приступам. Препарат оказался эффективным при всех типах эпилептических приступов, разной этиологии эпилепсии и различной локализации эпилептического фокуса. Эффективность пролонгированного вальпроата натрия оказалась несколько выше при простых парциальных и вторично-генерализованных приступах, чем при сложных парциальных (68,4 %, 71,1% и 74 % соответственно). На фоне лечения у 67,9% от общего числа (1580) пациентов наблюдалось выраженное и значительное улучшение состояния при отсутствии побочных эффектов. Переносимость препарата была хорошей. Побочные эффекты, связанные с приемом препарата, отмечались у 139 из 1580 пациентов (8,8 %), были легкими или умеренной степени выраженности и привели к отмене препарата только у 10 из 1580 пациентов (в 0,6 % всех случаев). Наиболее частыми из них были набор веса (1,8%), аллопеция (1,8%) и тремор (1,5%).

**Заключение.** Результаты исследования показывают, что пролонгированный вальпроат натрия является эффективным и хорошо переносимым препаратом первой очереди выбора для лечения парциальной эпилепсии у детей и взрослых.

*Ключевые слова:* дети, фокальная эпилепсия, лечение, вальпроат натрия с медленным высвобождением активного вещества, эффективность, переносимость.

**Aim:** to evaluate efficacy and tolerability of first line monotherapy with sustained release valproate in patients with newly or recently diagnosed partial epilepsy.

**Methods:** This was a national open-label, prospective, observational study performed in a naturalistic treatment setting. The study included 1580 patients (children older than 6 years and adults) with partial epilepsy, who were treated with sustained release valproate (mean dose 1268 mg daily) for 6 mths. The primary effectiveness outcome criterion was the remission rate at 6 mths. Secondary outcome criteria included the retention rate, defined as the proportion of subjects remaining on treatment at 6 mths. Overall efficacy of the therapy was assessed by Clinical Global Impression Scale (CGI).

**Results:** The retention rate at 6 months was high - 93, 5% (1478/1580). At this time 73,9% of subjects (1167/1580) were seizure free. Little difference in outcome according to seizure type, location or aetiology of epilepsy was observed, although remission in subjects with simple partial seizures and secondary generalized tonic-clonic seizures were somewhat higher than the rate observed in subjects with complex partial seizures (68,4 %, 71,1% и 74 % respectively). At the endpoint of the study 67,9% of patients had «very much improvement» and «much improvement» according to Clinical Global Impression Scale. The incidence of adverse effects was low. Adverse events possibly related to treatment were observed in 139 of 1580 patients (8,8 %), leading to discontinuation of treatment in 0, 6%. Most adverse events were mild to moderate in severity, most common effects were weight gain (1,8%), alopecia (1,8%) and tremor (1,5%).

**Conclusion:** Sustained release sodium valproate is effective and well tolerable as the first-line monotherapy in focal epilepsy both in children and adults.

*Key words:* children, focal epilepsy, treatment, sustained-release sodium valproate, efficiency, tolerability.

© Е.Д. Белоусова, 2009

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2009; 6:69–76

Адрес для корреспонденции: Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и эпилептологии МНИИ педиатрии и детской хирургии  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

**В** настоящее время существует достаточно много препаратов, которые используются в лечении эпилепсии. В России зарегистрировано 10 антиэпилептических лекарственных средств. Преимуществом большого количества препаратов на фармацевтичес-

ком рынке является беспрецедентная возможность выбора медикаментозного средства в точном соответствии с индивидуальными особенностями пациента. С другой стороны, наличие большого количества антиэпилептических препаратов чрезвычайно затрудняет выбор врача. Любому врачу, занимающемуся лечением эпилепсии, хочется знать, какой именно препарат является оптимальным для лечения конкретного пациента с определенной формой эпилепсии. Обладая разными механизмами действия, антиэпилептические лекарственные средства обладают разной эффективностью и переносимостью.

Проблема изучения эффективности и переносимости отдельных препаратов при определенных формах эпилепсии — ключевая в эпилептологии. Важным решением в лечении пациента с эпилепсией является рациональный выбор первого антиэпилептического препарата. Именно этот выбор обеспечивает большинству пациентов возможность достижения ремиссии и безопасного приема препарата, иногда длительного — в течение многих лет. Конечно, в этом выборе врач хотел бы опираться на самые достоверные с точки зрения доказательной медицины данные исследований. Несмотря на высокий уровень доказательности, рандомизированные контролируемые исследования не дают исчерпывающей информации по серьезным идиосинкратическим реакциям, хроническим побочным эффектам или тератогенности лекарственных средств. Для оценки таких аспектов лечения оптимальны хорошо организованные наблюдательные исследования [1].

Общепризнано, что вальпроат натрия является препаратом первой очереди выбора в лечении генерализованных эпилепсий. Это нашло подтверждение в клинической практике — он назначается пациентам чаще, чем остальные антиэпилептические лекарственные средства [2]. В недавно проведенном и широко цитируемом в литературе открытом рандомизированном контролируемом исследовании под названием SANAD (Standart and New Antiepileptic Drugs), посвященном сравнению стандартных и новых антиэпилептических средств, были сопоставлены эффективность и переносимость вальпроата, ламотриджина и топирамата в лечении генерализованных и неклассифицированных эпилепсий. Результаты исследования SANAD показали, что для пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией или приступами, которые невозможно классифицировать, вальпроат является оптимальным выбором, ламотриджин уступает ему по эффективности, топирамат — по переносимости [3].

Вопрос, касающийся препарата первой очереди выбора в лечении парциальной эпилепсии, на наш взгляд, пока остается открытым. В большинстве руководств в качестве таких средств указываются три антиэпилептических препарата: карбамазепин, вальпроат и

окскарбазепин [4]. В клинической практике в лечении парциальных эпилепсий, как правило, чаще карбамазепин является препаратом первой очереди выбора. В то же время существует ряд рандомизированных исследований, которые показывают, что вальпроат натрия эффективен при парциальной эпилепсии, и его эффективность сравнима с таковой карбамазепина [5, 6]. Исследование по сравнительной эффективности и переносимости различных препаратов в лечении парциальной эпилепсии продемонстрировало сходную эффективность вальпроата и карбамазепина и несколько лучшую переносимость вальпроата [7]. Аналогичные результаты были получены M. de Silva и соавт. (1996) в педиатрической популяции [8].

Цель настоящего исследования: получение дополнительных данных по безопасности и эффективности вальпроата пролонгированного действия (Депакина Хроно) как средства первой монотерапии у пациентов с парциальной эпилепсией.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования: открытое несравнительное проспективное исследование, максимально приближенное к клинической практике. Исследование проводилось в 169 центрах Российской Федерации.

### Критерии включения:

- возраст: взрослые и дети старше 6 лет;
- пол: мужской и женский; женщины детородного возраста должны использовать надежные средства контрацепции;
- пациенты с вновь выявленной или недавно диагностированной парциальной эпилепсией с вторично-генерализованными приступами или без них, нуждающиеся в противоэпилептической терапии;
- пациенты или их родители, способные заполнять дневники пациентов (дневники регистрации приступов эпилепсии) и выполнять процедуры исследования;
- пациенты, у которых наблюдалось как минимум два парциальных приступа с вторичной генерализацией или без нее на протяжении последних 6 мес. Некоторые пациенты, у которых отмечался только один парциальный приступ с вторичной генерализацией или без нее, могут принять участие в исследовании, если личные записи пациента, данные клинического обследования, электроэнцефалографии, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии головного мозга позволяют убедительно поставить диагноз эпилепсии определенного типа после этого первого приступа;
- пациент, по мнению исследователя, способен пройти весь период участия в исследовании;
- пациент или его законный представитель (если речь идет о ребенке) должен подписать форму ин-

формированного согласия после того, как получит объяснения по сути предстоящего исследования.

**Критерии исключения:** (пациенты, у которых отмечался хотя бы один из перечисленных ниже критериев, не могли быть включены в исследование):

- острый или хронический гепатит;
- тяжелый гепатит, особенно лекарственный, в личном или семейном анамнезе;
- гиперчувствительность к вальпроатам;
- гепатопорфирия;
- неэпилептические приступы в анамнезе;
- активная инфекция ЦНС, демиелинизирующее заболевание, любое заболевание ЦНС, которое, по мнению исследователя, могло прогрессировать в ходе исследования (пациенты с небольшими опухолями мозга на ранних стадиях могут быть включены);
- алкоголизм или наркомания в анамнезе;
- беременные женщины, пациентки, которые планировали беременность в период исследования, кормящие матери;
- пациенты, которые принимали другой исследуемый препарат как минимум за 30 дней до первого визита.

Пациентам, включенным в исследование, назначался Депакин Хроно® (Санofi-Авентис, Франция) — препарат пролонгированного действия, один раз в сутки. Начальная суточная доза составляла 10—15 мг/кг, затем она увеличивалась до оптимальной. Дозу следовало увеличивать постепенно каждые 2—3 дня, чтобы достичь оптимальной примерно в течение недели. Окончательная суточная доза для каждого пациента устанавливалась в соответствии с возрастом и массой тела; кроме того, учитывалась индивидуальная чувствительность. Исследователь увеличивал дозу препарата Депакин Хроно до достижения оптимального эффекта (отсутствие приступов) или достижения максимально переносимой или максимально допустимой дозы. Если оптимальный контроль над приступами не достигался при использовании максимально переносимой или максимально допустимой дозы, пациент должен был быть исключен из исследования.

Сопутствующая противоэпилептическая терапия не была разрешена в ходе исследования. Все другие виды лечения были разрешены. Исследователь оценивал комплаентность пациентов на каждом визите по дневнику приступов.

Общая продолжительность исследования составила 18 мес (12 мес набор пациентов + 6 мес наблюдения). За время исследования осуществлялось 4 визита (скрининговый визит и визиты на 2, 3 и 6-м месяцах лечения).

Оценивались следующие параметры:

- частота ремиссии (процент пациентов, не имевших приступов через 6 мес лечения, т.е. на протяжении как минимум 3 мес до окончания лечения);

- процент пациентов, закончивших 6-месячный период исследования;
- общая оценка невропатолога (шкала общей клинической оценки, Clinical Global Impression — CGI, см. приложение);
- доза препарата, необходимая для достижения максимальной эффективности;
- эффективность, оцененная в соответствии с типом парциальных приступов, этиологией парциальной эпилепсии, топографической локализацией парциальной эпилепсии.

Безопасность оценивалась на основании учета сообщений о нежелательных явлениях, а также учета нежелательных явлений, приведших к выбыванию из исследования. Побочные эффекты разделялись по степени тяжести и взаимосвязи с препаратом.

Пациенты могли досрочно прекратить участие в исследовании по собственному решению (в любое время и по любой причине) или по решению исследователя. Должна была быть задокументирована вся информация о пациентах, выбывших из исследования, и исследователь должен был указать причины их выбывания (например, пациент не приходил на визит после напоминания, нежелание пациента сотрудничать, отсутствие эффективности лечения, нежелательное явление) на соответствующей странице индивидуальной регистрационной карты.

Статистическая обработка данных проводилась централизованно, качественные переменные были суммированы с помощью описательной статистики (среднее, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, количество случаев и проценты).

Данное клиническое исследование было проведено в соответствии с принципами GCP (Good clinical practice, Качественная клиническая практика) и этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 1583 пациента, однако 3 из них были исключены из анализа из-за проблем с регистрацией данных. Большинство (93,5%) пациентов (1478 из 1580) завершили исследование согласно протоколу. Причины преждевременного завершения исследования приведены в табл. 1.

В анализируемой популяции были 861 (54,5%) мужчина и 718 (45,4%) женщин (пол одного пациента не указан). Средний возраст пациентов составил 24,7±15,2 года. Средняя масса тела пациентов — 58,9±19,7 кг.

Идиопатическая эпилепсия была диагностирована у 192 (12,2%) больных, криптогенная эпилепсия — у 544 (34,4%), симптоматическая эпилепсия — у 795 (50,3%). Симптоматическая эпилепсия была вызвана черепно-

мозговыми травмами и последствиями хирургического вмешательства у 299 (37,6%) из 795 пациентов и перенесенными в детстве заболеваниями — у 208 (26,2%). Ассоциированный склероз гиппокампа был зарегистрирован у 34 (2,2%) из 1580 пациентов. Самыми распространенными до начала лечения были вторично-генерализованные приступы — у 1153 (73,0%) пациентов. Подробная характеристика типа приступов в обследованной популяции приведена в табл. 2.

У большинства пациентов — 1490 (94,3%) регистрировался только один эпилептический фокус, у 70 (4,4%) пациентов — 2 эпилептических фокуса. Самым распространенным очагом поражения был височный фокус — у 637 (40,3%) из 1580 больных. Исключительно височная локализация эпилептического фокуса была отмечена у 575 (36,4%) пациентов, исключительно лобная локализация — у 405 (25,6%) пациентов (рис. 1).

**Анализ эффективности терапии**

Шестимесячный период исследования завершили 93,5% пациентов. Через 6 мес лечения у 1167 (73,9%) из 1580 больных на фоне приема Депакина Хроно наступила ремиссия. В ходе анализа была оценена эффективность (частота ремиссии) в соответствии с типом парциальных приступов, этиологией парциальной эпилепсии и топографической локализацией парциальной эпилепсии. Частота ремиссий в зависимости от типа приступов представлена на рис. 2.

Анализ собранных данных показал наличие статистически значимого линейного тренда ( $p < 0,001$ ) — уменьшения частоты всех видов эпилептических приступов от исходного уровня к визиту 3.

В анамнезе простые парциальные приступы были зарегистрированы у 697 (44,1%) из 1580 пациентов. После лечения наличие простых парциальных приступов отмечали у 197 (12,8%) из 1541 пациента (рис. 3).

Аналогичной была ситуация при сложных фокальных и вторично-генерализованных приступах. Сложные парциальные приступы в анамнезе присутствовали у 672 (42,5%) из 1580 пациентов. После лечения их наличие отмечалось у 139 (9,0%) из 1537 пациентов. Вторично-генерализованные приступы присутствовали в анамнезе у 1153 (73,0%) из 1580 больных. После лечения их наличие отмечалось у 137 (8,9%) из 1534 пациентов.

Частота ремиссий по приступам в зависимости от этиологии эпилепсии представлена на рис. 4, а. Частота ремиссий в зависимости от топографической локализации эпилепсии приведена на рис. 4, б.

На фоне лечения у 67,9% от общего числа пациентов наблюдалось выраженное и значительное улучшение состояния при отсутствии побочных эффектов, согласно шкале общей клинической оценки CGI (см. приложение). У 9,3% пациентов аналогичное улучшение состояния сопровождалось побочными эффектами, не оказывающими значительного влия-

*Таблица 1. Причины преждевременного завершения исследования*

Причина	Число пациентов	
	абс.	%
Пациент потерян для наблюдения	12	0,8
Отсутствие или недостаточная эффективность препарата	16	1,0
Нежелательное явление	10	0,6
Несоблюдение протокола	2	0,1
Другие причины	3	0,2
Отсутствие или недостаточная эффективность препарата и нежелательное явление	5	0,3
Отсутствие или недостаточная эффективность препарата и другие причины	1	0,1
Нет данных	53	3,4

*Таблица 2. Характеристика типов приступов в обследованной популяции (n=1580)*

Тип приступов	Количество пациентов	
	абс.	%
Простые парциальные	162	10,3
Сложные парциальные	195	12,3
Вторично-генерализованные	383	24,2
Простые парциальные + сложные парциальные	70	4,4
Простые парциальные + вторично генерализованные	363	23,0
Сложные парциальные + вторично генерализованные	305	19,3
Простые парциальные + сложные парциальные + вторично- генерализованные	102	6,5

ния на активность. У 13,0% пациентов наблюдалось умеренное или частичное улучшение состояния, у 2,2% пациентов — минимальное или незначительное улучшение. Состояние не изменилось или ухудшилось у 1,5% пациентов, при этом у 0,1% пациентов были отмечены побочные эффекты, превалировавшие над терапевтическим действием.

Среднее значение дозы препарата Депакин Хроно, назначаемой врачами-исследователями для достижения максимальной эффективности, на 1-м визите составило  $1026,8 \pm 379,4$  мг/сут; на 2-м визите —  $1188,4 \pm 438,4$  мг/сут; на 3-м визите —  $1268,0 \pm 494,4$  мг/сут. Средняя доза, при которой достигалась максимальная эффективность, в зависимости от типа приступов на исходном уровне была следующей: при вторично-генерализованных приступах —  $1086,7 \pm 428,0$  мг/сут, при простых парциальных и вторично-генерализованных —  $1216,6 \pm 446,5$  мг/сут, при сложных парциальных и вторично-генерализо-

ванных —  $1308,2 \pm 513,3$  мг/сут. Для пациентов с исключительно височной локализацией эпилептического фокуса максимальная эффективность достигалась при средней дозе  $1161,1 \pm 449,9$  мг/сут, для пациентов с исключительно лобной локализацией при средней дозе  $1248,3 \pm 481,8$  мг/сут.

### Переносимость терапии

В ходе исследования у 175 (11,1%) из 1580 пациентов были зарегистрированы нежелательные явления. У 139 (8,8%) из них они были связаны с приемом исследуемого препарата. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом исследуемого препарата, были увеличение массы тела — у 28 (1,8%) пациентов, выпадение волос — у 28 (1,8%), также тре-

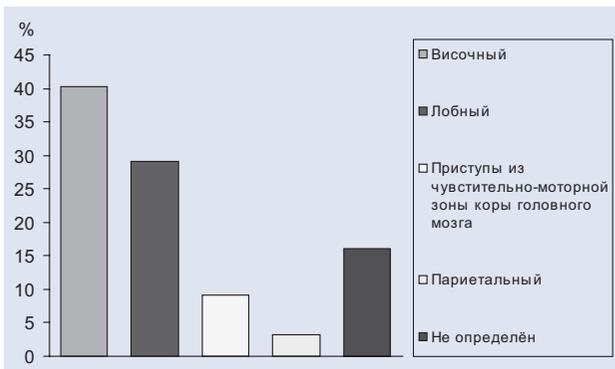


Рис. 1. Локализация эпилептического фокуса в обследованной популяции (n=1580).

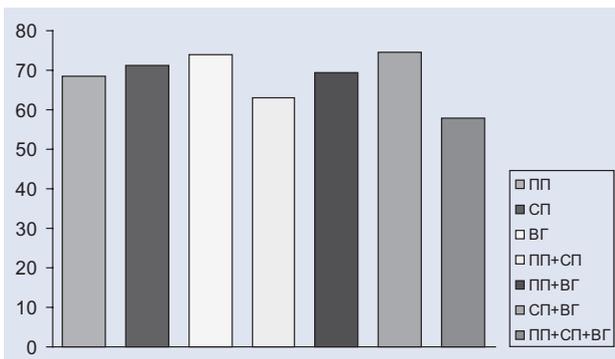


Рис. 2. Частота ремиссий (в %) в зависимости от типа приступов.

ПП — простой парциальный; СП — сложный парциальный; ВГ — вторично-генерализованный; ПП+СП — простой парциальный + сложный парциальный; ПП+ВГ — простой парциальный + вторично-генерализованный; СП+ВГ — сложный парциальный + вторично-генерализованный; ПП+СП+ВГ — простой парциальный + сложный парциальный + вторично-генерализованный приступы.

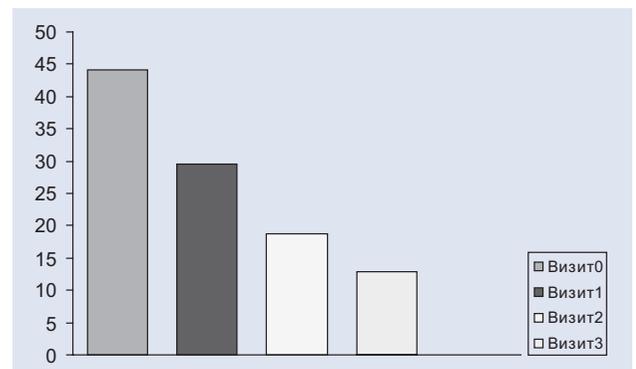


Рис. 3. Уменьшение доли (в %) пациентов с простыми парциальными приступами на фоне приема Депакина Хроно.

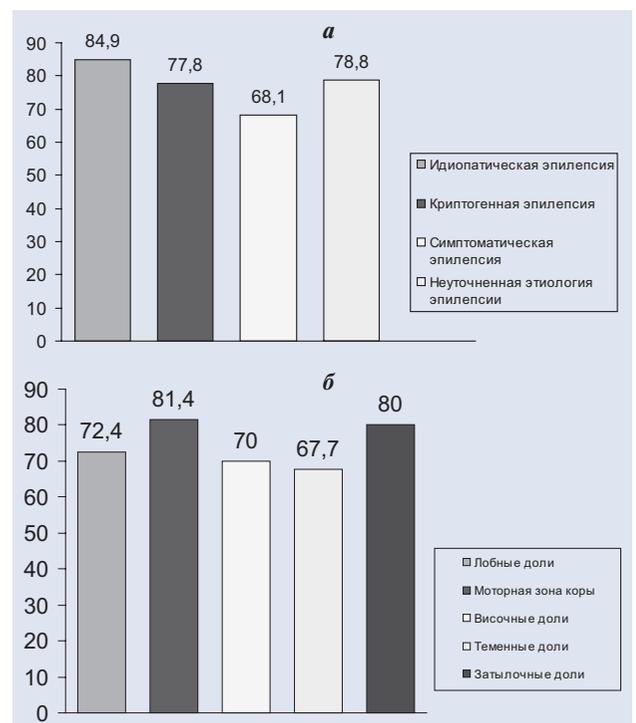


Рис. 4. Частота ремиссий (в %) в зависимости от этиологии эпилепсии (а) и топографической локализации эпилепсии (б).

мор — у 24 (1,5%). Большинство побочных эффектов расценивались врачами как легкие или умеренной степени выраженности, и только в 0,6% всех случаев они служили поводом для отмены препарата. Нежелательные явления, не связанные с приемом препарата, были зарегистрированы у 36 (2,3%) пациентов. Только у 1 (0,1%) больной в ходе исследования было зарегистрировано серьезное нежелательное явление — на 8-й неделе лечения развилась стойкая тромбоцитопения. Исследуемый препарат был отменен.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дизайн исследования позволяет оценить долгосрочную эффективность применения Депакина Хроно. Продолжительность исследования 6 мес считается адекватной для оценки эффективности и переносимости противоэпилептической терапии [9]. Популяция пациентов ( $n=1580$ ), на наш взгляд, представляется достаточной для того, чтобы делать определенные выводы.

Полученные в исследовании данные о высокой частоте ремиссий у 1167 пациентов (73,9%) при парциальной эпилепсии при применении Депакина Хроно соответствуют результатам схожих международных исследований [8, 9] и свидетельствуют о высокой эффективности препарата. Депакин Хроно обладает сравнимой эффективностью при всех типах парциальных приступов — простых, сложных и вторично-генерализованных. Следует отметить, что в лечении самых тяжелых типов приступов — вторично-генерализованных препарат оказался даже более эффективным, чем в лечении приступов без генерализации (68,4% ремиссий при простых парциальных приступах, 71,1 и 74 % - при сложных фокальных и вторично-генерализованных соответственно). Более высокая эффективность вальпроата в отношении парциальных приступов с генерализацией уже описывалась ранее А. Veydoun [5]. Несколько более низкий процент достижения ремиссий был характерен для пациентов, имевших сочетание всех трех типов приступов, что вполне естественно, так как такая ситуация обычно характерна для более тяжело текущей эпилепсии. Тем не менее даже у этих больных процент ремиссии оставался высоким и приближался к 60.

Отмечена высокая эффективность Депакина Хроно при идиопатических фокальных эпилепсиях, что неудивительно, так как это в основном доброкачественно текущие формы эпилепсии. Правда, ранее такая высокая эффективность описывалась только при идиопатических генерализованных эпилепсиях [3]. Замечателен высокий процент ремиссий (68) при симптоматических фокальных эпилепсиях, в доступной литературе обычно сообщается о более низкой частоте возможных ремиссий при этих формах — от 45 до 56—57% [6]. Несколько меньшая

эффективность препарата при эпилепсии с височной локализацией фокуса по сравнению с лобной локализацией, возможно, объясняется наличием в обследованной популяции пациентов с темпоральным склерозом.

Существует достаточно распространенное заблуждение, что стойкой ремиссии при эпилепсии невозможно добиться, если пациент не получает высоких доз вальпроата. В нашем исследовании ремиссия достигалась при относительно невысоких суточных дозах Депакина Хроно ( $1268,0 \pm 494,4$  мг при средней массе пациентов  $58,9 \pm 19,7$  кг). Полученный результат может также косвенно подтвердить национальную традицию ведения пациентов при использовании более высоких доз вальпроата, чем принято в европейских странах. В аналогичном по дизайну исследовании J. Jędrzejczak и соавт. (2008) средняя суточная терапевтическая доза вальпроата составила 683 мг для детей и 987 мг для взрослых, что все-таки ниже, чем в нашем исследовании [9].

Вопрос относительно средних терапевтических доз имеет принципиальный характер, так как большинство побочных эффектов вальпроата — дозозависимые и наблюдаются при дозах ближе к 30 мг на 1 кг массы. Ведение пациента на относительно невысоких, но терапевтических (эффективных) дозах обеспечивает хорошую переносимость терапии. Настоящее исследование демонстрирует низкий процент побочных эффектов (139 пациентов, 8,8%) при терапии Депакином Хроно. Большинство побочных эффектов по степени выраженности были легкими или умеренно выраженными и не служили поводом для отмены препарата (такая ситуация отмечена только у 10 пациентов, что составило 0,6%). Спектр и частота побочных эффектов соответствуют таковым в схожих исследованиях [8, 9]. Следует уточнить, что в представленном исследовании не оценивались тератогенные эффекты вальпроата.

Обращает на себя внимание высокий уровень удержания на препарате (как интегративный показатель хорошей эффективности и переносимости) — к концу 6-го месяца терапии Депакин Хроно продолжали принимать 1478 пациентов (93,5%).

Наше исследование не носило сравнительный характер, поэтому мы не можем с полной уверенностью утверждать, что вальпроат в лечении парциальной эпилепсии более эффективен, чем карбамазепин и окскарбазепин. Однако вальпроат натрия считается препаратом с непревзойденной широтой терапевтического действия — он эффективен при всех типах приступов и при всех формах эпилепсии [1]. Результаты данного наблюдательного несравнительного исследования свидетельствуют о том, что Депакин Хроно можно успешно и безопасно использовать как препарат первой очереди выбора в лечении парциальной эпилепсии у детей и взрослых.

**Приложение**

**Шкала общей клинической оценки (CGI)**

Заполняется исследователем по сравнению с состоянием на момент включения

Индекс эффективности		Побочные эффекты			
Оцените только эффект препарата. Выберите позиции, которые наиболее точно отражают терапевтическое действие и побочные эффекты и отметьте квадрат на их пересечении		отсутствуют	значительно не влияют на активность пациента	значительно влияют на активность пациента	перевешивают терапевтическое действие
Оцените терапевтический эффект исходя из общего клинического статуса пациента	Выраженное — значительное улучшение	<input type="checkbox"/> 01	<input type="checkbox"/> 02	<input type="checkbox"/> 03	<input type="checkbox"/> 04
	Умеренное — частичное улучшение	<input type="checkbox"/> 05	<input type="checkbox"/> 06	<input type="checkbox"/> 07	<input type="checkbox"/> 08
	Минимальное — незначительное улучшение	<input type="checkbox"/> 09	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 11	<input type="checkbox"/> 12
	Состояние не изменилось или ухудшилось	<input type="checkbox"/> 13	<input type="checkbox"/> 14	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 16
	Оценка не проводилась <input type="checkbox"/> 00				

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Chadwick D., Marson T.* Choosing a First Drug Treatment for Epilepsy after SANAD: Randomized Controlled Trials, Systematic Reviews, Guidelines and Treating Patients // *Epilepsia*. 2007. Vol. 48. N 7. P. 1—5.
2. *Glaser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al.* ILAE Treatment Guideline: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes // *Epilepsia*. 2006. Vol. 47. № 7. P. 1094—1120.
3. *Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al.* The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 1016—1026.
4. *Wheless J.W., Clarke D.F., Arzimanoglou A., Carpenter D.* Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007 // *Epileptic Disorders*. 2007. Vol. 9. № 4. P. 353—412.
5. *Beydoun A., Sackellares J.C., Shu V.* Safety and efficacy of divalproex sodium monotherapy in partial epilepsy: a double-blind, concentration-response design clinical trial. Depakote Monotherapy for Partial Seizures Study Group // *Neurology*. 1997. Vol. 48. P. 182—188.
6. *Criste W., Kramer G., Vigonius U. et al.* A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy // *Epilepsy Reseach*. 1997. Vol. 26. P. 451—460.
7. *Heller A.J., Chesterman P., Elwes R.D. et al.* Phenobarbitone, phenitoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy; a randomized comparative monotherapy trial // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1995. Vol. 58. P. 44—50.
8. *de Silva M., VacArdle B., McGowan M. et al.* Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin; carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy // *Lancet*. 1996. Vol. 347. P. 709—713.
9. *Jedrzejczak J., Kuncikova M., Magureanu S.* On Behalf of the VIPe Study Group // *Eur. J. Neurol*. 2008. Vol. 15. P. 66—72.

Поступила 14.09.09