



*А.Є. Дубенко, С.О. Сазонов, Ю.А. Бабкіна,
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
Національної академії медичних наук України», м. Харків;
В.І. Смоланка, М.М. Орос, В.В. Грабар,
Ужгородський національний університет, м. Ужгород*

Застосування протиепілептичних препаратів для лікування епілепсії в Україні за даними електронного реєстру

В Україні 2014 р. прийнято Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при епілепсії [1]. Попри це, проблема уніфікації антиепілептичної фармакотерапії залишається актуальною, і, звісно, це не може не позначатись на ефективності лікування епілепсії, її поширеності серед населення України, якості та тривалості життя таких хворих, а також на прямих та опосередкованих фінансових втратах.

2015 р. вперше в нашій державі розроблено та запроваджено в Харківській і Закарпатській областях електронний реєстр хворих на епілепсію [2]. У такий спосіб було створено та захищено електронну програму та Інтернет-сайт, на яких в уніфікованій формі відбувається збір, накопичення та обробка даних щодо пацієнтів з епілепсією. Дані надходять із медичної документації хворих на епілепсію, що спочатку заповнюють на папері, а потім заносять на сайт, або відразу — на сайті в електронному вигляді. Така інформація, відповідно до виконання Закону України «Про захист персональних даних», зберігає анонімність шляхом реєстрації лише ініціалів і дати народження пацієнтів, що дає змогу уникнути дублювання відомостей, адже нерідко до опрацювання потрапляє медична документація одного й того самого хворого, але з різних установ.

Слід зауважити, що в базі даних повне ім'я, прізвище та ім'я по батькові згаданої особи не зазначають, чим зберігають її конфіденційність. Більш детально з методологією створення згаданого реєстру можна ознайомитися з наших попередніх публікацій [3, 4]. Реєстр епілепсії вміщує дані щодо соціодемографічного стану хворого, його медико-соціального статусу, клінічних

особливостей захворювання (повний клінічний діагноз, психіатричний діагноз пацієнта), форми епілепсії, чинників хвороби (у разі симптоматичної форми епілепсії), сукупності типів наявних нападів, загальної частоти виникнення приступів.

Також обов'язково фіксують відомості стосовно інструментальних досліджень (електроенцефалографії та нейровізуалізаційних методів дослідження (комп'ютерна або магнітно-резонансна томограма головного мозку) та особливостей лікування епілепсії: фармакотерапії протиепілептичними препаратами (ПЕП) — як поточної, так і в минулому — із зазначенням середніх добових дозувань медикаментозних засобів. Щодо раніше застосовуваних препаратів, то вказують причину їхньої відміни: погана переносимість або неефективність. Проте таких даних, на жаль, у первинній медичній документації доволі часто бракує. Крім того, заносять відомості стосовно хірургічного лікування епілепсії у хворого, якщо таке практикували. Отже, є змога отримати набагато більш детальну картину захворювання, лікування та життя пацієнта.

Зокрема, в анонімній деперсоніфікованій реєстрації хворих на епілепсію дорослого та дитячого віку були задіяні фахівці неврологічної та психіатричної служб медичної допомоги, а також академічні установи Харківської та Закарпатської областей. До створення реєстру також долучалися співробітники Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (Харків) і Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» (Ужгород) у рамках виконання наукової роботи.

Керівництво та фахівці вищезгаданих організацій звернулися до Головного управління охорони здоров'я Харківської обласної держадміністрації та до Департаменту охорони здоров'я Закарпатської обласної державної адміністрації, де їм було надано всебічну підтримку. На ініціативу надати дані для укладання реєстру відгукнулася більшість медичних закладів обох областей. Реєстрація всіх хворих на епілепсію в зазначених регіонах дасть змогу запропонувати здійснення цього проекту на державному рівні.

Так, наприкінці 2017 року серед хворих дорослого віку було досліджено 1 142 пацієнти в Харківській і 743 пацієнти в Закарпатській областях. Особливістю цього реєстру є набагато більш детальний аналіз кожного клінічного випадку, ніж в офіційній статистиці Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ). За допомогою відомостей реєстру з'явилася можливість враховувати такі показники, як повний уточнений діагноз; час початку захворювання; типи та частоту епілептичних нападів; форму епілепсії; результати нейровізуалізації, ЕЕГ, отримуваної протиепілептичної терапії; наявність психіатричного діагнозу, диспансерного обліку тощо.

Одним із найважливіших показників, від якого залежить призначення протиепілептичної терапії у дорослих пацієнтів, є типи нападів, які наявні у хворого. До реєстру заносять найбільш поширені типи приступів, що узагальнено фіксують відповідно до класифікації епілептичних нападів Всесвітньої протиепілептичної ліги (ILAE, 1981): парціальні, парціальні із вторинною генералізацією, первинно-генералізовані судомні напади, міоклонічні напади та абсанси [5]. Передбачено також можливість протоколювання декількох типів нападів в одного хворого, що наближує статистико-епідеміологічні дані до фактичних. У подальшому заплановано здійснювати реєстрацію з урахуванням нової класифікації ILAE, яку запропоновано 2017 року [5].

Як на Закарпатті, так і на Харківщині було встановлено, що серед нападів превалюють первинно-генералізовані – 35,2 та 45,5 % відповідно (за кількістю хворих), на другому місці – парціальні приступи із вторинною генералізацією – 32,3 та 21,8 % відповідно, а на третьому – парціальні напади – 27,7 і 16,8 % відповідно (рис. 1).

Цей розподіл, як бачимо, жодним чином не суперечить світовій статистиці [6–8]. Абсанси та міоклонічні напади, як і очікувалось, на Закарпатті зустрічаються рідко, натомість у Харківському регіоні становлять 12,4 %, що є його головною відмінною ознакою за спектром типів нападів. Зважаючи на збалансований характер досліджуваної популяції (приблизно рівні частки хворих від неврологічної та психіатричної служб), можна вважати, що цей показник не є артефактом дослідження, а лише відображає локальну особливість Харківського регіону, що треба обов'язково враховувати під час аналізу спектра призначень ПЕП. Однак не можна виключати і гіпердіагностику абсансів, що також може призводити до неадекватності лікування.

Варто зазначити, що наразі простежується нерівномірність повноти низки даних у первинній документації. Так, щодо кількості хворих з установленою або

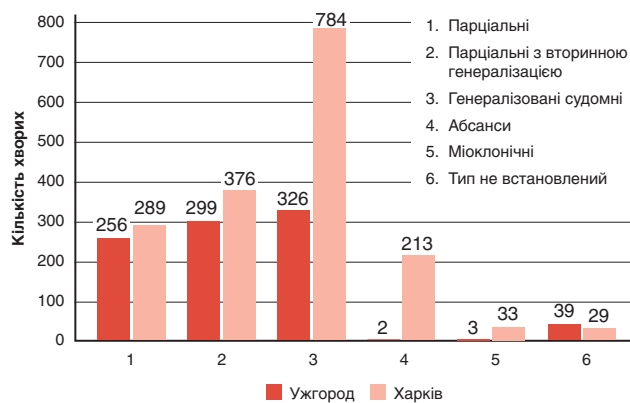


Рисунок 1. Спектр типів епілептичних нападів серед хворих на Закарпатті та Харківщині

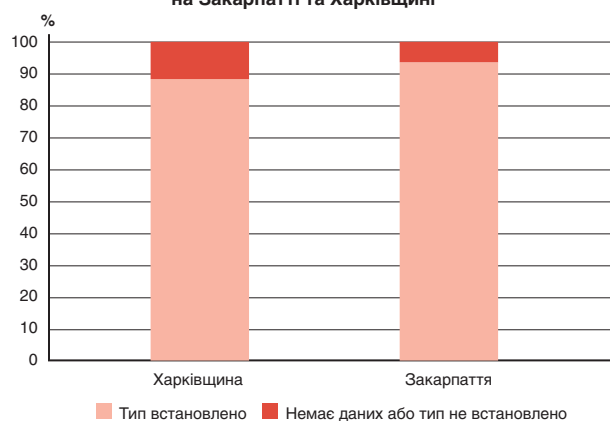


Рисунок 2. Розподіл часток популяції хворих з установленою та невстановленою формами епілепсії в досліджуваних регіонах за даними реєстру

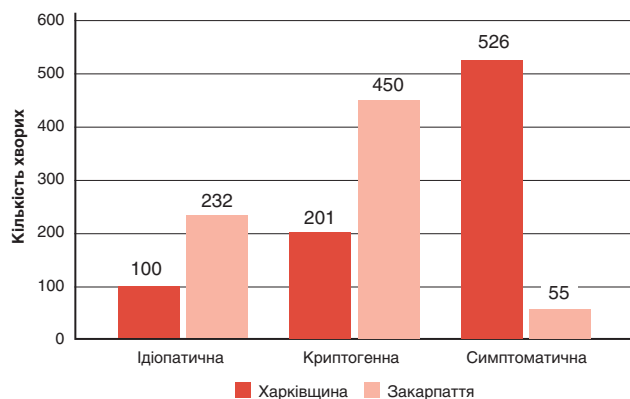


Рисунок 3. Форми епілепсії в досліджуваних регіонах за даними реєстру

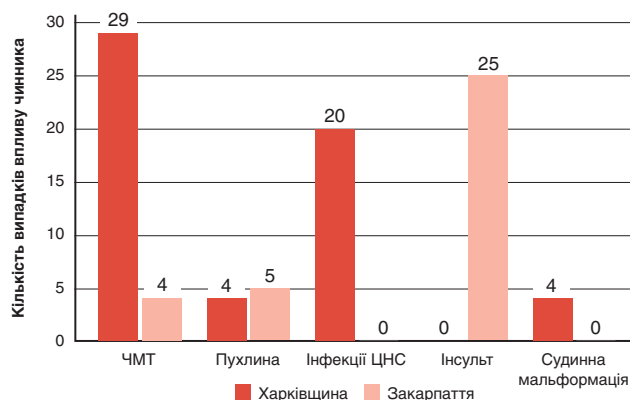


Рисунок 4. Розподіл кількості чинників симптоматичної форми епілепсії в досліджуваних регіонах

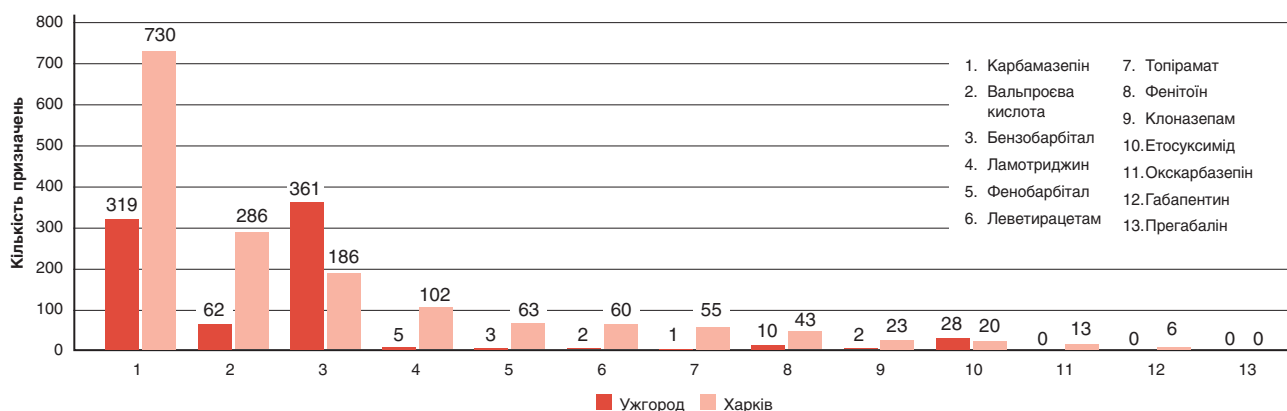


Рисунок 5. Частота призначень ПЕП у досліджуваних регіонах (поточне лікування)

невстановленою формами епілепсії, то в Харківському регіоні значно більше пацієнтів із невстановленою (27,6 %), на відміну від Закарпаття (0,8 %) (рис. 2). Це свідчить про якість курації, адже сучасна класифікація форм епілепсії дає змогу встановити її у більшості випадків, навіть у скрутних вітчизняних умовах надання спеціалізованої медичної допомоги.

Маємо також значні відмінності щодо спектра встановлених у хворих форм епілепсії в досліджуваних регіонах (рис. 3). Так, у Харківському регіоні превалює симптоматична форма епілепсії, далі – криптогенна, на останній позиції – ідіопатична. У Закарпатті домінує криптогенна форма епілепсії, далі – ідіопатична, а потім – симптоматична.

Серед усіх форм епілепсії привертає увагу саме спектр чинників симптоматичної форми. Електронна система реєстру надає можливість реєструвати декілька факторів симптоматичної епілепсії в одного хворого, що уможливує охоплення всього етіологічного діапазону. Але, як бачимо, декілька чинників в одного пацієнта зазначено лише в Харківському регіоні, що, звісно, не може достеменно відображати реальний стан. Щодо спектра чинників симптоматичної епілепсії, то на Харківщині превалює черепно-мозкова травма (ЧМТ), далі за частотою йдуть інфекції центральної нервової системи (ЦНС), зі значним відривом менше зустрічаються судинні мальформації та пухлини, а на останній позиції – частота інсультів (рис. 4).

У Закарпатському регіоні, навпаки, значною мірою домінують інсульти як чинник симптоматичної епілепсії,

а інші фактори зустрічаються рідше (пухлини та ЧМТ). Зокрема, судинні мальформації та інфекції ЦНС виявлялися лише в поодиноких випадках. Найбільші відмінності щодо окремих чинників симптоматичної епілепсії можна виокремити саме в частоті ЧМТ, інфекцій ЦНС (значно більше на Харківщині) та інсультів (переважають на Закарпатті).

Крім того, суттєві відмінності у досліджуваних регіонах спостерігали щодо спектра призначень медикаментозних засобів (рис. 5). Так, у Харківському регіоні превалюють призначення карбамазепіну (46 %), далі препарати вальпроєвої кислоти (18 %), потім – бензобарбітал (12 %), а на Закарпатті домінують призначення бензобарбіталу (46 %) та карбамазепіну (40 %), при цьому із деякою перевагою вбік бензобарбіталу. Призначення інших препаратів, зокрема вальпроєвої кислоти (8 %), дуже відстає в Закарпатському регіоні. На цій території призначення ламотриджину, топірамату, леветирацетаму, окскарбазепіну, габапентину та прегабаліну в сумарній кількості становить 1,6 %, тоді як у Харківському регіоні – 14,9 %, здебільшого завдяки призначенню ламотриджину, топірамату та леветирацетаму.

Отже, на підставі цих даних можна зробити висновок, що значна частка хворих на епілепсію, враховуючи спектр нападів, недостатньо диференційовано лікується карбамазепіном (за нашою оцінкою частота його призначень має бути не більш ніж 5 %).

З огляду на спектр типів нападів і сучасні рекомендації можна також стверджувати, що частка призначень ламотриджину, леветирацетаму, окскарбазепіну, габапентину та прегабаліну в досліджуваних регіонах є теж недостатньою. Так, за даними реєстру, порівнюючи спектр призначень ПЕП із бюджетом продажу різних найменувань протиепілептичних засобів, маємо превалювання препаратів карбамазепіну (рис. 6). Друге місце обґрунтовано посідають препарати вальпроєвої кислоти, доволі оптимістично виглядає позиція леветирацетаму та ламотриджину. Хоча стан призначень і відповідно прийом інших «нових» ПЕП слід визначити як незадовільно малий.

До речі, кількість проданих в Україні препаратів також є показовою щодо визначення необґрунтованого і недиференційованого призначення карбамазепіну хворим на епілепсію (рис. 7). Відповідно до даних реєстру, на жаль, можна стверджувати, що досить часто

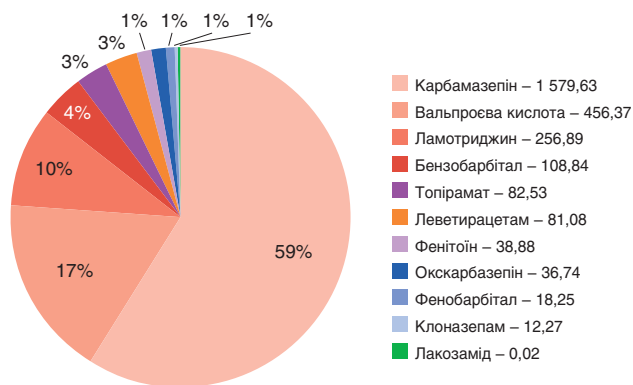


Рисунок 6. Спектр призначень ПЕП в Україні, 2017 р. (MS%, упаковки)

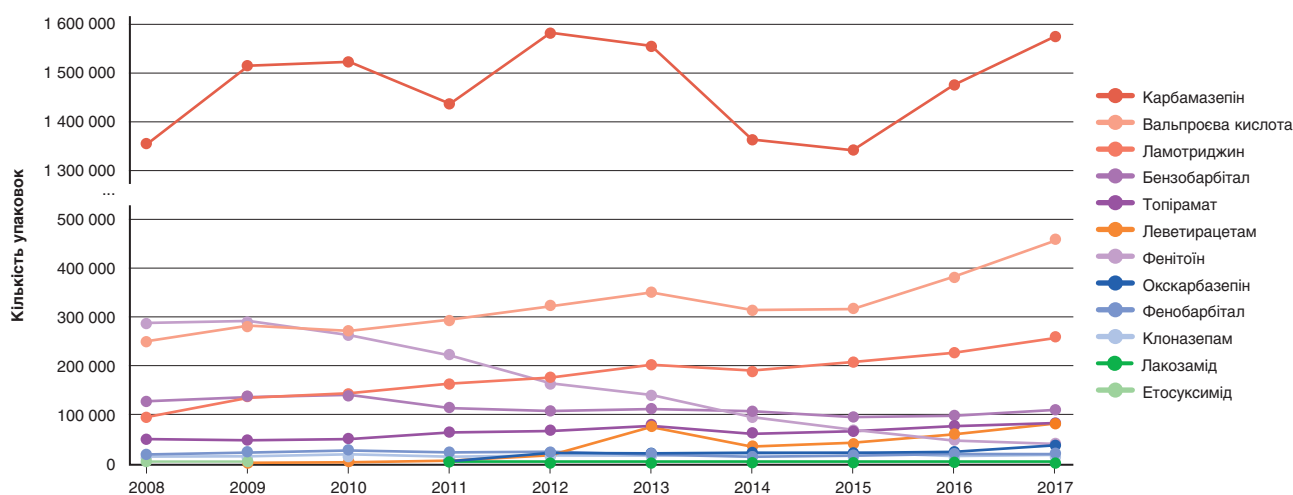


Рисунок 7. Динаміка продажу протиепілептичних препаратів в Україні (INN, 2017)

протиепілептичні препарати (навіть добре відомі лікарям) застосовували переважно в неадекватних дозах (як правило, нижче за терапевтичні). При вивченні дозування ПЕП, якими послуговувалися на момент збору інформації для електронного реєстру, сумарно по обох областях вірогідної різниці не помічено, до того ж частота призначення дуже низьких доз ПЕП теж була схожою.

Аналізуючи застосування ПЕП у дорослих хворих на епілепсію в сумарній кількості по двох досліджуваних областях, найбільш затребуваним препаратом для лікування згаданої патології став карбамазепін, його використання навіть зросло у відсотковому співвідношенні (таблиця). Раніше карбамазепін був менш запитуваний через послуговування ще більш «старими» ПЕП.

Зокрема, на момент збору даних у Закарпатському регіоні відсоток застосування фенобарбіталу є також дуже високим, а на Харківщині в минулому спостерігали вкрай високий відсоток фенобарбіталу, незважаючи

на позитивну тенденцію до його зниження. Досі 21 % хворих цього регіону отримують саме фенобарбітал, а в Закарпатській області цей відсоток ще вищий. Окрім того, зазначено суттєве зростання використання вальпроєвої кислоти, особливо в Харківській області, що підтверджує як її універсальність, так і високу ефективність для лікування епілепсії. При цьому слід наголосити, що відсоток хворих, які приймають препарати вальпроєвої кислоти залишається відносно невисоким, порівняно з даними інших країн [6–8]. Було також зафіксовано вкрай низький відсоток використання фенітоїну з подальшою тенденцією до його зниження, що, ймовірно, пов'язано з браком промоції молекули та низькою якістю єдиного наразі генеричного препарату, що є на фармацевтичному ринку України. Також відмічено дуже низький відсоток прийому «нових» ПЕП, хоча сумарна кількість їхнього використання збільшилася майже вдвічі. Але ця цифра залишається ще вкрай

Таблиця. Застосування ПЕП при епілепсії в Закарпатському та Харківському регіонах

Назва препарату	Дозування	Частота призначень
Фенобарбітал з бензобарбіталом	25–600 мг на добу	20 % (нижче 100 мг на добу)
Фенітоїн	25–600 мг на добу	30 % (нижче 200 мг на добу)
Карбамазепін	25–2000 мг на добу	13 % (менш ніж 400 мг на добу)
Вальпроати	125–3000 мг на добу	8 % (менш ніж 500 мг на добу)
Ламотриджин	12,5–400 мг на добу	43 % (менш ніж 100 мг на добу)
Топірамат	12,5–300 мг на добу	17 % (менш ніж 100 на добу)
Клоназепам	0,5–4 мг на добу	8 % (менше ніж 1 мг на добу)
Габапентин	200–1200 мг на добу	22,5 % (менш ніж 600 мг на добу)
Прегабалін	не оцінювали через вкрай малу кількість спостережень	
Леветирацетам	250–3000 мг на добу	5 % (менш ніж 1000 мг на добу)
Оскарбазепін	300–1800 мг на добу	2,4 % (менш ніж 600 мг на добу)

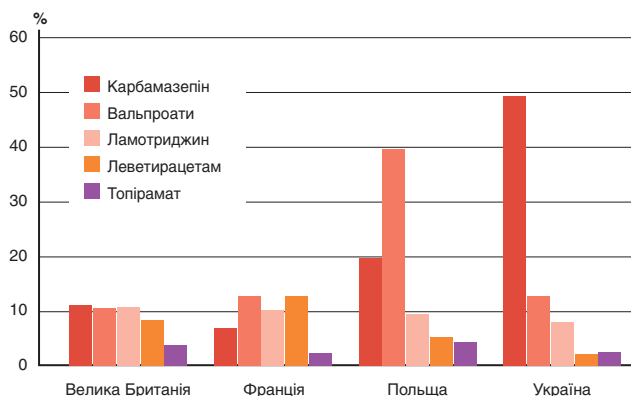


Рисунок 8. Частка молекул, які використовують при лікуванні епілепсії в інших країнах Європи (за даними Morion data YTD, 2016)

малою, що може вказувати на низьку поінформованість фахівців щодо можливості їх застосування як при початковій терапії, так і в разі неефективності стартової монотерапії. Найбільший показник призначень продемонстрував ламотриджин, пори те, що саме цей ПЕП дуже часто використовували в дозах, які нижчі за терапевтичні. За даними реєстру, слід також зауважити на зростанні кількості проданого леветирацетаму, яке свідчить про початкову тенденцію до значного збільшення прийому цього вкрай ефективного та безпечного ПЕП.

Отже, на підставі даних пілотного проекту в Харківській та Закарпатській областях зі створення реєстру хворих на епілепсію продемонстровано, що терапія згаданого захворювання здійснюється широким спектром ПЕП, але, на жаль, зберігається тенденція до послуговування протиепілептичними засобами старої генерації, що, своєю чергою, може призводити до погіршення комплаєнсу. Незважаючи на позитивну динаміку щодо прийому більш сучасних препаратів, проте їхнє застосування залишається вкрай недостатнім (навіть вальпроати у Закарпатській області використовують неогрунтовано мало).

Порівнюючи з іншими країнами Європи, в Україні ще більш показовим стає неадекватно часте призначення карбамазепіну (рис. 8). Натомість у країнах західної Європи при лікуванні епілепсії велику увагу приділяють саме сучасним препаратам з особливим, відмінним від інших ПЕП, механізмом дії (наприклад, леветирацетам, лакосамід та ін.), які мають широкий терапевтичний ефект. Варто також зазначити збільшення кількості призначень леветирацетаму в провідних країнах Європи (Велика Британія, Франція), оскільки вказаний препарат є сучасним протиепілептичним засобом із вираженим протисудомним ефектом, який забезпечує такі механізми, як: стимуляцію натрієвих

каналів, активацію низьковольтажних кальцієвих каналів (Т-типу) і безпосередній вплив на γ -аміномасляну кислоту (ГАМК).

Леветирацетам має також сприятливий фармакокінетичний профіль: відсутність печінкового метаболізму, не взаємодіє з іншими протиепілептичними засобами; пригнічує спалахи епілептиформної активності, не чинить вплив на нормальну нейрональну збудливість і не змінює нормальну нейротрансмісію; його біодоступність сягає 95 %, причому зв'язування з білками плазми крові становить до 10 %.

Очікуємо, що за допомогою створеного реєстру подальше вивчення даних, спрямоване на дослідження відповідності терапії тими чи іншими ПЕП, типу нападів і форм епілепсії, аналізу ефективності протиепілептичних засобів та їхнього дозування, проведення фармакоекономічних випробувань, сприятиме як підвищенню ефективності лікування хворих на епілепсію, так і оптимізації надання їм належної медичної допомоги.

Література

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.04.2014 № 276.
2. А. с. Комп'ютерна програма електронний реєстр «Реєстраційна карта пацієнта з епілептичними нападами» / А.С. Дубенко. — № 69866 ; опубл. 28.04.2017.
3. Дубенко А.С. Аналіз застосування протиепілептичних препаратів для лікування епілепсії в Харківській області за даними електронного реєстру / А.С. Дубенко, С.О. Сазонов, Ю.А. Бабкіна, О.Є. Кутіков // НейроNEWS. — 2017. — № 6 (90). — С. 19–22.
4. Дубенко А.С. Методологія створення реєстру хворих на епілепсію з метою оптимізації статистичних даних / А.С. Дубенко, Л.М. Танцура, О.В. Сергієнко, Ю.А. Бабкіна, С.О. Сазонов // Український вісник психоневрології. — 2016. — Т. 24, вип. 2 (87). — С. 16–19.
5. Мар'єнко Л.Б. Нові класифікації епілепсії та епілептичних нападів: шляхи впровадження в Україні / Л.Б. Мар'єнко Т.А. Літовченко, А.С. Дубенко // НейроNEWS. — 2018. — № 1 (94), С. 14–18.
6. Tiamkao, S. Incidences and outcomes of status epilepticus: A 9-year longitudinal national study / S. Tiamkao, S. Pranboon, K. Thepsuthammarat, K. Sawanyawisuth // Epilepsy Behav. — 2015. — № 49. — P. 135–137.
7. Lee, S.Y. Prevalence of treated epilepsy in Korea based on national health insurance data: Korean Epilepsy Society [Text] / S.Y. Lee, K. Y. Jung, Yi S.D. Lee, Y.W. Cho, D.W. Kim, S.S. Hwang, S. Kim // J Korean Med Sci. — 2012. — Mar 27(3). — P. 285–290.
8. Syvertsen, M. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county a population based Study [Text] / M. Syvertsen, K.O. Nakken, A. Edland, G. Hansen, M.K. Hellum, J. Koht // Epilepsia. — 2015. — May 56(5). — P. 699–706.

ⓘ

UA-LEVI-PIM-032018-001