

УДК 616.853-053.2:615.213:477.54-083.8

А. Є. Дубенко, Л. М. Таницура, А. В. Шатілло
**СТРУКТУРА ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ,
 ЯКІ Мешкають у місті Харкові та області**

А. Е. Дубенко, Л. Н. Таницура, А. В. Шатилло
**Структура назначения антиэпилептических препаратов у детей, больных эпилепсией,
 проживающих в городе Харькове и области**

A. Ye. Dubenko, L. M. Tantsura, A. V. Shatillo
Pattern of antiepileptic drug prescription in children living in Kharkiv-city and region

В статті наведено результати оброблення даних щодо перебігу та медикаментозного лікування епілепсії у дітей, які мешкають у місті Харкові та області. Аналіз проведено за допомогою зіставлення даних реєстру з відповідними показниками з інших джерел, а саме структура вживання антиепілептичних засобів та показники фармакорезистентності у хворих з інших областей України, які спостерігалися у ІНПН НАМН України у відповідний період, та даними аналогічних публікацій з інших країн світу. Запропоновано використання показника сумарної фармакорезистентності як інтегрального оціночного показника якості лікування у популяції хворих на епілепсію, проаналізовано різні варіанти обчислення цього показника.

Результати аналізу реєстру продемонстрували, що структура вживання антиепілептичних препаратів (АЕП) у Харківській області близька до світових показників: вальпроати — 39,9 % (1-ше місце), карбамазепін — 38,6 % (2-ге місце); різні варіанти оцінки фармакорезистентності дають показник близько 20 %, що менше ніж загальноєвропейський, близько 30 %, для усієї популяції хворих на епілепсію, але збігається з деякими публікаціями щодо фармакорезистентності у дитячій популяції; різниця між показниками фармакорезистентності, обчисленими за даними реєстру, та за даними спеціалізованого епілептологічного центру складає близько 10 %, що дає підстави рекомендувати направлення дітей з дебютом епілепсії до подібних установ без зволікань.

Ключові слова: дитяча епілепсія, реєстр, антиепілептичні препарати, фармакорезистентність

В статье представлены результаты обработки данных касательно течения и медикаментозной терапии эпилепсии у детей, проживающих в городе Харькове и области. Проведенный анализ базируется на сопоставлении данных реестра с соответствующими показателями из других источников, а именно, структуру применения антиэпилептических препаратов (АЭП) и показатели фармакорезистентности у больных из других областей, наблюдавшихся в ИНПН НАМН Украины в соответствующий период времени, сопоставляли с данными аналогичных публикаций по другим странам. Предложено использование показателя суммарной фармакорезистентности в качестве интегрального оценочного показателя качества лечения в популяции больных эпилепсией, проанализированы различные варианты расчета этого показателя.

Результаты анализа реестра продемонстрировали, что структура использования АЭП в Харьковской области близка к мировым показателям: вальпроаты — 39,9 % (1-е место), карбамазепин — 38,6 % (2-е место); разные варианты оценки фармакорезистентности дают показатель около 20 %, что меньше общепризнанных 30 %, для общей популяции больных эпилепсией, но совпадает с некоторыми публикациями относительно фармакорезистентности в детской популяции; разница между показателями фармакорезистентности, рассчитанными по данным реестра, и по данным эпилептологического центра составляет около 10 %, что даёт основания для рекомендации о скорейшем направлении детей с дебютом эпилепсии в подобные центры.

Ключевые слова: детская эпилепсия, реестр, антиэпилептические препараты, фармакорезистентность

The article presents data processing results concerning course and drug treatment of children living in Kharkiv-city and region. An analysis has been done by the help of comparison between register data and compatible data from other sources, i. e. pattern of antiepileptic drug (AED) usage and pharmacoresistance in patients from other regions of Ukraine, who were treated in INPN NAMS of Ukraine in the same time period, and analogous publication data from different countries. General pharmacoresistance has been proposed to use as integral assessment index of treatment quality in epileptic patient population, analysis of different calculation ways has been done.

The results of registry analysis have shown that AED usage pattern in Kharkiv-city and region is close to the world's one: valproates — 39.9 % (1st place), carbamazepine — 38.6 % (2nd place); different ways of pharmacoresistance assessments give an index about 20 %, that is less than conventional index, about 30 %, for general epileptic patient's population, but very close to some publications' data concerning pediatric population; a difference between pharmacoresistance index calculated from registry and from epileptologic specialized center is about 10 %, which gives a base for recommendation to reference patients with epilepsy debut to such centers as soon as possible.

Keywords: pediatric epilepsy, register, antiepileptic drugs, pharmacoresistance

Епілепсія — широко відоме, навіть пересічному громадянину, захворювання, описи якого є ще в античних джерелах. Зважаючи на те, що епілепсія зумовлена змінами, які відбуваються у центральній нервовій системі і призводять до специфічних клінічних проявів та наслідків для функцій головного мозку, ця хвороба має велике соціальне значення, що інколи перевершує вплив на суспільство більш поширених хвороб. Це твердження, в першу чергу, стосується дитячого віку.

Особливістю дитячого віку, як загалом, так і стосовно епілепсії, є вища, ніж у дорослих, захворюваність та наяв-

ність великої кількості специфічних вікових форм. Серед таких форм є так звані «злаякісні», які майже не піддаються лікуванню, та «добраякісні», які, як вважається, добре відповідають на лікування або навіть можуть зникнути з часом і без лікування.

Можна сперечатися щодо лікування злаякісних форм та можливості позбавитися від добраякісної форми без лікування, але необхідність медикаментозної терапії, а саме антиепілептичної, здебільшого не визиває сумнівів ні у фахівців-епілептологів, ні у більшості батьків хворих. Якщо врахувати невелику вагу хворих на злаякісні форми (синдроми Веста, Драве, Леннокса — Гасто та ін.) та досить незначну категорію хворих, які мають структурну

патологію головного мозку, що доступна для хірургічної корекції, і які, також, певний час потребують медикаментозної антиепілептичної терапії, то стає зрозумілим, що антиепілептичні препарати (АЕП) — це основний засіб першої лінії у лікуванні дитячих епілепсій.

У цьому контексті слід згадати, що епілепсія, як дитяча, так і доросла, досить рідко несе загрозу для життя хворого, але наявність будь-яких епілептичних нападів, навіть нечастих, має катастрофічні наслідки для якості життя хворого та його соціального функціонування і, навіпаки, вдало і вчасно призначена АЕП-терапія дозволяє забезпечити відновлення/збереження психічних функцій та соціальну інтеграцію хворих.

Отже, зважаючи на вищесказане, неможливо переоцінити значення АЕП-терапії для епілептіології. Але, з іншого боку, звертає на себе увагу велика кількість АЕП, що зазвичай свідчить про недостатню ефективність та/або наявність інших вад чи недоліків у певній фармакологічній групі. Дійсно, частка хворих, у яких не вдається досягнути задовільного результату за допомогою АЕП, зараз, як і 10 років тому, коливається близько відмітки у 30 відсотків [1, 2]. Зрозуміло, що ці цифри значно відрізняються у різних вікових та етнічних популяціях і, найголовніше, залежать від медичних аспектів — фаховості призначення АЕП, переліку доступних АЕП, їхньої якості, культурних аспектів взаємодії хворого та лікаря або комплаєнсу. Крім того, треба наголосити, що показник у 30 % є «скоригованим», тобто він враховує «дійсну» фармакорезистентність серед хворих, які отримували адекватні АЕП, в адекватному дозуванні. Частка хворих, які отримують АЕП-терапію і не досягають ремісії — значно більша.

Дослідження структури призначення АЕП у Харкові та Харківській області на великому статистичному матеріалі, її зіставлення зі світовими тенденціями та результатами лікування, на нашу думку, дозволить виявити та скоригувати недоліки у наданні епілептіологічної допомоги дитячому населенню та становить мету цієї роботи.

Дослідження було проведено за допомогою анкетування дитячих неврологів міста та області. Анкету для лікарів, що було розроблено на початку дослідження, заповнює лікар, який спостерігає хворого. Анкета є у варіанті веб-ресурса, який може бути заповнений он-лайн, та у паперовому вигляді. З метою дотримання законодавства щодо персональних даних, прізвище, ім'я та по батькові перетворюють на деперсоналізований ідентифікатор, що запобігає ідентифікації особи та дублюванню записів.

Анкета містить великий перелік питань, які можуть мати значення під час аналізу питань етіології, патогенезу, реабілітації та терапії епілепсій. Великий блок питань присвячено медикаментозній терапії. Цей блок містить інформацію щодо назви АЕП, їх дозування та причин відміни, і повинен оновлюватися щоразу після відвідування лікаря, у разі виникнення змін. Незважаючи на певні технічні і організаційні складнощі стосовно підтримання актуальності та бажаної деталізації інформації, зібрана інформація дозволяє оцінювати структуру призначень АЕП та результативність лікування.

За період з січня 2016 до лютого 2017 було накопичено та оброблено 853 анкети та зроблено 1023 записи у електронний реєстр.

За віком діти, інформацію про яких було внесено до реєстру, склали групу віком від 1-го місяця до 16 років, середній вік — $6,3 \pm 4,2$ роки. Розподіл за статтю — 517 хлопчиків (60,6 %) та 336 дівчат (39,4 %).

Вивчення публікацій на оголошену тему виявило дослідження, де проведені аналіз та зіставлення структури призначень АЕП у різних типах клінік — “Educational” та “Governmental” [3]. Хоча нам важко оцінити відмінності між цими клініками в Йорданії, але, ймовірно, цей аналіз стосується ролі спеціалізованих центрів у лікуванні епілепсії. Це питання нам також здалося важливим, тому додатково нами був проведений аналіз медичних записів відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ІНПН НАМН України (ВДПН). Було відібрано 100 хворих, які перебували/спостерігалися у відділенні у відповідний створенню реєстру період і які не були внесені до реєстру, бо були мешканцями інших областей. До уваги брали АЕП, рекомендовані до прийому під час виписки.

Під час аналізу записів дитячого реєстру епілепсії з самого початку стає зрозумілим необхідність поділу загальної популяції на вікові групи, зважаючи на переважання важкокурабельних та злоякісних форм у ранньому віці та відносно доброякісність епілепсій с дебютом у більш дорослому віці. Для цього хворі були поділені на три вікові групи: 0—4 роки, 4—10 років і 10—18 років.

У таблиці 1 наведено перелік та частоту вживання доступних в Україні АЕП. Можна бачити, що провідні позиції, з незначною різницею, посідають АЕП, які належать до категорії «старих» — вальпроєва кислота та карбамазепін.

Таблиця 1. Перелік та частота вживання доступних в Україні АЕП

| | Кількість записів реєстру та (%) | Дані записів ВДПН | Дослідження [3] n (%) |
|--------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Карбамазепін | 329 (38,6) | 43 | 209 (30,1) |
| Вальпроєва кислота | 340 (39,9) | 36 | 329 (47,4) |
| Бензобітал | 28 (3,3) | 2 | — |
| Фенобарбітал | 8 (0,9) | 0 | 50 (7,2) |
| Фенітоїн | 0 | 0 | 1 (0,1) [◇] |
| Етосуксимід | 4 (0,5) | 2 | — |
| Ламотриджин | 88 (10,3) | 12 | 17 (2,4) [◇] |
| Клоназепам | 26 (2,0) | 4 | 18 (2,6) |
| Топірамат | 110 (12,9) | 17 | 29 (4,2) |
| Леветирацетам | 67 (7,9) | 19 | 30 (4,3) |
| Оскарбамазепін | 3 (0,4) | 3 | 5 (0,7) [◇] |
| Габапентін | 0 | 0 | 1 (0,1) [◇] |
| Прегабалин | 1 (0,1) | 1 | — |
| Усього призначень | 1004 | 139 | 689* |
| Усього хворих | 853 | 100 | 696* |

Примітки. * — До таблиці не внесено вігабатрін та вітамін В₆;
[◇] — призначали лише в комбінації з основним АЕП

Звертає на себе увагу досить низький рівень використання АЕП першої генерації (барбітуратів та фенітоїну), що можна розцінювати як позитивну тенденцію, зважаючи на несприятливий профіль дії барбітуратів на когнітивні функції та високий ризик токсичних ефектів фенітоїну.

Під час порівняння отриманих показників з результатами аналогічних досліджень з інших країн можна

бачити, що, як і в нашому дослідженні, перше місце за кількістю призначень займає вальпроєва кислота [3]. При цьому співвідношення частоти призначень інших АЕП у різних країнах мають значні розходження. Наприклад, дослідження [4], що ґрунтується на аналізі даних Дослідницької бази даних загальної практики Великої Британії (UK General Practice Research Database) за період 1993—2005 рр., виявило, що друге за частотою призначень місце посів ламотриджин (19,9 %). Більшість інших публікацій [5], що ґрунтуються на даних з інших країн, віддають друге місце карбамазепіну. Цікаво, що у Південній Кореї вальпроати поступилися першим місцем більш сучасному аналогу карбамазепіну — окскарбазепіну [6], а в Україні, зокрема в Харківській області, його призначення є досить обмеженим.

Згадана вище публікація [3] та інші джерела [5, 7] вказують на тенденцію до збільшення частки призначень АЕП нових генерацій і розцінюють цю тенденцію як позитивну, незважаючи на те, що доказова база для остаточного підтвердження їх переваги над старими або один перед одним вважається недостатньою. Наші дані також свідчать про зростання частки нових АЕП, яке можна побачити при перерахунку частки АЕП з урахуванням дат дебюту епілепсії, тобто частот їх призначень в різних вікових групах. Найбільше зростання частки призначень в Харківській області за останні 2—3 роки продемонстрував леветирацетам.

З таблиці 1 можна бачити, що структура призначень спеціалізованого центру та дані з загальної популяції дещо відрізняються, але ці відмінності можна вважати прийнятними та зрозумілими. У загальній популяції вальпроати мають перевагу як засіб з більш широким спектром дії ніж карбамазепін. Ламотриджин та топірамаат — менш «популярні», бо потребують тривалої титрації. Про інші АЕП лікарі або менш поінформовані, як наприклад, про окскарбазепін, або менш впевнені щодо обґрунтованості призначення високовартісного/нового засобу, наприклад, леветирацетаму. Є засоби з вузьким спектром дії, які до того ж не зареєстровані в Україні (етосуксимід), тому зазвичай їх призначають лише в складних випадках і лише в епілептологічних центрах.

Як вже було згадано, найбільш критичним показником якості лікування епілепсій є частка фармакорезистентних випадків. Оскільки вірогідне визначення дійсної фармакорезистентності є досить складним, містить нестандартизований елемент або елемент суб'єктивності (у частині адекватності вибору АЕП першої та другої лінії при малопоширених варіантах нападів або епілептичних синдромах), тому потребує для свого визначення дуже доброї фахової підготовки оператора реєстру і безпосереднє, «механічне», внесення цього розділу до реєстру є некоректним. Однак реєстр без особливих зусиль дозволяє визначити сумарну фармакорезистентність (тобто псевдо-, відносну та дійсну фармакорезистентність).

Для оцінення загальної фармакорезистентності було обрано 3 набори формальних критеріїв:

1. Два чи більше АЕП, які приймає (на час внесення до реєстру) хворий, тривалість захворювання більше 1-го року та відсутність ремісії.

2. Два чи більше АЕП, які приймає (на час внесення до реєстру) хворий, тривалість захворювання більше 2-х років та відсутність ремісії.

3. Будь-яка кількість АЕП, відсутність ремісії та тривалість захворювання більше двох років.

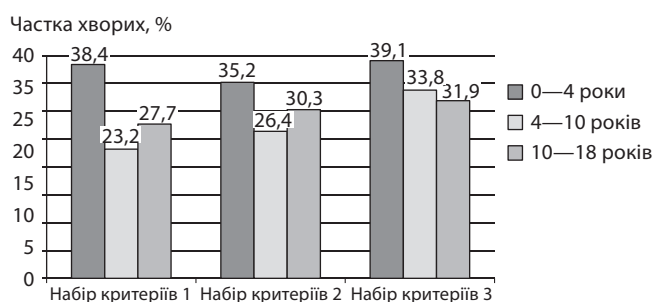


Рис. 1. Частка резистентних хворих у вікових групах за даними реєстру

Аналізуючи наведені дані (рис. 1), можна зробити кілька висновків. Отримані значення дійсно є близькими до загальноприйнятих 30 % фармакорезистентності. Набір критеріїв № 3 для оцінення загальної фармакорезистентності в популяції, можливо, викривляє віковий розподіл цього показника, тому що відсутнє вікове «провалля» для групи дітей 4—10 років, а в групі 10—18 років, де теоретично має спостерігатися кумулятивний ефект, отримано мінімальний показник (31,9 %). З іншого боку, нами не було знайдено публікацій з аналізом вікового розподілу показників фармакорезистентності, і наше припущення щодо кореляції захворюваності на епілепсію з фармакорезистентністю може бути хибним.

Критерії № 1 і № 2 дають подібні один до одного результати і мають очікуване провалля для групи дітей 4—10 років, але цифри, які менше ніж 30 %, визивають недовіру, тому що практичний досвід свідчить про значну частку хворих, чия «фармакорезистентність» пов'язана з неадекватною терапією і, як вже згадувалося вище, ми очікували показники значно більші за 30 %. Крім того, ці критерії не відрізняють тих хворих, які не мають повної ремісії нападів, але вони не вважаються фармакорезистентними, бо АЕП «діють», зменшуючи кількість нападів до прийнятного рівня. Ця категорія хворих мала б завищені отримані показники.

На нашу думку, єдиним правдоподібним поясненням цього факту може бути поганий комплаєнс. Тобто, хворі/батьки, які не задоволені результатами лікування, не надають дозволу на внесення до реєстру їхніх даних, не звертаються до лікаря за місцем проживання, або надають викривлену (неправдиву, чи неповну) інформацію щодо перебігу хвороби.

Під час аналізу цих показників фармакорезистентності хворих, які спостерігаються у ВДПН (рис. 2), звертає на себе увагу мала розбіжність показників, як за віковими групами, так і при різних критеріях обчислення показників. Також цікавим є близькість показників до маркерної точки 30 %, незважаючи на малу репрезентативність (100 хворих) і диспропорцію вибірки. Диспропорція вибірки зумовлена тим, що у ВДПН здебільшого спостерігаються пацієнти двох категорій: хворі, серед яких багато таких, що мають дійсну фармакорезистентність, та їх приїзд з інших регіонів зумовлений важкістю хвороби (категорія А), та хворі, яким після дебюту хвороби не вдалося контролювати напади з причини неадекватності терапії (категорія Б) і вони не мають фармакорезистентності, хоч і відповідають вищенаведеним формальним критеріям фармакорезистентності.

Додатковий аналіз структури пацієнтів ВДПН виявив, що у групі 0—4 роки (17 дітей) категорія А складала 41,2 %, категорія Б — 17,6 %; у групі 4—10 років

(51 дитина) категорія А складала 23,5 %, категорія Б — 35,3 %; у групі 10—18 років (32 дитини) категорія А складала 31,3 %, категорія Б — 37,5 %.

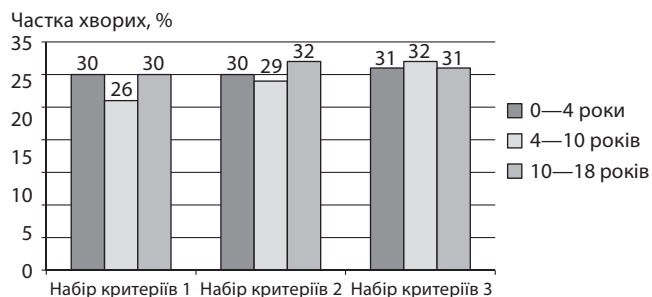


Рис. 2. Частка резистентності серед хворих, які спостерігаються у ВДПН

З урахуванням подібної структури вибірок складається враження, що дійсна фармакорезистентність в Україні у дитячій популяції значно менша ніж 30 %. До речі, є публікації [8, 9], де стверджується, що фармакорезистентність у дітей становить близько 20 %.

Отже, незважаючи на певні складнощі і викривлення під час внесення та аналізу даних реєстру, вони, найімовірніше, добре корелюють з дійсним станом речей. Зіставлення частки фармакорезистентних випадків, що спостерігаються у спеціалізованому центрі, з поширеністю фармакорезистентності при спостереженні у первинній ланці наводить на думку про можливість зменшення кількості незадовільних результатів лікування, щонайменше на 10—15 %, при швидкому направленні дітей з дебютом епілепсії у спеціалізовані заклади.

Список літератури

1. Kwan P., Schachter S. C., Brodie M. J. Drug-resistant epilepsy // *N Engl J Med.* 2011; 365 (10): 919.
2. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies / Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., [et al.] // *Epilepsia.* 2010; 51(6): 1069.
3. Patterns of antiepileptic drugs use in epileptic pediatric patients in Jordan / Albsoul-Younes A., Gharaibeh L., Murtaja A. A., [et al.] // *Neurosciences.* 2016; 21 (3): 264.

4. Prioritizing children's medicines for research: a pharmaco-epidemiological study of antiepileptic drugs / [Ackers R., Murray M. L., Besag F. M., Wong I. C.] // *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Jun; 63 (6): 689—97.

5. Antiepileptic drug use in seven electronic health record databases in Europe: a methodologic comparison / de Groot M. C., Schuerch M., de Vries F., [et al.] // *Epilepsia.* 2014 May; 55(5): 666—73.

6. Trends in Antiepileptic Drug Prescriptions for Childhood Epilepsy at a Tertiary Children's Hospital in Korea, 2001—2012 / Cho Y. S., Ah Y. M., Jung A. H. [et al.] // *Pediatr Drugs.* 2015; 17: 487.

7. Quach M. M., Mazin A., Riviello J. J., Jr. Newer anticonvulsant medications in pediatric neurology. // *Curr Treat Options Neurol.* 2010; 12: 518—528.

8. Wirrell E. C. Predicting pharmacoresistance in pediatric epilepsy // *Epilepsia.* 2013 May; 54 Suppl 2: 19—22.

9. Sillanpaa M., Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study // *Brain.* 2006; 129: 617—624.

Надійшла до редакції 22.07.2017 р.

ДУБЕНКО Андрій Євгенійович, доктор медичних наук, професор, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: adneuro1801@gmail.com

ТАНЦУРА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, керівник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: _tantsura@ukr.net

ШАТІЛЛО Андрій Валерійович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу дитячої психоневрології та пароксизмальних станів ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: shatilo@ukr.net

DUBENKO Andrii, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Department of Vessels Pathology of Brain of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: adneuro1801@gmail.com

TANTSURA Liudmyla, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: _tantsura@ukr.net

SHATILLO Andrii, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: shatilo@ukr.net