

Г.Н. АВАКЯН,  
О.Л. БАДАЛЯН,  
С.Г. БУРД,  
Х.С. САЯДЯН,  
А.А. САВЕНКОВ,  
О.Ю. ТЕРТЫШНИК,  
Г.Г. АВАКЯН,  
Е.В. ЮЦКОВА

РГМУ, Москва

## Энкорат Хроно в лечении эпилепсии: накопленный клинический опыт и перспективы применения

*За последние десять лет на фармацевтический рынок поступило большое число новых противоэпилептических препаратов, которые обладают различными качествами, эффектами и т.д., однако вальпроаты по-прежнему являются наиболее используемым и эффективным противоэпилептическим средством.*

**И**звестно, что в режиме монотерапии вальпроаты эффективны в 75-85% случаев. Производные вальпроевой кислоты являются препаратами первой линии как при генерализованных, так и при фокальных приступах, однако максимальный эффект достигается при генерализованных тонико-клонических припадках и абсансах. Могут быть назначены при неуточненной эпилепсии, так как обладают минимальным риском аггравации приступов.

Зарегистрированными и наиболее часто используемыми при лечении эпилепсии производными вальпроевой кислоты являются препараты вальпроата натрия

(Эпилим, Депакин Хроно, Энкорат Хроно, Вальпарин XR).

Одним из наиболее часто назначаемых препаратов вальпроевой кислоты в нашей стране является Энкорат Хроно. Препарат известен с начала 90-х годов XX века по работам академика Л.О. Бадаляна, в которых была показана высокая эффективность и хорошая переносимость Энкорат Хроно у детей с эпилепсией.

Механизм действия Энкорат Хроно связан с ГАМК-ергическим ингибированием и усилением постсинаптического торможения, а также блокадой Na- и Ca-каналов T-типа.

Препарат хорошо всасывается. Его биодоступность превышает 90%. Преимуществом Энкорат Хроно является его незначительное воздействие на когнитивные функции. Во время лечения пациенты сохраняют ясный ум, высокую работоспособность, профессиональные навыки, а у детей и подростков сохраняются показатели успеваемости в учебных заведениях.

К возможным дозозависимым

побочным эффектам относят сонливость, атаксию, тремор, головную боль, увеличение массы тела, выпадение волос. Также препарат может угнетать кроветворение, вызывая тромбоцитопению, лейкопению, подавлять агрегацию тромбоцитов.

Недозозависимые побочные эффекты развиваются крайне редко. Гепатопатия развивается через несколько недель или месяцев от начала лечения и обусловлена, по всей видимости, нарушением метаболизма вальпроатов с образованием токсических веществ. Клинически гепатопатия проявляется тошнотой, рвотой, отеками, летаргией и учащением приступов.

Для своевременного выявления и предупреждения гепатопатии рекомендуется регулярный контроль биохимических показателей крови – билирубина, печеночных ферментов, белковых фракций и т.д.

Противопоказаниями для назначения вальпроатов являются нарушения функции печени и поджелудочной железы, патология свертываемости крови.

При назначении Энкорат Хроно в режиме политерапии, необходимо помнить о том, что препарат является ингибитором микросомальных ферментов печени.

С осторожностью следует применять препарат во время беременности. Доказано, что вальпроевая кислота в дозе до 1000 мг/сутки в семьях с неотягощенной наследственностью не обладает

**Одним из наиболее часто назначаемых препаратов вальпроевой кислоты в нашей стране является Энкорат Хроно. Препарат известен с начала 90-х гг. XX в. по работам академика Л.О. Бадаляна, в которых была показана высокая эффективность и хорошая переносимость Энкорат Хроно у детей с эпилепсией. Механизм действия Энкорат Хроно связан с ГАМК-ергическим ингибированием и усилением постсинаптического торможения, а также блокадой Na- и Ca-каналов T-типа.**

тератогенным эффектом.

Появление новых форм вальпроата с применением широко признанной в мире технологии гидрогелевого матрикса для контролируемого высвобождения препарата требует проведение экспериментальных и плацебо-контролируемых клинических исследований. Эти исследования с позиции доказательной медицины свидетельствуют о хорошей переносимости и эффективности препаратов вальпроевой кислоты (8, 9).

Нами была проведена сравнительная клинико-нейрофизиологическая оценка эффективности Энкорат Хроно и оригинального препарата у взрослых больных с первично и вторично генерализованными формами эпилепсии.

Известна высокая эффективность вальпроатов как противоэпилептических препаратов к этой патологии (1-4), при этом как у взрослых, так и у детей (5, 6).

Так, установлено, что Энкорат Хроно эффективен в лечении абсансов, уменьшает продолжительность и частоту трехсекундных всплесков, генерализованных комплексов пик-волна на энцефалограмме. (7).

У большинства пациентов приступы эпилепсии отсутствовали при переходе на Хроно-форму вальпроатов и отмене других препаратов. Они хорошо переносились. Вследствие чего большинство ученых считают, что пациенты могут быть немедленно переведены на ту же дозу вальпроата, который сохраняет контроль над приступами (10-12). При этом возникла правомерная задача сравнительной оценки представителей этой группы (*original, generic*).

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы является анализ эффективности Энкорат Хроно по сравнению с оригинальным препаратом Депакин Хроно у больных с генерализованными тонико-клоническими припадками, ранее получавших другие антиконвульсанты.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1) проведение сравнительной оценки уровней ремиссии больных с генерализованными тонико-клоническими припадками, получавших препараты Энкорат Хроно и Депакин Хроно;

2) дифференцированный анализ частоты приступов у больных, получавших различные Хроно-формы;

3) изучение риска рецидивов в каждой группе (основной и сравнения);

4) проведение сравнительного анализа показателей компьютерного ЭЭГ исследования на фоне и после курса лечения обеими Хроно-формами вальпроатов;

5) проведение фармако-ЭЭГ исследования при применении препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенты с генерализованными тонико-клоническими эпилептическими припадками отбирались по компьютерным базам данных и данным электроэнцефалографических исследований. Ретроспективно уточнялись демографические и клинические сведения, данные по типам приступов, синдромологическому диагнозу, особенностям противосудорожной предварительной терапии.

В исследование были включены 30 больных с генерализованными тонико-клоническими приступами, получавшими до этого антиконвульсантную терапию различными ПЭП, в том числе и пре-

параты вальпроевой кислоты. Это были больные с идиопатической и симптоматической эпилепсией: 16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст составил  $32,5 \pm 7$  лет.

### Критерии включения:

- генерализованные тонико-клонические судороги;
- предварительная терапия ПЭП;

- возраст от 18 до 40.

### Критерии исключения:

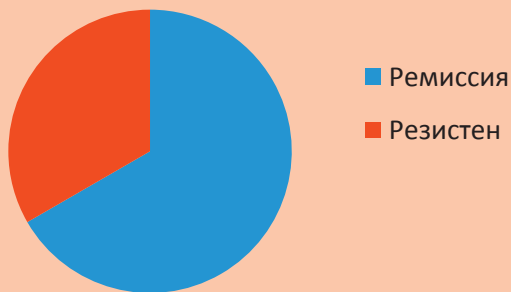
- детский и пожилой возраст;
- беременность, лактация;
- нарушения функции печени и поджелудочной железы;
- почечные заболевания с хронической почечной недостаточностью;
- некомпенсированная сердечно-сосудистая патология;
- тромбоцитопения;
- прием антикоагулянтов;
- прием антидепрессантов;
- прием психотропных препаратов;
- работа на транспорте, на высоте;
- резистентность к ПЭП, в том числе к вальпроатам.

Все больные дали письменное согласие на обследование, лечение и соблюдение всех рекомендаций. Анкетирование выявило 100%-ную приверженность лечению.

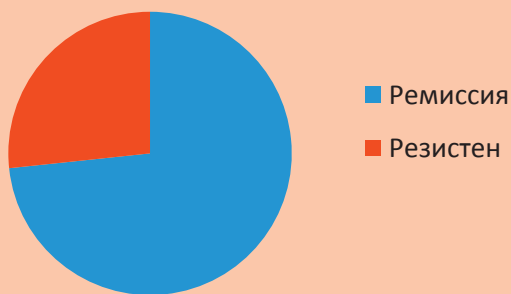
Больные были разделены на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы по 15 человек. Исследование продолжалось 6 месяцев. В начале исследования и каждые 3 месяца проводился биохимический контроль крови с определением билирубина, трансаминаз, амилазы, протромбина, а также

**Таблица 1. Уровень ремиссии, достигнутый у пациентов с генерализованными тонико-клоническими припадками при лечении препаратами вальпроевой кислоты, с контролируемым всасыванием**

Препарат	Все	Число пациентов, находящихся в ремиссии через:	
		3 месяца	6 месяцев
Энкорат Хроно	15 больных	10 (66,6%)	10 (66,6%)
Депакин Хроно	15 больных	10 (66,6%)	11 (70,3%)



**Рисунок 1. Относительное число пациентов, находящихся на ремиссии через 6 месяцев после лечения Энкорат Хроно**



**Рисунок 2. Относительное число пациентов, находящихся в ремиссии через 6 месяцев на Депакине Хроно**

оценивалась клиническая картина крови (общий анализ – гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты).

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводилась клиническая оценка рецидивов, продолжительности ремиссии, характера, частоты возникновения приступов, достижения полного контроля над приступами. Также оценивались длительность и частота трехсекундных всплесков генерализованных комплексов пик-волна на ЭЭГ.

Результаты исследования обрабатывались статистически с определением относительных величин и частотного распределения средних величин; достоверность оценивалась на основании критериев t Стьюдента и  $\chi^2$  (по четырехпольной таблице).

**Режим дозирования.** Энкорат Хроно (основная группа), так же как и Депакин Хроно (группа сравнения), назначался в начальной дозе 600 мг/сут. Постепенно увеличивалась дозировка на 200 мг каждые 3 дня до достижения оптимального эффекта. Максимальную дозу 1-2 г больные принимали в 2 приема.

В случае выявления побочных эффектов проводилось их купирование. А при невозможности – полная постепенная отмена препарата.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ эффективности противоэpileптической терапии показал, что уровень ремиссии в группе больных с Энкорат Хроно составил через 6 месяцев 66,6% (10 из 15 больных), в то время как при назначении Депакин Хроно он составил 73,3% (11 из 15 больных). Различия оказались статистически незначительными ( $\chi^2 = 15,1$ ;  $p > 0,005$ ). Тем более что в 3 месяца результат был одинаков – приступы были купированы у 10 из 15 человек как в основной группе, так и в группе сравнения (таблица 1, рисунки 1, 2).

Уровень ремиссии зарегистрированных в данном исследовании оказался таким же, как и в других исследованиях (3-4). Это связано с тем, что, несмотря на то, что мы

отбирали больных, находящихся в специализированных центрах, где результаты всегда получались ниже, а прогноз менее благоприятным (5), мы исключали лиц, резистентных к лечению вальпроатами.

В нашем исследовании у 15 больных на Энкорате Хроно выявлено снижение частоты возникновения приступов с  $5,7 \pm 0,5$  до  $0,6 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ) за 6 месяцев. В группе сравнения получены сходные результаты: с  $6,05 \pm 0,5$  до  $0,7 \pm 0,06$  (рисунок 3).

Таким образом, Энкорат Хроно и Депакин Хроно демонстрируют сходную эффективность в отношении купирования генерализованных тонико-клонических судорог уже в течение первых 6 месяцев лечения.

### Компьютерное электроэнцефалографическое обследование

Наиболее информативные показатели ЭЭГ выявили тождественность динамических изменений до и после лечения в обеих группах.

### Фармако-ЭЭГ

В исследовании зафиксирован высокий риск рецидивов после отмены препаратов. Он был отмечен в 2 случаях в основной группе и в одном случае в группе сравнения вследствие появления некупируемых побочных эффектов (таблица 2).

Как мы видим, не было ни одного случая серьезного побочного эффекта, а также отрицательного действия на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, функцию почек и температуру тела.

В обеих группах в 1 случае у больных наметилась тромбоцитопения, и у одного больного на Энкорате Хроно был зафиксирован подъем уровня трансаминаз. Несмотря на снижение гепатотоксичности препарата за счет избегания высоких концентраций в период после абсорбции, все же концентрация АЛТ была повыше-

**Препарат хорошо всасывается. Его биодоступность превышает 90%. Преимуществом Энкорат Хроно является его незначительное воздействие на когнитивные функции. Во время лечения пациенты сохраняют ясный ум, высокую работоспособность, профессиональные навыки, а у детей и подростков сохраняются показатели успеваемости в учебных заведениях.**



# Энкорат Хроно

## Неизменный выбор при

## Эпилепсии



При различных типах приступов

Генерализованные

Парциальные

Неопределенные

В различных возрастных группах

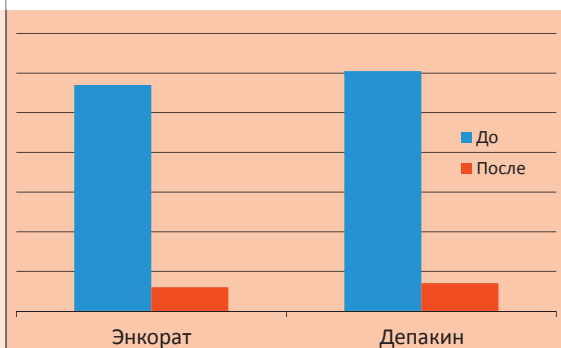
Во всем мире



Более 4 десятилетий...

**Таблица 2. Частота побочных эффектов при назначении Хроно-препаратов вальпроевой кислоты**

Побочные эффекты	Энкорат Хроно			Депакин Хроно		
	Количество	Мероприятия	Рецидив	Количество	Мероприятия	Рецидив
Головокружение	–	–	–	–	–	–
Седативный эффект	–	–	–	–	–	–
Тошнота	–	–	–	–	–	–
Гепатит	–	–	–	–	–	–
Гиперферментемия	1	Отмена	+	–	–	–
Панкреатит	–	–	–	–	–	–
Избыточная масса тела	1	Диета	–	1	Диета	–
Кожная сыпь	1	Дерматолог	–	–	–	–
Выпадение волос	–	–	–	1	Дерматолог	–
Атаксия, тремор	–	–	–	–	–	–
Нарушение сознания	–	–	–	–	–	–
Анемия	–	–	–	–	–	–
Тромбоцитопения	1	Отмена	+	1	Отмена	+
Гематомы	–	–	–	–	–	–


**Рисунок 3. Снижение частоты возникновения приступов генерализованных тонико-клонических судорог у лиц, принимающих Хроно-препараты вальпроатов**

на более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы в 2 последующих измерениях. Уровень других печеночных проб и билирубина оставался в норме.

Возможно, это связано с нарушением режима со стороны больного. Остальные побочные эффекты были купированы, и больные продолжали успешно лечиться в обеих группах.

### Выводы

1. Энкорат Хроно, так же как и Депакин Хроно, дает высокий уровень ремиссии генерализованных тонико-клонических судорог у больных эпилепсией.

2. На фоне лечения Энкорат Хроно достигается статистически значимое снижение частоты приступов.

3. Компьютерное электроэнцефалографическое исследование установило положительную динамику и тождественность динамических изменений электроэнцефа-

лографических характеристик до и после лечения в обеих группах.

4. Фармако-ЭЭГ подтвердило тождественность и однонаправленность изменений как на фоне применения Депакин Хроно, так и Энкорат Хроно.

5. Побочные эффекты Энкорат Хроно незначительны, легко купируемы.

Таким образом, полученные нами данные соответствуют международным и показывают, что эффективность, переносимость и побочные эффекты при применении Энкорат Хроно сопоставимы с показателями Депакин Хроно, что позволяет рекомендовать Энкорат Хроно для широкого использования в условиях амбулаторной городской поликлинической сети.

## Литература

- Janz D., Christine W., Generalized epilepsies. In: Resor S.R., Kutt et al. The medical treatment of epilepsy. New York; Marsel Dekker; 1992: 145-62.
- Besag F.M.S., Panayiotopoulos C., Chivers et al. Therapeutic interaction of lamotrigine with valproate and suximides. *Epilepsia* 1995; 36 (suppl.) 3: 116.
- Brodie M.J., Yen A.W. 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? *Epilepsy Res.* 1997; 26: 423-432.
- Lennkh C., Simhandi C. Current aspects of valproate in bipolar disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000. 15; 1-11.
- Nikolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, topiramate and the prognosis of the idiopathic generalized epilepsies. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry;* 2004; 75: 75-79.
- Bowden C.L. New concept in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology.* 1998; 19: 194-199.
- Bourgeois B.F.D. Valproic acid – clinical use. In *Antiepileptic Drugs, Fourth Edition/ Eds: Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S. Raven Press Ltd New York, 1995.*
- Royer-Morrott M.J., Zhiri A., Jacob F. et al. Influence of food intake on pharmacokinetics of sustained release formulation of sodium valproate. *Biopharm. Drug Disposition.* 1993; 14: 511-518.
- Brouwer O.F., Pieters N.S., Eddelbroek P.M. et al. Conventional and controlled-release valproate in children with epilepsy: a crossover study comparing plasma levels and cognitive performance. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 245-253.
- Biopharm Drug Dispos 1996; 17:175-182.
- Epilepsia* 1994; 35 suppl: 99-100.
- Shorvon et al. *Clinical Epilepsy* 2004; Indian edn: 219.