

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ ДЛЯ АНАЛИЗА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Шнайдер Н. А.¹, Бочанова Е. Н.¹, Зырянов С. К.², Дмитренко Д. В.¹, Шаповалова Е. А.¹, Веселова О. Ф.¹, Шилкина О. С.¹, Журавлев Д. А.¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, Красноярск, e-mail: bochanova@list.ru;

² ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва

Проведен анализ регистра эпилепсии и эпилептических синдромов неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга Университетской клиники. Установлено, что в структуре пациентов НЦ основную долю составляют пациенты, страдающие эпилепсией и эпилептическими синдромами. Среди клинических форм эпилепсии доминирует симптоматическая фокальная эпилепсия (G40.2) и эпилептические синдромы с комплексными фокальными приступами. Удельный вес криптогенной (неуточненной по этиологии) эпилепсии составил 1/5 всех наблюдаемых случаев. Нежелательные побочные реакции (НПР) на фоне приема противоэпилептических препаратов (ПЭП) зарегистрированы у каждого четвертого пациента. Агравация приступов как серьезная НПР зарегистрирована у 11,34 % пациентов, имеющих НПР. Частота развития НПР не имеет различий по полу и возрасту. Структура НПР различна для анализируемых ПЭП. В структуре НПР ПЭП преобладают ожирение, гастроэнтопатия и алопеция.

Ключевые слова: эпилепсия, противоэпилептические препараты, нежелательные побочные реакции.

USING THE REGISTER OF PATIENTS WITH EPILEPSY AND EPILEPTIC SYNDROMES FOR THE ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS

Schneider N. A.¹, Bochanova E. N.¹, Zyryanov S. K.², Dmitrenko D. V.¹, Shapovalova E. A.¹, Veselova O. F.¹, Shilkina O. S.¹, Zhuravlev D. A.¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, e-mail: bochanova@list.ru;

²Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

The analysis of the register of epilepsy and epileptic syndromes neurological center epileptology, neurogenetics and brain research at the University Hospital. It was found that among patients of neurological center the majority of patients with epilepsy and epileptic syndromes. Among the clinical forms of epilepsy is dominated by symptomatic focal epilepsy (G40.2) and epileptic syndromes with complex focal attacks. The weight of cryptogenic (with unspecified etiology) epilepsy amounted to 1/5 of all observed cases. Adverse drug reactions were recorded in every fourth patient using antiepileptic drugs. Aggravation of attacks as a serious adverse drug reaction was recorded in 11,34% of patients with adverse drug reactions. The incidence of adverse drug reactions has no differences according to gender and age. The structure of adverse drug reactions is different for the analyzed antiepileptic drugs. In the structure of adverse drug reactions of antiepileptic drugs is dominated by obesity, gastroenteropathy and alopecia.

Keywords: epilepsy, antiepileptic drugs, adverse drug reaction.

На базе неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (далее НЦ УК) с 2010 года ведется Регистр эпилепсии и эпилептических синдромов, включая случаи заболевания среди детей и взрослых.

Регистр пациентов – организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (клинических и др.) в группе

пациентов с определенным заболеванием, состоянием или воздействием [9]. Данные регистра объективно отражают реальную клиническую практику, поскольку лечение пациента определяет его лечащий врач, а не протокол исследования. Преимуществом регистра является сплошное включение пациентов, не зависящее от желания/нежелания исследователя, однотипный набор данных. Данные регистра позволяют изучить не только эффективность, но и безопасность лекарственных препаратов у самого широкого спектра больных [5].

Цель работы

Ретроспективный лонгитудинальный анализ данных регистра эпилепсии и эпилептических синдромов неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники.

Материалы и методы

Проведен анализ данных Регистра за период с 2010 по 2015 г. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета STATISTICA 6.1. Для оценки достоверности различий использовался критерий Хи-квадрат, при числе значений менее пяти учитывалась поправка Йетса. Значимость различий считалась достоверной при $p < 0,05$.

За анализируемый период в НЦ УК состоят на диспансерном учете 2886 человек, из них 1354 – это пациенты, страдающих эпилепсией и эпилептическими синдромами, что составляет 47 % от общего количества пациентов. Дети и подростки (возрастной период – с младенчества от 0 до 17 лет 11 месяцев) составили 26,2 %, средний возраст $9 \pm 5,6$ лет. Взрослые (с 18 лет и старше) – 73,8 %, средний возраст $32,3 \pm 12,6$ года. Количество пациентов женского пола превышало количество пациентов мужского пола (54,2 % и 45,8 % соответственно), но межгрупповые различия не достигали статистической значимости. Основная часть пациентов была представлена жителями г. Красноярска (651 человек, 48 %) и Красноярского края (421 человек, 31,1 %). Среди инокраевых пациентов наибольшее количество составили жители Республики Хакассия (142 человека, 10,5 %), Республики Тыва (49 человек, 3,6 %), Иркутской и Томской областей – 28 (2,1 %) и 21 (1,6 %) человек соответственно. Среди пациентов НЦ УК также выделена группа жителей других (помимо Сибирского Федерального округа) регионов Российской Федерации – от Москвы до Южно-Сахалинска. Четверо пациентов, обратившихся в НЦ УК, были гражданами стран ближнего зарубежья.

Среди пациентов, страдающих эпилепсией, наиболее часто диагностированы следующие клинические формы (по МКБ X пересмотра, 1995): G40.2 – 49,41 %, G40.9 – 22,82 %, G40.3 – 17,87 %. Формы эпилепсии G40.0, G40.8, G40.4, G40.1 и G40.5

диагностированы в 4,14 %, 2,66 %, 2,07 %, 0,66 %, 0,37 % случаев соответственно. Формы эпилепсии G40.6 и G40.7 выявлены не были.

Сопутствующая патология диагностирована у 422 человек, что составляет 31,2 % от общего количества пациентов, страдающих эпилепсией.

В структуре сопутствующих заболеваний наиболее часто диагностированы (по МКБ X пересмотра, 1995) заболевания, относящиеся к VI классу – болезни нервной системы (41,8 %), среди которой преобладали полиневропатии, апноэ во сне и энцефалит после ветряной оспы. Сопутствующие заболевания, относящиеся к классу I – некоторые инфекционные и паразитарные болезни, диагностированные у 130 пациентов (18,5 %) были представлены МКБ, относящимися к «другим вирусным болезням», таким как инфекции, вызванные вирусом герпеса (*herpes simplex*), цитомегаловирусная болезнь, инфекционный мононуклеоз. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс) выявлены у 63 пациентов (9 %), врожденные аномалии, пороки развития и хромосомные нарушения (XVII класс) – у 57 пациентов (8,1 %), психические расстройства и расстройства поведения (VI класс) – у 43 пациентов (6,1 %).

Одной из основных проблем, связанных с применением противоэпилептических препаратов (ПЭП), являются ухудшение состояния пациента вследствие проявления их НПР.

Термин «неблагоприятная реакция» означает любую непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологической функции [1]. Анализ ряда исследований, проведенных в 1989–2003 гг., показал, что нежелательные лекарственные реакции с летальным исходом возникали примерно у 0,32 % больных [6]. В ряде небольших исследований показано, что такие НПР, как например сексуальные расстройства, прибавка в весе, головная боль, тошнота и кожные высыпания, чаще сопряжены с плохой приверженностью терапии [2]. Они могут снижать качество жизни пациента, а иногда и вызывать серьезные социальные (например, распад семьи) и новые медицинские (депрессию, нервную анорексию и др.) проблемы и соответственно приводить к дополнительным финансовым затратам, связанным с неэффективностью лечения, развитием осложнений и необходимостью назначения других ЛС или методов терапии как для лечения основного заболевания, так и коррекции побочных реакций ЛС.

В эпилептологии Красноярского края вопросам безопасности терапии ПЭП уделяется большое внимание [3,7,8]. По данным проведенного ранее исследования, частота встречаемости НПР у пациентов, страдающих эпилепсией в г. Красноярске и Красноярском крае составила 33 %. В том числе выявлена структура НПР при применении препаратов

вальпроевой кислоты: со стороны желудочно-кишечного тракта – 59,5 %, центральной нервной системы – 40,5 %, эндокринной системы – 26,2 %, кожи и ее придатков – 20,2 %, крови – 6 %, костно-мышечной системы – 4,8 % [8]. Анализ базы данных пациентов клиники неврологии – эпилептологии Университетской клиники КрасГМУ за 2010–2014 гг. показал, что из 1169 пациентов с эпилепсией, обратившихся в клинику за этот период, НПР, вызванные приемом ПЭП, зарегистрированы у 291 пациента, что составляет 25 %. У детей НПР зарегистрированы у 88 пациентов из 305 (29 %), у взрослых – у 203 пациентов из 864 (23,5 %), разница недостоверна (Хи-квадрат = 1,98, p=0,16). Доля мужчин и женщин с зарегистрированными НПР составила 23,84 % и 23,27 % соответственно. Доля девочек с НПР превышала долю мальчиков (34,92 % и 24,44 % соответственно), но межгрупповые различия не достигали статистической значимости (Хи-квадрат = 2,17, p=0,14).

ПЭП, наиболее часто вызывающий НПР как у детей, так и у взрослых, является препаратом вальпроевой кислоты, что коррелирует с полученными нами данными [4] о его наиболее высоком уровне потребления среди пациентов Красноярского края, страдающих эпилепсией (табл.1).

Таблица 1

Структура ПЭП, вызвавших развитие НПР у детей и взрослых

	Дети		Взрослые	
	абс	%	абс	%
МНН				
вальпроаты	65	73,86	140	68,97
леветирацетам	9	10,23	6	2,96
топиромат	8	9,09	26	12,81
карбамазепин	2	2,27	18	8,87
окскарбазепин	2	2,27	3	1,48
ламотриджин	1	1,14	1	0,49
этосуксемид	1	1,14	0	0,00
барбитураты	0	0	9	4,43
всево	88	100,00	203	100,00

У детей доля НПР, вызванных леветирацетамом и топироматом, составляет 10,23 % и 9,1 % соответственно. У взрослых пациентов наибольшая, после вальпроатов, доля отмечена для топиромата 12,81 % и карбамазепина 8,87 %.

В структуре НПР преобладает ожирение – 23,02 % (табл. 2). Структура НПР у детей и взрослых различалась, но межгрупповые различия не достигали статистической значимости по таким НПР, как ожирение, гастрогепатопатия, энцефалопатия, снижение массы тела, тромбоцитопения, нарушения ритма сердца, дермопатия и сонливость.

Таблица 2

Структура НПР ПЭП, вызвавших развитие НПР у детей и взрослых

кол-во пациентов	всего		дети		взрослые		Хи-квадрат	р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
всего	291	100	88	100	203	100		
ожирение	67	23,02	19	21,59	48	23,65	0,09	0,7615
снижение массы тела	7	2,41	3	3,41	4	1,97	0,51	0,7634
аггравация приступов	33	11,34	16	18,18	17	8,37	4,53	0,0334
энцефалопатия	32	11,00	13	14,77	19	9,36	1,45	0,2291
алопеция	51	17,53	5	5,68	46	22,66	9,15	0,0025
гастрогепатопатия, диспепсия	55	18,90	18	20,45	37	18,23	0,13	0,7137
тромбоцитопения	8	2,75	2	2,27	6	2,96	0,10	0,9427
нрс	7	2,41	2	2,27	5	2,46	0,01	0,9243
тремор рук	29	9,97	3	3,41	26	12,81	5,13	0,0235
дермопатия	10	3,44	2	2,27	8	3,94	0,48	0,4868
сонливость	19	6,53	6	6,82	13	6,40	0,02	0,9021

Аггравация приступов эпилепсии является серьезной НПР, требующей госпитализации и коррекции терапии. За 2011–2014 годы зарегистрировано 33 случая аггравации приступов, что составляет 2,82 % от общего количества пролеченных больных или 11,34 % от количества пациентов, имеющих НПР ПЭП. В структуре НПР доля аггравации приступов достоверно выше у детей – 18,18 % по сравнению со взрослыми – 8,37 % (Хи – квадрат 4,53, $p=0,0334$). Аггравация приступов у детей приводит к речевому и психомоторному регрессу, у взрослых является частой причиной необоснованного назначения дополнительного ПЭП.

У взрослых достоверно выше доля алопеции и тремора рук – 22,66 % (Хи – квадрат 9,15, $p=0,0025$) и 12,81 % (Хи – квадрат 5,13, $p=0,0235$) соответственно.

Анализ структуры НПР у пациентов, принимавших вальпроаты, карбамазепин и топирамат, достоверно показал, что доля ожирения больше у пациентов, принимавших вальпроаты (вальпроаты – карбамазепин χ^2 – квадрат 6,39, $p=0,0243$; топирамат-вальпроаты χ^2 – квадрат 8,38, $p=0,0074$). Доля снижения массы тела достоверно больше на фоне приема топирамата по сравнению с вальпроатами (χ^2 – квадрат 25,53, $p=0,0000$), доля алопеции (χ^2 – квадрат 5,96, $p=0,0275$) и дермопатии (χ^2 – квадрат 8,72, $p=0,0118$) выше на фоне приема вальпроатов по сравнению с топираматом. В структуре НПР доля нарушения ритма сердца и сонливости достоверно выше на фоне приема карбамазепина по сравнению с вальпроатами (χ^2 – квадрат 26,47, $p=0,0000$).

Выводы

В структуре пациентов НЦ основную долю составляют пациенты, страдающие эпилепсией и эпилептическими синдромами. Среди клинических форм эпилепсии доминирует симптоматическая фокальная эпилепсия (G40.2) и эпилептические синдромы с комплексными фокальными приступами. Удельный вес криптогенной (неуточненной по этиологии) эпилепсии составил 1/5 всех наблюдаемых случаев. Сопутствующая патология диагностирована более чем у 30 % пациентов, страдающих эпилепсией. В структуре сопутствующих заболеваний наиболее часто диагностированы заболевания, относящиеся к VI классу – болезни нервной системы. Нежелательные побочные реакции на фоне приема противоэпилептических препаратов зарегистрированы у каждого четвертого пациента. Аггравация приступов как серьезная НПР зарегистрирована у 11,34 % пациентов, имеющих НПР. Частота развития НПР не имеет различий по полу и возрасту. Структура НПР различна для анализируемых ПЭП. В структуре НПР ПЭП преобладают ожирение, гастрогепатопатия и алопеция.

Список литературы

1. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития: Методические рекомендации. – М., 2009 // URL: <http://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0CCoQFjACahUKEwiVrsuS5oDJAhUDDiwKHWZfAKU&url=http%3A%2F%2Fdrreddys.ru%2Fdocs%2FSpontannye-soobshcheniia.pdf&usq=AFQjCNFlz54EEI5xr-O-ITN3HDU-IjwSqA&bvm=bv.106923889,d.bGg&cad=rjt> (дата обращения: 08.11.2015).
2. Астахова А. В., Лепяхин В. К. Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии // Заместитель главного врача. – 2009. – № 7. – С. 7-13.

3. Бочанова Е. Н., Веселова О. Ф., Шнайдер Н. А. и др. Оценка частоты офф лейбл выписывания препаратов для детей, больных эпилепсией / Материалы V Юбилейного Балтийского конгресса по детской неврологии // Человек и его здоровье. – СПб., 2015. – С. 68.
4. Бочанова Е. Н., Журавлев Д. А., Веселова О. Ф., Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В. Использование методологии АТС/DDD для оценки потребления противоэпилептических препаратов в Красноярском крае // Эпилептология в системе нейронаук. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 52-53.
5. Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов // Клиницист. – 2012. – № 3-4. – С.4-9.
6. Нежелательные лекарственные реакции: методические рекомендации для врачей / под ред. Л. Е. Зиганшиной, И. Д. Решетниковой, Р. С. Фассахова. – Казань, 2005. – 25 с.
7. Шнайдер Н. А., Пилюгина М. С., Дмитренко Д. В. и др. Частота встречаемости нежелательных лекарственных реакций на фоне приема антиконвульсантов у больных эпилепсией // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – № 6. – С. 180–184.
8. Шнайдер Н. А., Пилюгина М. С., Дмитренко Д. В. Стратификация больных эпилепсией по группам риска развития нежелательных лекарственных явлений на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты // Заместитель главного врача. – 2011. – № 7. – С. 50–61.
9. Storm B. L., Kimmel S. Pharmacoepidemiology 5th Ed. 2012; 976.