На правах рукописи

ШАЙМАРДАНОВА РОЗА МУДАРИСОВНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ТЕРАПИИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ: ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент Гамирова Римма Габдульбаровна

Официальные оппоненты:
Воронина Татьяна Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий лабораторией психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова»

Бочанова Елена Николаевна - доктор медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «19» ноября 2021 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань, 420012, ул. Бутлерова, 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49Б) и на сайте (http://www.kazangmu.ru) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан «____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Хасанова Гульшат Рашатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В мире эпилепсией страдает около 70 миллионов человек (около 1% популяции) (Ngugi A.K. et al., 2010). Заболеваемость эпилепсией составляет от 15 до 113 на 100 тыс. населения за 1 год, с максимумом на 1-м году жизни – от 100 до 233 случаев (Banerjee P.N. et al., 2009).

Особенность лечения эпилепсии заключается в том, что больные вынуждены применять противоэпилептические средства (ПЭС) в течение многих лет (J Kang Min Park et al., 2019). Базовый принцип терапии эпилепсии – максимум эффективности при минимуме побочных эффектов (Iyer A. et al., 2014). Проблема фармакорезистентности остается нерешенной, несмотря на ежегодное появление в течение последних 30 лет новых генераций противоэпилептических средств (French J.A. et al., 2013). Нежелательные реакции (НР), являющиеся неизбежным следствием фармакотерапии, вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов во всем мире (Mohebbi N. et al., 2010). Нежелательные реакции ПЭС проявляются у 15–60% больных. Возможно негативное влияние, как на нервную систему, так и на состояние внутренних органов (Гусев Е.И. и др., 2000; Saruwatari J. et al., 2010; Лесик О.О. и др., 2017).

Гендерные различия в отношении нежелательных реакций при применении ПЭС чаще всего связаны с различием фармакокинетики препаратов в женском и мужском организме и физиологическими гормональными колебаниями женского организма. (Бадалян Л.О. и др., 1989; Власов П.Н., 2006; Железнова Е.В., 2006; Жидкова И.А., 2013). Наиболее проблематичным является терапия эпилепсии у женщин в периоды физиологических изменений гормонального фона: период полового созревания, беременность, роды, лактация и климакс (Мухин К.Ю. и др., 2000; Morrell M.J. et al., 2002; Кибрик Н.Д. 2009; Жидкова И.А. и др., 2012).

Степень разработанности темы исследования

Золотым стандартом доказательной медицины являются рандомизированные клинические испытания (РКИ) (Andersen M. et al., 2014). Однако сведения об эффективности и нежелательных реакциях ПЭС по результатам РКИ оказываются ограниченными, в связи со слишком узкими критериями выборки и коротким периодом наблюдения (Stephen J.W. et al., 2012). Публикации, посвященные сравнительной эффективности и переносимости базовых и новых ПЭС, особенно при долгосрочном наблюдении немногочисленны. Таким образом, исследование сравнительной эффективности и безопасности ПЭС особенно при долгосрочных исходах остаются

актуальными. Наиболее достоверные сведения из реальной практики по эффективности и безопасности лекарственных средств обеспечивают фармакоэпидемиологические исследования (Evans, S.J. et al., 2012).

Цель исследования: провести ретроспективный сравнительный анализ эффективности и безопасности терапии эпилепсии различными противоэпилептическими средствами у детей и взрослых.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру фармакотерапии генерализованных и фокальных форм эпилепсии у детей и взрослых, состоящих на учете у невролога-эпилептолога за период наблюдения 2015–2020 гг.
2. Провести ретроспективный анализ эффективности лечения генерализованных и фокальных форм эпилепсии различными противоэпилептическими средствами при краткосрочном и долгосрочном наблюдении.
3. Оценить частоту встречаемости и структуру нежелательных реакций противоэпилептических средств различных генераций при лечении эпилепсии.
4. Провести сравнительный анализ нежелательных реакций у пациентов при лечении эпилепсии различными противоэпилептическими средствами в зависимости от пола, возраста пациента, дозы лекарственного средства.

Методология и методы исследования

Методологической основой послужили современные концепции фармакоэпидемиологических исследований. Для решения поставленных задач проведено ретроспективное исследование оценки эффективности и безопасности противоэпилептических средств у детей и взрослых с использованием описательного, фармакоэпидемиологического, аналитического, статистического методов.

Научная новизна исследования

1. Установлена большая эффективность вальпроевой кислоты и карбамазепина с достижением непрерывной клинической ремиссии в течение пяти лет при лечении фокальных форм эпилепсии у взрослых и детей по сравнению с препаратами последующих генераций (окскарбазепин, топирамат и леветирацетам) при долгосрочном наблюдении на большом фактическом материале с использованием критерия эффективности «полное отсутствие приступов» в отличие от широко используемого критерия «снижение частоты приступов».
2. Установлено, что противоэпилептические средства I поколения имеют сравнимую с препаратами II поколения частоту проявления нежелательных реакций со стороны нервной системы, желудочно-кишечного тракта, системы крови и нарушения обмена веществ.

3. Выявлено преобладание частоты нежелательных реакций у женщин по сравнению с мужчинами независимо от вида противоэпилептического средства, а также при использовании карбамазепина и топирамата. Установлено, что применение препаратов вальпроевой кислоты чаще вызывает увеличение массы тела и алопецию у женщин, чем у мужчин. Впервые выявлено, что лечение вальпроевой кислотой у пациентов мужского пола чаще, чем у лиц женского пола вызывает повышение активности «печеночных» аминотрансфераз.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Результаты проведенного исследования обосновывают необходимость дифференцированного подхода в лечении эпилепсии с учетом пола, возраста пациентов, формы эпилепсии.

2. Полученные результаты дают возможность врачам использовать сведения о долгосрочных исходах лечения противоэпилептическими средствами в своей практике при выборе наиболее эффективного и безопасного препарата.

3. Результаты исследования обосновывают необходимость проведения дальнейших широкомасштабных длительных сравнительных исследований по изучению эффективности и безопасности противоэпилептических средств у детей и взрослых при долгосрочных наблюдениях.

4. Полученные результаты подтверждают наличие индивидуального спектра нежелательных реакций различных противоэпилептических средств (с преобладанием со стороны нервной системы), стимулируют дальнейшее изучение особенностей НР и поиска путей их предотвращения.

5. На основании результатов исследования о наличии гендерных различий нежелательных реакций доказана необходимость дифференцированного подхода при оценке переносимости ПЭС у мужчин и женщин, настороженности в отношении их проявления, что также стимулирует дальнейшее изучение причин подобных различий и разработки методов профилактики или коррекции этих эффектов.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы, полученные в ходе настоящего диссертационного исследования, используются в работе кабинета по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани, а также в учебно-методических материалах для студентов, ординаторов, обучающихся в ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», КГМА – филиале ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При долгосрочном наблюдении (непрерывная клиническая ремиссия в течение пяти лет) препараты вальпроевой кислоты и карбамазепин демонстрируют большую эффективность при лечении фокальных форм эпилепсии у детей и взрослых по сравнению с препаратами более новых генераций (окскарбазепин, топирамат и леветирацетам).

2. Спектр побочных эффектов противоэпилептических средств различных генераций индивидуален, без преимущества препаратов второго поколения по отдельным нежелательным реакциям. Карбамазепин и окскарбазепин чаще, чем препараты вальпроевой кислоты вызывают нежелательные реакции, связанные с поражением нервной системы. Вальпроевая кислота и топирамат чаще, чем карбамазепин вызывают нежелательные реакции, связанные с нарушением обмена веществ.

3. Выявлены гендерные различия в частоте развития нежелательных реакций как независимо от типа применяемого противоэпилептического средства, так и по частоте отдельных побочных эффектов при применении вальпроевой кислоты, топирамата, карбамазепина. Не обнаружено зависимости влияния возраста пациента и дозы противоэпилептического средства на гендерные различия в частоте нежелательных реакций.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, позволяющих проводить статистический анализ и формулировать выводы. Для сравнительного анализа привлечено 180 источников отечественной и зарубежной литературы. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации полноценно отражают результаты проведенных исследований.

Апробация работы: материалы работы были представлены на VIII Международной Азиатской конференции по фармакоэпидемиологии (Гонконг, 2013), Российской научно-практической конференции «Современные проблемы детской неврологии. Пути междисциплинарного решения» памяти А.Ю. Ратнера (Казань, 2013), EuroDURG-2014 (Нидерланды, Гронинген, 2014), 31-м Международном конгрессе по эпилепсии (Стамбул, 2015), итоговых научных конференциях КФУ (Казань, 2017, 2018, 2019, 2020 гг.), 32-м Международном конгрессе по эпилепсии ILAE (Барселона, 2017), XXII конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2020).

Публикации по теме диссертации: по материалам результатов исследования опубликовано 24 печатные работы, в том числе 5 статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для

публикации результатов диссертационных исследований и 2 в журналах, включенных в международную базу цитирования Scopus.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 187 страницах машинописного текста. Она содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов, две главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, перечень сокращений, список литературы, включающий 50 отечественных и 130 иностранных авторов и список иллюстративного материала. Работа проиллюстрирована 43 таблицами, 7 рисунками, 10 приложениями.

Личное участие автора. Автор лично участвовал во всех этапах данного исследования: подготовка литературного обзора с анализом российских и зарубежных публикаций по теме диссертации, планирование дизайна, постановка цели, определение задач исследования, анализ медицинской документации, создание электронной базы на основании полученного материала. Диссертант лично проводил статистическую обработку полученных показателей и сравнительный анализ результатов с формулированием выводов и практических рекомендаций. Автором лично оформлены и написаны все разделы диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа по дизайну представляет собой ретроспективное обсервационное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Объектом исследования являлись архивные карты учета пациентов детей и взрослых кабинета по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани и медицинские карты амбулаторных пациентов «форма 112у», получавших лечение по поводу эпилепсии (диагноз установлен согласно классификации Международной противоэпилептической лиги 2017 г.) за период 2015–2020 гг.

Критерии включения: диагноз идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ); диагноз структурной фокальной эпилепсии (СФЭ); диагноз фокальной эпилепсии с неуточнённой этиологией (ФЭНЭ); противоэпилептическое лечение в виде монотерапии; катамнез наблюдения не менее 3 лет. Критерии исключения: политерапия ПЭС; отсутствие возможности

катамнестического наблюдения (3 и более лет); пациенты с эпилептическими энцефалопатиями.

С учетом обозначенных критериев из 1054 карт учета детей и взрослых, в анализ были включены данные 428 (40,6%) карт пациентов с ИГЭ и ФЭ. Из 428 пациентов 70,3% (301/428) были до 18 лет и 29,7% (127/428) старше 18 лет. По гендерному составу распределение было следующим: мужчин было 45,6% (195/428) и женщин 54,4% (233/428). Беременные в исследование не включались.

Для электронного сбора информации из архивного материала создана программа (на основе «1С Предприятие») по учету пациентов с различными формами эпилепсии. На каждый анализируемый случай заполняли электронную регистрационную карту (под специальным кодовым номером), данные которой учитывали в итоговом статистическом анализе. В электронной карте отражали: пол, возраст, жалобы, анамнез, диагноз, международное непатентованное наименование ПЭС, суточную дозу, схемы лечения, используемые в различные годы, длительность ремиссии на определенный срок лечения ПЭС. Фиксировались все НР, с указанием дозы ПЭС, на которой возник побочный эффект. Для установления причинно-следственной связи между ПЭС и НР использовалась шкала Наранжо. Анализировались все причины отказа от лечения ПЭС. В электронной карте отражались: общий анализ крови (уровень лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина); биохимический анализ крови (показатели активности «печеночных» аминотрансфераз (АТ), щелочная фосфатаза, билирубин); общий анализ мочи; ультразвуковое исследование внутренних органов.

Исследование состояло из двух этапов (Рисунок 1).

I этап включал в себя ретроспективную оценку эффективности различных ПЭС при лечении ИГЭ и ФЭ. На II этапе проводился анализ частоты встречаемости и структуры НР ПЭС различных генераций при лечении эпилепсии, а так же сравнительный анализ возрастных и половых различий в частоте развитии НР при монотерапии эпилепсии различными ПЭС.

Статистические функции реализованы при помощи пакета программ статистического модуля программы Excel и Statistica 10.0. Использована описательная статистика M±SD. Частотный анализ проведен как расчет отношения количества пациентов, получивших определенный ПЭС, к общему количеству пациентов, в процентах. Показатели относительных рисков (ОР) и их 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы RevMan 5.3 Software. Для оценки частоты НР у пациентов при лечении эпилепсии ПЭС в зависимости возраста, пола, дозирования ПЭС использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). В

качестве показателя эффективности ПЭС использовали исход: «клиническая ремиссия – полное отсутствие приступов на определенный срок лечения». В качестве показателя безопасности ПЭС использовали неблагоприятный исход: «наличие НР у пациента». Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

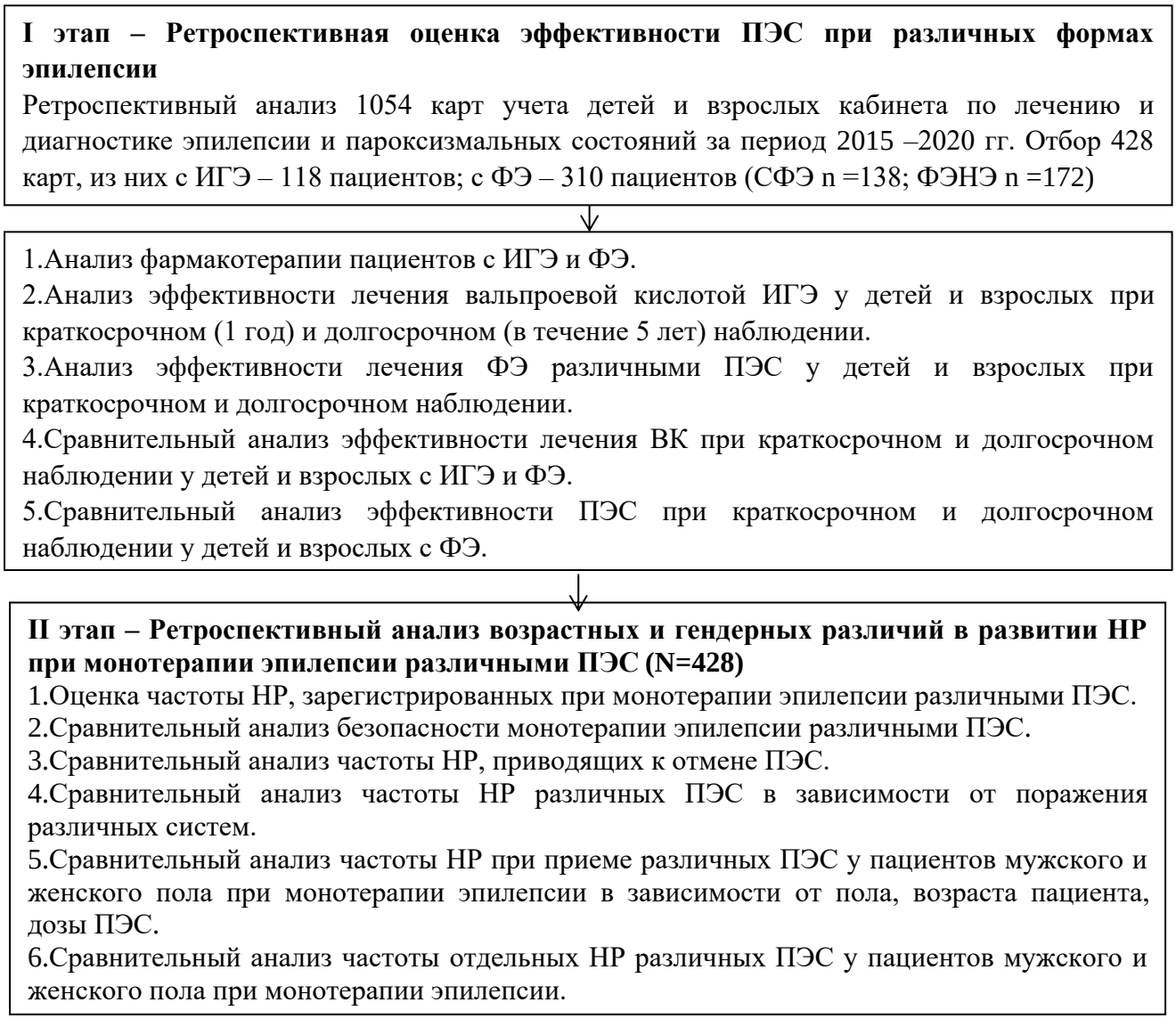

Рисунок 1 – Схема дизайна диссертационного исследования

Результаты собственного исследования и их обсуждение

I этап – Ретроспективная оценка эффективности ПЭС при различных формах эпилепсии

Исходя из задач нашего исследования, пациенты были разделены на две группы. Отобрано 118 (28,0%) пациентов с ИГЭ и 310 (72,0%) пациентов с ФЭ. Из них с ФЭНЭ – 40,0% и СФЭ – 32,0%. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов с ИГЭ и ФЭ, включенных в исследование

Признаки	ИГЭ	ФЭ		
		СФЭ	ФЭНЭ	Всего
	N=118 (100%)	N=138 (45%)	N=172 (55%)	N=310 (100%)
Муж.	42 (36%)	75 (54%)	78 (45%)	153 (49%)
Жен.	76 (64%)	63 (46%)	94 (55%)	157 (51%)
До 18 лет	46 (39%)	117 (84%)	138 (80%)	255 (82%)
Старше 18 лет	72 (61%)	21 (16%)	34 (20%)	55 (18%)
Средний возраст, лет M(SD)	19,9 (10,9)	12,1 (10,3)	13,5 (7,7)	12,9 (8,9)
Средняя продолжительность заболевания, лет M (SD)	8,4 (5,9)	3,6 (3,1)	3,6 (2,5)	3,6 (2,8)

Анализ структуры фармакотерапии показал, что основными ПЭС, используемыми для лечения ИГЭ в монотерапии, были препараты вальпроевой кислоты (ВК) 92,3%. Такая высокая частота применения препаратов ВК при лечении ИГЭ в нашем исследовании соответствовала рекомендациям Международной противоэпилептической лиги (Glauser T. et al., 2006) на момент назначения лечения. Анализ фармакотерапии ФЭ показал, что основными ПЭС в монотерапии были препараты ВК (25,8%), карбамазепин (КБЗ) (21,3%) и топирамат (ТПТ) (20,3%). В монотерапии использовался леветирацетам (ЛЕВ) у 16,7%, окскарбазепин (ОКБЗ) – у 12,6% пациентов, ламотриджин (ЛТ) – у 3,2% пациентов. Анализ фармакотерапии показал меньшую долю применения ВК при лечении ФЭ (25,8%) по сравнению с ИГЭ (92,3%) и большую долю применения КБЗ, ОКБЗ, ТПТ, ЛЕВ, ЛТ, что соответствует рекомендациям Международной Противоэпилептической лиги (Laura D. et al., 2015; Geng H. et al., 2017; Nevitt SJ. et al., 2017; Balagura, G. et al., 2019). Также выявлено, что при лечении СФЭ доля применения ВК ниже в сравнении с ФЭНЭ (18,8% против 31,4%; p=0,01), а доля применения ТПТ выше (26,8% против 15,1%; p=0,01). При ФЭ в группе до 18 лет наиболее часто применяется ВК (27,4%), в группе старше 18 лет чаще всего применяется КБЗ (29,0%). Также обращает внимание, что при лечении СФЭ по сравнению с ФЭНЭ применялись более высокие суточные дозы препаратов, за исключением ЛТ.

При оценке эффективности ПЭС было взято за основу проведение сравнительного анализа с использованием критерия эффективности «полное отсутствие приступов». ВК показала высокую эффективность (до 70% ремиссии) при лечении ИГЭ в краткосрочном и долгосрочном наблюдении.

Анализ эффективности лечения ФЭ различными ПЭС у детей и взрослых показал, что наиболее эффективными были ВК и КБЗ, как при краткосрочном наблюдении (71,3% и 68,1% соответственно), так и через 5 лет наблюдения (43,5% и 43,9% соответственно).

Для сравнительного анализа эффективности лечения рассчитывалось значение относительного риска, где в качестве благоприятного исхода был выбран показатель – число пациентов, находящихся в клинической ремиссии, т.е. не имеющих эпилептических приступов на определенный срок лечения. При долгосрочном наблюдении установлена большая эффективность ВК при лечении ИГЭ по сравнению с ФЭ (p=0,0006), по сравнению с ФЭНЭ (p=0,006) и с СФЭ (p=0,02).

При сравнительном анализе эффективности ПЭС у детей и взрослых в зависимости от формы ФЭ выявлена большая эффективность КБЗ при ФЭНЭ по сравнению с СФЭ через 1 год (p=0,02), 3 года (p=0,05) и 5 лет наблюдения (p=0,003) (Рисунок 2).

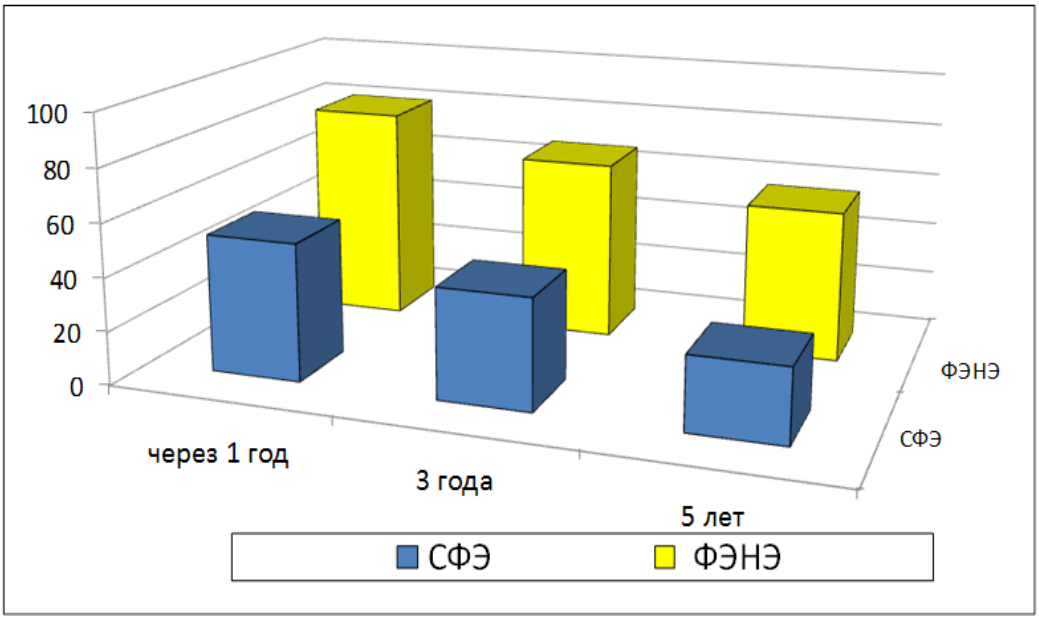

Рисунок 2 – Доля пациентов в ремиссии при монотерапии КБЗ на определенный срок лечения в зависимости от формы ФЭ, %

Далее был проведен сравнительный анализ эффективности монотерапии различными ПЭС фокальных форм эпилепсии. Анализ показал, что ВК более эффективна, чем ТПТ (p=0,02 и p=0,03) и ОКБЗ (p=0,01 и p=0,003) при краткосрочном и долгосрочном наблюдении независимо от возраста (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ эффективности монотерапии между различными ПЭС ФЭ при краткосрочном и долгосрочном наблюдении независимо от возраста

ПЭС (n/N*)	Ремиссия 1 год		Ремиссия 5 лет	
	n/N	OP [ДИ]	n/N	OP [ДИ]
ВК и ТПТ	57/80 и 32/63	1.40 [1.06, 1.86] p=0,02	34/80 и 15/63	1.78 [1.07, 2.97] p=0,03
ВК и ЛЕВ	57/80 и 36/52	1.03 [0.82, 1.29] p=0,81	34/80 и 6/52	3.68 [1.66, 8.15] p=0,001
ВК и ОКБЗ	57/80 и 17/39	1.63 [1.11, 2.40] p=0,01	34/80 и 3/39	5.53 [1.81, 18.88] p=0,003
КБЗ и ТПТ	45/66 и 32/63	1.34 [1.00, 1.80] p=0,05	29/66 и 15/63	1.85 [1.10, 3.10] p=0,02
КБЗ и ЛЕВ	45/66 и 36/52	0.98 [0.77, 1.26] p=0,90	29/66 и 6/52	3.81 [1.71, 8.48] p=0,001
КБЗ и ОКБЗ	45/66 и 17/39	1.56 [1.06, 2.32] p=0,03	29/66 и 3/39	5.71 [1.86, 17.52] p=0,002

Примечание: *n – число пациентов с благоприятным исходом – полным отсутствием приступов; *N – общее число пациентов, находившихся на монотерапии ПЭС.

Сравнительный анализ показал, что ВК эффективнее, чем ОКБЗ (p=0,02) при СФЭ в долгосрочном наблюдении. ВК более эффективна, по сравнению с ЛЕВ (p=0,001) при лечении ФЭ независмо от возраста, а так же в группе до 18 лет (p=0,003) и в группах СФЭ (p=0,04) и ФЭНЭ (p=0,006) при долгосрочном наблюдении. Выявлено, что КБЗ эффективнее, чем ТПТ (p=0,02) при лечении ФЭ в долгосрочном наблюдении. КБЗ более эффективен, по сравнению с ОКБЗ (p=0,002) и ЛЕВ (p=0,001) при лечении ФЭ и в группе ФЭНЭ (p=0,01 и p=0,003 соответственно) при долгосрочном наблюдении. Таким образом, препараты I поколения (ВК и КБЗ) более эффективны, чем препараты II поколения (ТПТ, ОКБЗ и ЛЕВ) при лечении ФЭ при долгосрочном наблюдении.

II этап – Ретроспективный анализ возрастных и половых различий в развитии НР при монотерапии эпилепсии различными ПЭС

Анализ безопасности ПЭС был проведен у 428 пациентов с ИГЭ и ФЭ. В анализируемой группе преобладали пациенты до 18 лет (70%), число мужчин (46%) и женщин (54%) было приблизительно одинаковое. Всего было зарегистрировано 359 НР у 223 пациентов (52,1%), обратившихся по поводу побочных эффектов. Согласно критериям ВОЗ все НР, выявленные в нашем исследовании, были оценены, как легкой и умеренной степени тяжести. Из тех пациентов, которые имели НР, мужчин было 38,6%, женщин – 61,4%. Доля пациентов с НР до 18 лет составила 68,6 % (153/233), из них мальчиков 32,0% и девочек 37,0%. Доля пациентов с НР старше 18 лет составила 31,4%, из них мужчин 7,0%, женщин 24,0%. Средняя частота НР на человека составила 1,6. У

женщин частота НР составила 1,7 на человека, а у мужчин 1,4 (p=0,009). Причинно-следственная связь приема ПЭС и возникновения НР по шкале Наранжо расценена, как «вероятная» во всех описанных случаях. В группе пациентов независимо от возраста при применении всех ПЭС составила 5,86±0,82 баллов. В группе у детей – 6,13±0,91 баллов, в группе у взрослых – 5,65±0,73.

Сравнительный анализ безопасности ПЭС показал, что при лечении препаратами ВК (p=0,0006) и КБЗ (p=0,0006) чаще регистрировались НР, в сравнении с ЛЕВ. ТПТ лучше переносится пациентами по сравнению с КБЗ (p=0,02) и ВК (p=0,03).

Анализ частоты НР, приводящих к отмене ПЭС показал, что из 428 пациентов принимающих ПЭС 68 (15,8%) человек отказались от приема препарата из-за НР. Из них было 25% (17/68) мужчин и 75% (5/68) женщин. При сравнении частоты НР, приводящих к отмене препарата, статистически значимых различий между ПЭС разных генераций не выявлено.

При сравнительным анализе частоты НР в зависимости от поражения определенной системы органов было выявлено, что наиболее часто НР в нашем исследовании были связаны с поражением нервной системы (28%; 100/359), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепатобилиарной системы (ГБС) (21%; 75/359) и с нарушением обмена веществ (20%; 72/359) (Рисунок 3). Из НР, связанных с поражением нервной системы, большую долю занимали сонливость 28% (28/100), головокружения 14% (14/100), психо-эмоциональные 14% (14/100) и когнитивные нарушения 10% (10/100). Из НР связанных с поражением ЖКТ и ГБС, чаще всего регистрировались повышение активности «печеночных» АТ 69% (52/75) и тошнота 15% (11/75). Большую долю НР, связанных с нарушением обмена веществ занимали прибавка в весе 45% (33/72), снижение аппетита 29% (21/72) и повышение аппетита 14% (10/72). Установлено, что КБЗ и ОКБЗ значительно чаще, чем ВК, вызывают НР, связанные с нарушением нервной системы (p=0,0001 и p=0,002 соответственно). Выявлено, что КБЗ (p=0,001) и ОКБЗ (p=0,03) чаще, чем ВК вызывает головокружение. Сравнительный анализ безопасности выявил, что лечение ВК (p=0,04) и ТПТ (p=0,002) чаще вызывают НР, связанные с нарушением обмена веществ, чем КБЗ. Выявлено, что ТПТ значительно чаще, чем препараты ВК вызывает снижение аппетита (p=0,04) и снижение массы тела (p=0,009). Установлено, что КБЗ чаще, чем ВК (p=0,02), ЛЕВ (p=0,02) и ТПТ (p=0,03) вызывает повышение активности «печеночных» АТ.

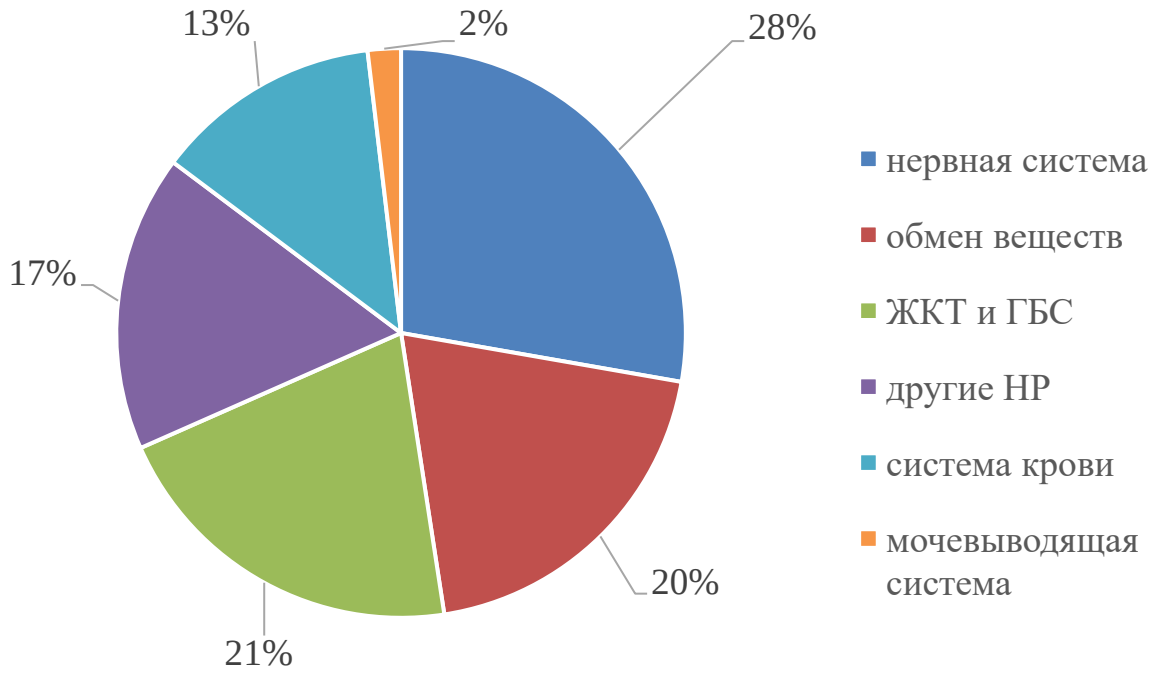

Рисунок 3 – Доля НР в зависимости от поражения определенной системы органов при монотерапии различными ПЭС, % (n=359)

Выявлена большая частота тромбоцитопении при лечении препаратами ВК по сравнению с ТПТ (p=0,02). Таким образом, спектр НР ПЭС различных генераций индивидуален, без преимуществ препаратов II поколения по отдельным НР. КБЗ и ОКБЗ чаще, чем препараты ВК вызывают НР, связанные с поражением нервной системы. Препараты ВК и ТПТ чаще, чем КБЗ вызывают НР, связанные с нарушением обмена веществ.

Сравнительный анализ частоты НР при приеме различных ПЭС у пациентов мужского и женского пола при монотерапии ФЭ и ИГЭ независимо от возраста, а также в группах до 18 лет и старше 18 лет, показал гендерные различия в частоте НР. Женщины значительно чаще, чем мужчины, имели жалобы на НР независимо от ПЭС (p=0,006), а также при лечении КБЗ (p=0,02) (Таблица 3). Показано, что при приеме ТПТ у женщин чаще, чем у мужчин выявлялись НР, как в группе независимо от возраста (p=0,03), так и в группе пациентов до 18 лет (p=0,04).

Сравнительный анализ частоты НР по каждому ПЭС выявил гендерные различия по отдельным НР между мужчинами и женщинами. Установлено, что у женщин в группе независимо от возраста, чаще чем у мужчин при приеме ВК были жалобы на выпадение волос (p=0,003) и повышение массы тела (p=0,04).

Таблица 3 – Сравнительный анализ частоты НР при приеме различных ПЭС у пациентов мужского и женского пола при монотерапии эпилепсии (независимо от возраста)

ПЭС	Число НР у муж., n/N	Число НР у жен., n/N	ОР [ДИ]	p
ВК	42/76 (55,2%)	69/108 (63,8%)	0.86 [0.68, 1.11]	0,25
КБЗ	18/36 (50,0%)	25/32 (78,1%)	0.64 [0.44, 0.93]	0,02
ТПТ	9/32 (28,1%)	20/35 (57,1%)	0.49 [0.26, 0.92]	0,03
ОКБЗ	7/16 (43,8%)	11/23 (47,8%)	0.91 [0.45, 1.84]	0,80
ЛЕВ	7/28 (25,0%)	8/26 (30,7%)	0.81 [0.34, 1.92]	0,64
ЛТ	3/4 (75,0%)	3/9 (33,3%)	2.25 [0.76, 6.65]	0,14
Все ПЭС	86/195 (44,1%)	137/233 (58,7%)	0.62 [0.62, 0.91]	0,003

Примечание: n – число пациентов с НР; N – общее число пациентов, находившихся на монотерапии ПЭС.

При лечении ВК в группах независимо от возраста (p=0,006) и в группе до 12 лет (p=0,03) у пациентов мужского пола чаще, чем у женского было обнаружено повышение активности «печеночных» АТ. При приеме КБЗ только у женщин независимо от возраста отмечалось головокружение (p=0,03). Зависимости влияния возраста и дозы ПЭС на гендерные различия в частоте НР не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. В структуре фармакотерапии генерализованных эпилепсий у детей и взрослых чаще всего использовалась вальпроевая кислота (92%), при лечении фокальных эпилепсий у взрослых наиболее часто применяли карбамазепин (29%), у детей – вальпроевую кислоту (27%) за период наблюдения 2015–2020 гг.

2. Карбамазепин более эффективен при лечении фокальных эпилепсий с неуточненной этиологией по сравнению со структурными фокальными эпилепсиями как при краткосрочном (в течение 1 года), так и при долгосрочном наблюдении (в течение 5 лет).

3. Препараты I поколения (вальпроевая кислота и карбамазепин) при долгосрочном наблюдении (полный контроль приступов в течение 5 лет) более эффективны, чем препараты II поколения (топирамат, окскарбазепин и леветирацетам), при лечении фокальных структурных эпилепсий и фокальных эпилепсий с неуточненной этиологией.

4. При лечении эпилепсии противоэпилептическими средствами различных генераций частота встречаемости нежелательных реакций была сравнима, имелись различия в спектре побочных эффектов

противоэпилептических средств. Наиболее частыми были нежелательные реакции со стороны нервной системы (28%) и желудочно-кишечного тракта (21%). Карбамазепин и окскарбазепин чаще, чем вальпроевая кислота, вызывали нежелательные реакции, связанные с поражением нервной системы (p=0,0001, p=0,002 соответственно). Вальпроевая кислота (p=0,04) и топирамат (p=0,002) чаще, чем карбамазепин вызывали нежелательные реакции, связанные с нарушением обмена веществ. При сравнительном анализе отдельных нежелательных реакций карбамазепин (p=0,001) и окскарбазепин (p=0,03) чаще, чем вальпроевая кислота, вызывали головокружение.

5. У пациентов женского пола по сравнению с мужским полом в 1,6 раз чаще зарегистрированы побочные эффекты независимо от типа применяемого противоэпилептического средства (p=0,003). При использовании карбамазепина в 1,4 и топирамата в 2,2 раза частота нежелательных реакций у женщин выше, чем у мужчин. Применение вальпроевой кислоты чаще вызывает у женщин повышение массы тела (p=0,04) и алопецию (p=0,003), чем у мужчин. При лечении препаратами вальпроевой кислоты у мужчин чаще, чем у женщин, повышалась активность «печеночных» аминотрансфераз (p=0,006). Не выявлено зависимости влияния возраста и дозы противоэпилептического средства на гендерные различия в частоте нежелательных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе лекарственного средства при стартовом лечении эпилепсии необходимо ориентироваться на форму эпилепсии, использовать препараты I поколения с учетом их большей эффективности, в дальнейшем при их неэффективности применять препараты следующих генераций, опираясь на сведения о НР и учитывая пол пациента.

2. Наряду с мониторингом состояния внутренних органов и гематологического профиля для выявления НР со стороны нервной системы рекомендовать практическим врачам регулярно проводить оценку нейропсихологического статуса у пациентов, получающих ПЭС.

3. При внедрении новых лекарственных средств регистрационным органам учитывать эффективность новой противоэпилептической терапии в сравнительных исследованиях с уже имеющимися ПЭС, а не только в плацебоконтролируемых РКИ, а в качестве показателя эффективности ПЭС использовать критерий «полное отсутствие приступов», а не широко используемый в РКИ критерий «сокращение частоты приступов».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С учетом полученных в диссертационном исследовании результатов, представляется перспективным проведение дальнейших широкомасштабных сравнительных исследований по изучению эффективности и безопасности ПЭС у детей и взрослых при долгосрочных наблюдениях. Перспективным направлением по настоящей теме в ходе планируемых исследований является дальнейшее изучение особенностей индивидуального спектра НР различных ПЭС, а так же гендерных различий НР и способов профилактики или коррекции этих эффектов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фармакоэпидемиологический анализ эффективности и безопасности противоэпилептических средств у детей и подростков: материалы научно-практ. конференции, посвященной 70-летию со дня рождения А.Ю. Ратнера: Детская неврология / Р.Г. Гамирова, В.Ф. Прусаков, Р.М. Шаймарданова [и др.]. – Казань: КГМА, Изд. «Меддок», 2008. – С. 28–29.

2. Синдром Дживонса. Энцефалографические особенности клинического случая: Материалы научно-практ. конференции, посвященной 70-летию со дня рождения А.Ю. Ратнера: Детская неврология / Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова, Е.О. Карпова [и др.]. – Казань: КГМА, Изд. «Меддок», 2008. – С. 108–111.

3. Значение видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике и лечении синдрома Веста / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, М.Е. Фарносова, Ф.М. Зайкова // Клиническая фармакология и фармакотерапия. – 2010. – № 6. – С. 122–124.

4. Гамирова, Р.Г. Pharmacotherapy is more effective in childhood than juvenile absence epilepsy in long-term follow-up: Сборник тезисов 28 Международной конференции по фармакоэпидемиологии (Испания, 23–26 августа 2012 г.) / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, Л.Е. Зиганшина. – Испания, Барселона, 2012. – С. 243.

5. Долгосрочные результаты лечения идиопатической генерализованной эпилепсии с изолированными судорожными припадками: сборник материалов Уральской конференции специалистов по эпилептологии «Актуальные вопросы современной эпилептологии» (Уфа, 30.03.-1.04.2012 г.) / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, С.Н. Сивкова и [др.]. – Уфа, 2012. – С. 26–27.

6. Gamirova, R.G. Pharmacoepidemiology of antiepileptic drugs in children: comparative analysis of efficacy and safety / R.G. Gamirova, R.M. Shaimardanova, L.E. Ziganshina // International Journal of Risk & Safety in Medicine. – 2012. – № 24. – P. 179–185.

7. Гамирова, Р.Г. Сравнительная эффективность лечения абсансных форм идиопатической генерализованной эпилепсии / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, Ф.М. Зайкова // Практическая медицина. – 2012. – Т. 7–1, № 63. – С. 123.

8. Фебрильно-обусловленная рефрактерная эпилептическая энцефалопатия у детей / С.Н. Сивкова, Э.И. Богданов, Р.М. Шаймарданова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 6. – С. 33–38.

9. Гамирова, Р.Г. Оценка долгосрочных исходов лечения синдрома Веста с помощью видео-ЭЭГ мониторинга: материалы Российской научно-практической конференции. «Современные проблемы детской неврологии. Пути междисциплинарного решения» памяти А.Ю. Ратнера (Казань, 30.05.13 г.) / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, Ф.М. Зайкова. – Казань, 2013. – С. 54–57.

10. Организация и практические аспекты работы кабинета по лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний у детей в городе Казани: материалы Российской научно-практической конференции. «Современные проблемы детской неврологии. Пути междисциплинарного решения» памяти А.Ю. Ратнера (Казань, 30.05.13 г.) / С.Н. Сивкова, Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова [и др.]. – Казань, 2013. – С. 116–118.

11. Гамирова, Р.Г. Клинико-электроэнцефалографическая ремиссия у пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией: материалы Российской научно-практической конференции. «Современные проблемы детской неврологии. Пути междисциплинарного решения» памяти А.Ю. Ратнера (Казань, 30.05.13 г.) / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, Ф.М. Зайкова. – Казань, 2013. – С. 135–138.

12. Гамирова, Р.Г. Febrile seizures as a predictor of epilepsy: материалы XXX Международного конгресса по эпилепсии (Монреаль, 23-27 июня 2013 г.) / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, Л.Е. Зиганшина. – Канада, 2013. – С. 98.

13. An evaluation of the long-term treatment outcomes of the West syndrome: материалы VIII Международной Азиатской конференции по фармакоэпидемиологии (Гонконг, 25-27 октября 2013 г.) / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова, Ф.М. Зайкова, Л.Е. Зиганшина. – Гонконг, 2013. – С. 71.

14. Long-term outcomes should be used for comparative evaluation of the effectiveness of antiepileptic drugs / R.G. Gamirova, R.M. Shaimardanova, N.E. Dzhemnihanova, M.E. Farnosova // Euro DURG-2014: Conference: abstracts, 27–29 August. – Groningen, the Netherlands, 2014. – P. 145.

15. Шаймарданова, Р.М. Сравнительный фармакоэпидемиологический анализ долгосрочных исходов лечения генерализованных идиопатических

эпилепсий / Р.М. Шаймарданова, Ф.М. Зайкова, Р.Г. Гамирова / Интер-медикал. – 2015. – Т. 4, №10. – С. 31–33.

16. Shaimardanova, R.M. Pharmacoepidemiological assessment of the medicines for juvenile idiopathic generalized epilepsies / R.M. Shaimardanova, R.G. Gamirova, F.M. Zaikova // Epilepsia. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 56–57.

17. Shaimardanova R. Gender differences in safety of antiepileptic drugs / R. Shaimardanova, F. Zaikova, R. Gamirova // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58, № 5. – P. 106.

18. Гамирова, Р.Г. Болезнь Лафоры. Трудный пациент в работе невролога / Р.Г. Гамирова Р.М. Шаймарданова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 177–183.

19. Гамирова, Р.Г. Обновленный взгляд на клинические и терапевтические аспекты юношеской миоклонической эпилепсии / Р.Г. Гамирова Р.М. Шаймарданова, Р.Р. Гамирова / Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 7. – С. 33–37.

20. Шаймарданова, Р.М. Сравнительная безопасность противоэпилептических средств: гендерные аспекты / Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 49–54.

21. Гамирова, Р.Г. Гендерный аспект нежелательных лекарственных реакций при лечении противоэпилептическими средствами: материалы XXII Конгресса с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 2020 г.) / Р.Г. Гамирова, Р.М. Шаймарданова. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 142–143.

22. Шаймарданова, Р.М. Сравнительный анализ влияния противоэпилептических средств на центральную нервную систему / Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 6. – С. 16–21.

23. Шаймарданова, Р.М. Долгосрочная эффективность и безопасность противоэпилептических средств у детей и взрослых / Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 221–227.

24. Шаймарданова, Р.М. Сравнительная безопасность противоэпилептических средств / Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 3 (93). – С. 16–21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВК – вальпроевая кислота
ГБС – гепатобилиарная система
ГАУЗ – государственное автономное учреждение здравоохранения
ДГБ – детская городская больница
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии
КБЗ – карбамазепин
ЛЕВ – леветирацетам
ЛТ – ламотриджин
НР – нежелательные реакции
ОР – относительный риск
ПЭС – противоэпилептические средства
РКИ – рандомизированное клиническое испытание
СФЭ – структурная фокальная эпилепсия
ТПТ – топирамат
ФЭ – фокальная эпилепсия
ФЭНЭ – фокальная эпилепсия с неуточненной этиологией
M (SD) – стандартное отклонение