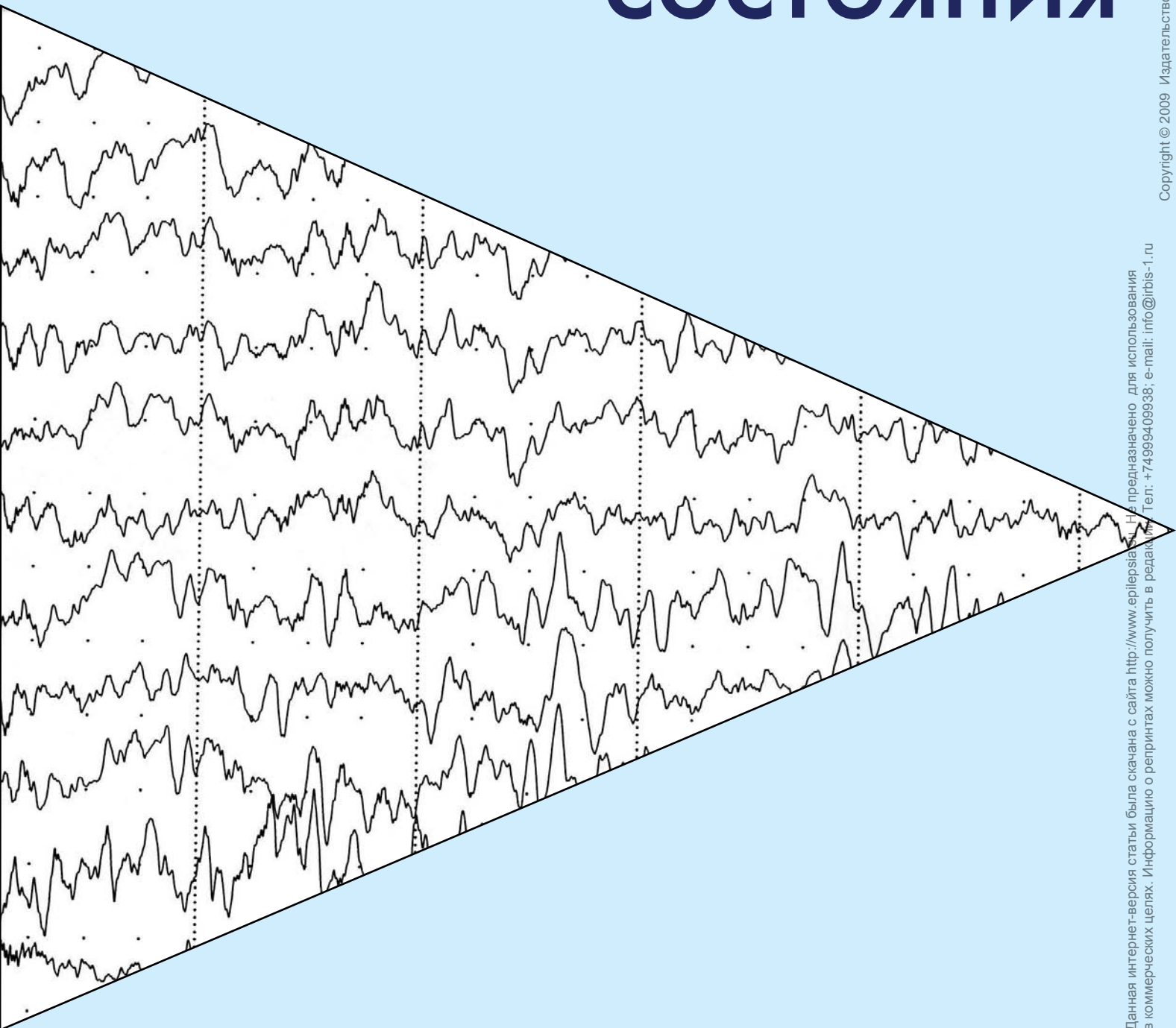


ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакцию. Тел.: +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru

Copyright © 2009 Издательство ИРБИС

2009 Том 1 №1

ТЕРАПИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРОЛОНГИРОВАННЫМИ ФОРМАМИ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ СЕТИ

Авакян Г. Н., Олейникова О.М., Хромых Е.А., Бадалян О.Л., Лагутин Ю.В.

ГОУ ВПО РГМУ, кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета

Изучалась терапевтическая эффективность, побочные явления и субъективная оценка самочувствия больных с парциальными формами эпилепсии при применении генериков – Энкората-хроно и Вальпарина XR при первичном назначении и вынужденной замене оригинального препарата вальпроевой кислоты на данные препараты. Указанные препараты первично назначались 82 пациентам и перевод был осуществлен у 67 пациентов. Установлено, что Энкорат-хроно и Вальпарин XR могут применяться в терапии эпилепсии при отсутствии оригинального препарата, под контролем клинико-электроэнцефалографических и лабораторных показателей.

Ключевые слова: эпилепсия, медикаментозное лечение, вальпроаты, генерики, Вальпарин XR, Энкорат хроно.

Эпилепсия считается одним из наиболее распространенных и серьезных пароксизмальных расстройств, которое при отсутствии терапии или ее неэффективности приводит к ранней дезадаптации в быту и на работе, а также инвалидизации пациентов. В настоящее время преобладает мнение, что эпилепсия является тяжелым, но потенциально излечимым заболеванием нервной системы [15]. Этому способствуют успехи в понимании патогенеза заболевания на различных уровнях, усовершенствование диагностических методов, используемых для выявления и дальнейшего контроля качества лечения и, несомненно, новые противосеипептические препараты, позволяющие осуществлять контроль над приступами с обеспечением хорошего качества жизни пациентов.

Несмотря на успехи в лечении эпилепсии, сохраняются проблемы, связанные с трудностями индивидуального подбора эффективного препарата, возможностью длительного его приема без ускользания терапевтического эффекта и возникновения нежелательных явлений (15). Поэтому, несмотря на достижения в современной клини-

ческой фармакологии и наличия как традиционных, так и новых противосеипептических препаратов (ПЭП) базовые противосеипептические препараты продолжают широко использоваться в лечении эпилепсии. Классическими примерами традиционных препаратов остаются производные вальпроевой кислоты и карбамазепин, механизмы действия которых и возможные осложнения хорошо изучены и прогнозируемы. При этом, несомненными достоинствами вальпроатов являются – широкий терапевтический спектр действия, доказанная высокая эффективность в терапии как генерализованных, так и фокальных эпилепсий [10,3,13,18,21].

В различных исследованиях неоднократно было показано, что вальпроаты не обладают парадоксальным действием, ухудшая течение заболевания, вызывая учащение приступов, и могут применяться при всех типах приступах. Исходя из этого, вальпроаты применяют при всех формах эпилепсий как универсальный препарат первого выбора.

Выявлено, что механизм действия вальпроатов связан с увеличением содержания в головном мозге тормозного нейромедиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), преимущественно путем ингибирования фермента ГАМК-трансферазы, метаболизирующего ГАМК [4,8,7].

В последние годы на рынке лекарств наряду с оригинальными препаратами появляется большое количество генериков – «воспроизведенных копий». На российском фармацевтическом рынке их доля, по данным разных авторов, составляет от 78 до 95% [1]. Разумеется, данная ситуация не обошла стороной противосеипептические препараты. И, в первую очередь, карбамазепины и вальпроаты, преимущественно формы с контролируемым высвобождением, эффективность и безопасность которых подтверждена многочисленными контролируруемыми исследованиями. Однако, стоит учитывать, что все результаты клинической эффективности и безопасности были получены с использованием так называемых оригинальных препаратов. Под ними понимают «впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний

лекарственные средства». Недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость, что в определенных ситуациях может ограничивать возможность их широкого использования. Решение этой проблемы существенно облегчается созданием препаратов-генериков. Под последними понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат. Нередко считается, что два препарата биоэквивалентны, если у них одинаковые профили концентрации препарата в крови. Но истинная биоэквивалентность заключается в том, что два разных препарата должны оказывать одинаковый эффект на одного и того же пациента. В определенных ситуациях два продукта могут быть эквивалентными в смысле биодоступности, но не в смысле терапевтического эффекта [19, 11].

При этом исследования биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) – это не альтернатива испытанию фармацевтической эквивалентности – эквивалентности воспроизведенных препаратов по качественному и количественному составу лекарственных средств, оцениваемому по фармакопейным тестам, так как фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. Исследуя биоэквивалентность генериков в качестве препарата сравнения целесообразно использовать соответствующий оригинальный препарат (или наиболее эффективный аналог этого препарата), официально зарегистрированный в стране (РФ). Содержание лекарственного средства в исследуемом препарате и препарате сравнения не должно отличаться более чем на 5%. Однако, допустимость даже этого различия в терапии такого специфического заболевания, как эпилепсия, может привести к самым печальным последствиям у пациента.

В реальности исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что воспроизведенные препараты фармакокинетически эквивалентны оригиналу и обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии. Это предположение подтверждается тем, что согласно российским требованиям и регламенту FDA биоэквивалентность генериков может значительно отличаться от оригинала по отдельным показателям фармакокинетики – до 20% [1, 6, 20].

Стоит ли говорить, что отношение к генерикам всегда было двояким [2, 11, 5]. Безусловно, появление новых генерических препаратов неизбежно и в значительной мере оправданно с экономической точки зрения, но, с другой стороны, замена оригинального препарата генерическим создает потенциальный риск снижения эффективности лечения и утяжеления течения заболевания, что особенно актуально при эпилепсии.

В последнее время ведется активная дискуссия о

возможной взаимозаменяемости противозепилептических препаратов. Формально аналоговые препараты повторяют оригинальный препарат и должны быть полностью биоэквивалентны и безопасны. Однако, с момента введения в клиническую практику генериков – Вальпарина ХР и Энкората хроно, с 2001 до 2007 гг. было опубликовано множество статей и клинических наблюдений, указывающих на то, что состояние пациента может существенно ухудшиться, если его переведут с оригинального препарата на генерик или с генерика на генерик [16, 17, 9, 12]. Особенно показательны в этом свете срывы медикаментозных ремиссий [17]. Безусловно, эти публикации ставят под большое сомнение биоэквивалентность форм вальпроата натрия с контролируемым высвобождением по отношению к оригинальному препарату.

Достаточно серьезное исследование сопоставимости вальпроатов с контролируемым высвобождением (Депакина-хроно, Конвулекса, Энкората хроно и Вальпарина ХР) у здоровых добровольцев, ранее не принимавших противосудорожной терапии, проведенное в 2007 году А.В. Соколовым, Ю.Б. Белоусовым и И.Ф. Тищенко, показало, что препарат Депакин хроно обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками для препарата пролонгированного действия. Препараты Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР значительно быстрее всасывались из лекарственной формы, причем уровень максимальной концентрации вальпроата в крови был существенно выше, чем при применении препарата Депакин хроно и, соответственно, быстрее выводились из организма. Это заставляет усомниться, что Конвулекс, Энкорат хроно и Вальпарин ХР возможно применять по схеме, применяемой при лечении Депакином хроно. То есть, стоит предполагать, что они априори требуют трехразового приема, что автоматически исключает их из группы препаратов с пролонгированным действием. Однако, исследование на здоровых добровольцах не позволяет в полной мере оценить клинический эффект от приема этих препаратов. То есть, видимо, для проверки данного вывода желательна проведение дополнительного фармакокинетического исследования у больных с эпилепсией, по возможности, ранее принимавших противозепилептическую терапию, с чем согласны и сами исследователи [14].

Эта ситуация особенно осложнилась тем, что аналоги Депакина хроно были введены в список препаратов ДЛО (дополнительного льготного обеспечения) и в протокол ведения больных эпилепсией, что привело к резкому увеличению их назначения пациентам.

В условиях амбулаторной (поликлинической) работы кабинета пароксизмальных состояний на базе ОНО ЮВАО г. Москвы и при научной курации кафедрой неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО РГМУ Росздрава осуществлялось динамическое наблюдение больных с парциальными формами

эпилепсии – симптоматической и криптогенной, принимающих генерические препараты вальпроевой кислоты – Энкорат хроно и Вальпарин ХР, в период с сентября 2006 года по июнь 2009. При оценке полученных данных были исключены больные с прогрессирующими заболеваниями нервной системы, пациенты, употребляющие алкоголь или наркотические препараты, не соблюдающие режим приема препаратов и самостоятельно корректирующие дозу без консультации врача, а так же женщины в период беременности и кормления грудью. Статистическая обработка данных проводилась в программе БИОСТАТ.

Всем пациентам при каждом визите проводились: опрос по шкале тяжести эпилептических припадков (NHS3), субъективная оценка по визуальной шкале состояния здоровья, неврологический осмотр, компьютеризированное ЭЭГ исследование. При необходимости проводилась коррекция терапии. Исследование концентрации препарата в крови проводилось избирательно при ухудшении клинико-электроэнцефалографических показателей или появлении нежелательных эффектов, ввиду невозможности проведения лекарственного мониторинга в лечебно-профилактических учреждениях округа по системе ОМС. В этих условиях проведение сравнительного исследования с оригинальным препаратом было бы некорректно, что, в свою очередь, определило дальнейшую интерпретацию полученных данных.

Всем пациентам проводилось исследование неврологического статуса по общепринятой схеме (Гусев Е.И. и др., 1988). Также осуществлялось МРТ исследование головного мозга, оценивались показатели клинического и биохимического анализов крови и ультразвукового исследования печени и органов малого таза у женщин. Использование других дополнительных методов исследования зависело от каждого конкретного случая. Длительность

наблюдения за больными составила от 4 до 24 месяцев.

За данный период первичное назначение генерических препаратов было проведено 82 пациентам, из них 31 пациент получал Вальпарин ХР и 51 пациент – Энкорат хроно.

Среди пациентов, которым в рамках базовой противэпилептической терапии был назначен Энкорат хроно, объективно отмечалось снижение частоты всех типов приступов, начинающееся при первичном назначении препарата и продолжающееся при титрации дозы. Эти различия носили статистически достоверный характер. В дальнейшем эти различия были не значительны (рис. 1).

Помимо урежения частоты приступов, было выявлено снижение их тяжести. Наибольшее влияние отмечалось на тяжесть вторично-генерализованных приступов. Влияние на тяжесть простых и сложных парциальных приступов было неоднозначным, но сохранялась тенденция к ее снижению.

Появление других видов приступов отмечено у 11 пациентов на этапе титрования дозы – это появление простых парциальных приступов на фоне значительного урежения вторично генерализованных приступов.

По данным ЭЭГ ухудшение в виде нарастания ирритативных проявлений – диффузных пиков, пиковолн, острых волн, незначительно превышающих по амплитуде фон (чаще) и /или учащение и нарастание амплитуды вспышек (реже) отмечено в первые 4-5 недель после назначения Энкората хроно у 8% пациентов, что не коррелировало с объективными показателями частоты и тяжести приступов. В дальнейшем отрицательной динамики не отмечалось.

При оценке самочувствия по субъективной шкале отмечалось его улучшение с наибольшими значениями при наращивании дозы, но статистической достоверности эти изменения не достигали (рис. 2).

Рисунок 1

Влияние применения Энкората хроно на частоту эпилептических приступов
* - $p > 0,05$, ** - $p > 0,01$

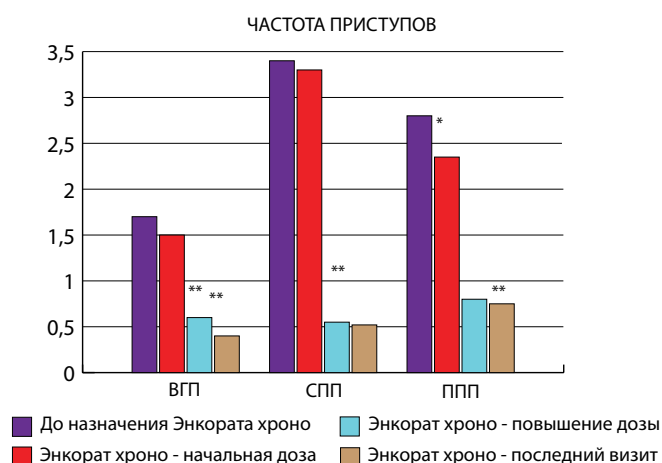


Рисунок 2

Влияние применения Энкората хроно в рамках базовой противэпилептической терапии на субъективную оценку самочувствия больных

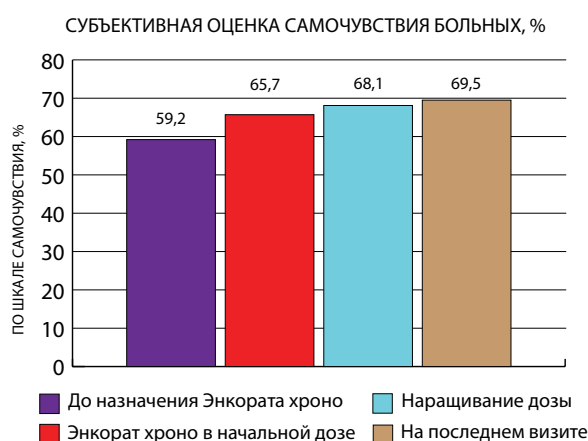
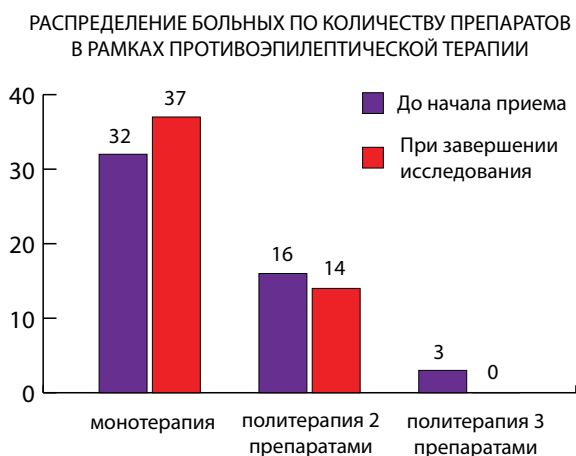


Рисунок 3

Распределение больных парциальными формами эпилепсии по количеству принимаемых противоэпилептических препаратов до применения Энкората хроно и на его фоне



Достаточно выраженный разброс показателей по шкале самочувствия, нарастающий при увеличении дозы, объяснялся в первую очередь появлением и/или усилением выраженности побочных эффектов. Впервые побочные эффекты на начальном этапе были отмечены в 6% случаев, в дальнейшем в 20%, что потребовало у 18% пациентов замены препарата, из них у 10% на другой препарат вальпроевой кислоты и в 8% на препарат другой группы. Впервые появление побочных эффектов отмечалось при приеме пациентами от 900 до 1500 мг/сутки и длительности приема препарата от 5 недель до 5 месяцев, что выражалось в первую очередь в появлении диспептических нарушений. Реже отмечались нарастание массы тела, нарушения менструального цикла, тремор рук и выпадение волос.

Через 6 месяцев приема Энкората хроно в рамках базовой противоэпилептической терапии отмечено, что на фоне улучшения самочувствия пациентов и урежения приступов возросло количество пациентов, перешедших на монотерапию, уменьшилось число больных, принимавших два препарата и более. К моменту завершения исследования на политерапии тремя препаратами пациентов не было (рис. 3).

Первичное назначение Вальпарина ХР в рамках базовой противоэпилептической терапии было у 31 пациента.

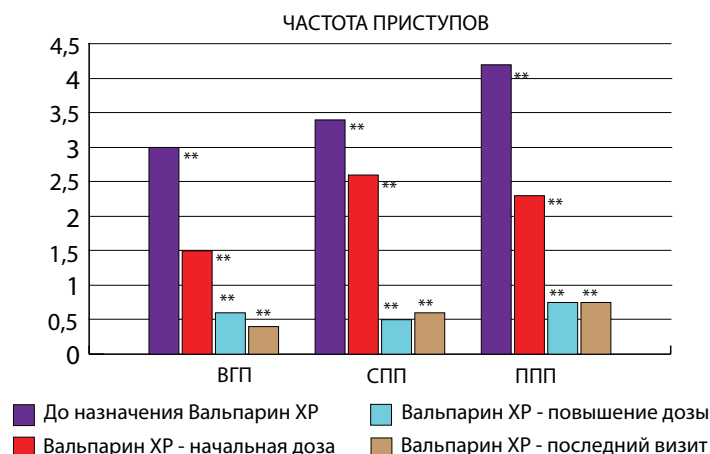
При первичном назначении отмечалось достоверное снижение частоты всех типов приступов, наиболее выраженное при первичном назначении препарата и на этапе начального титрования дозы. Эти различия носили статистически достоверный характер. Наиболее отчетливое влияние отмечено на частоту вторично-генерализованных приступов. В дальнейшем эти различия были незначительны (рис. 4).

При оценке влияния Вальпарина ХР на тяжесть эпилептических приступов наибольшее снижение отмечено у больных со вторично-генерализован-

Рисунок 4

Влияние применения Вальпарина ХР на частоту эпилептических приступов

** - $p \geq 0,01$



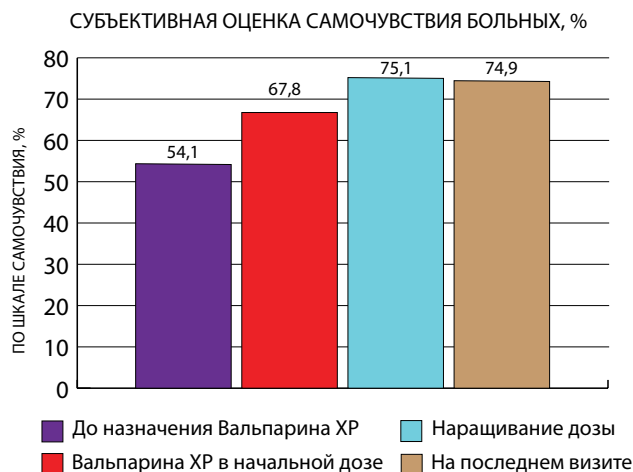
ными приступами. Влияние на тяжесть простых и сложных парциальных приступов было незначительным. Появление других видов приступов отмечено у 2 пациентов на этапе титрования дозы – это появление простых парциальных приступов на фоне урежения вторично-генерализованных приступов.

По данным ЭЭГ ухудшение отмечено в первые 4-5 недель после назначения Вальпарина ХР у 3% пациентов, что не отражалось ни на частоте приступов, ни на субъективной оценке самочувствия. В дальнейшем отрицательной динамики не отмечалось.

При назначении Вальпарина ХР отмечалось субъективное улучшение самочувствия, наиболее отчетливое при первичном назначении препарата в суточной дозе 900 – 1500 мг/сут и несколько меньшее в дальнейшем при наращивании дозы, но статистической достоверности и эти изменения не достигали (рис. 5).

Рисунок 5

Влияние применения Вальпарина ХР в рамках базовой противоэпилептической терапии на субъективную оценку самочувствия больных



Copyright © 2009 Издательство ИРБИС
Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru

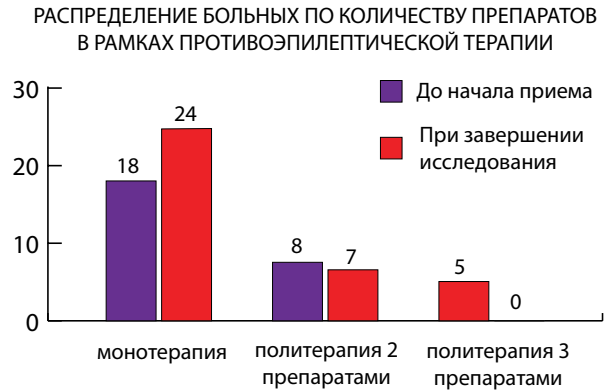
На стадии начального подбора дозы и на фоне титрования дозы отмечался выраженный разброс показателей по субъективной шкале самочувствия, обусловленный в значительной степени появлением побочных эффектов в виде диспепсии, нарастания массы тела, нарушений менструального цикла и выпадения волос, без существенного дальнейшего нарастания выраженности. Впервые побочные эффекты на начальном этапе были отмечены у 3% пациентов, в дальнейшем у 12%. Это потребовало у 12% пациентов замены препарата, из них у 6% – на другой препарат вальпроевой кислоты и у 6% – на препарат другой группы.

Через 6 месяцев приема Вальпарина XR в рамках базовой противоэпилептической терапии отмечено, что на фоне улучшения самочувствия пациентов и урежения приступов возросло количество пациентов, перешедших на монотерапию, уменьшилось число больных на политерапии. К моменту завершения исследования на политерапии тремя препаратами пациентов не было (рис. 6).

Таким образом, через 6 месяцев от начала наблюдения приверженность терапии генерическими препаратами составила у Энкората хроно – 82% пациентов, у Вальпарина XR – 88% пациентов. Замена терапии в рамках группы препаратов вальпроевой кислоты Энкората хроно проведена у 10% пациентов, Вальпарина XR – у 6% пациентов, что было обусловлено побочными эффектами. Среди побочных эффектов после первичного назначения генерических препаратов отмечались в первую очередь – тремор кистей рук, нарастание массы тела, диспептические явления, выпадение волос, реже отмечались нарушения менструального цикла. Пациенты, принимавшие Энкорат хроно, в 8% случаев были переведены на препараты других групп, принимавшие Вальпарин XR – в 6% случаев, что обуславливалось выявлением сопутствующей патологии, требующей отмены вальпроатов и высокой выраженностью побочных эффектов, в том числе на других препаратах данной группы (рис. 7).

Рисунок 6

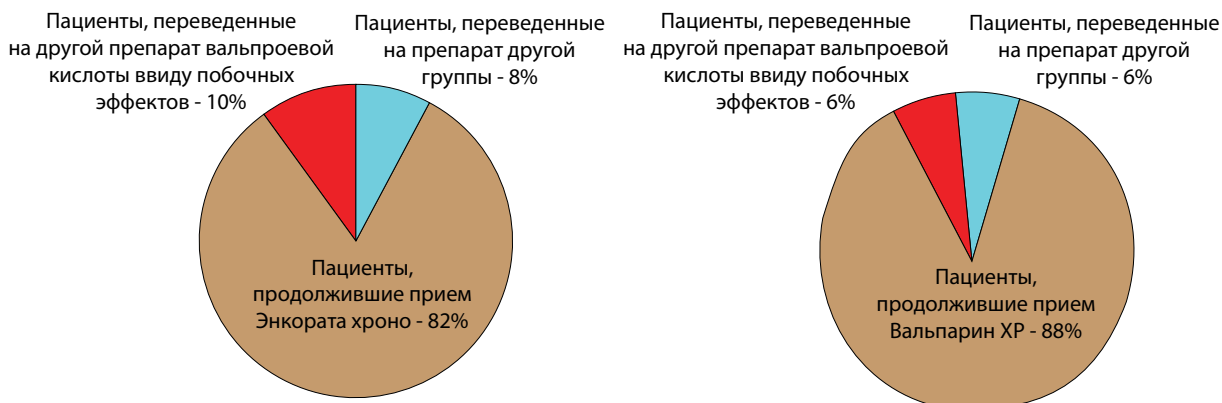
Распределение больных парциальными формами эпилепсии по количеству принимаемых противоэпилептических препаратов до применения Вальпарина XR и на его фоне



Одновременно оценивались возможности изменения базовой противосудорожной терапии препаратами вальпроевой кислоты с применением генерических препаратов вальпроата натрия в рамках списка ДЛО (дополнительное льготное обеспечение). Выбор препарата для замены Депакина – хроно, исключенного из списка ДЛО в октябре 2006 года, осуществлялся в зависимости от конкретного случая, и чаще всего был обусловлен наличием того или иного препарата в аптечном пункте конкретной поликлиники. В связи с тем, что в качестве препаратов вальпроевой кислоты были внесены в список и наиболее часто были в наличии в аптечных пунктах Вальпарин XR и Энкорат хроно, то замена осуществлялась с назначением именно этих препаратов с использованием ранее принимаемой схемы, согласно протоколу ведения больных. Во всех случаях замена проводилась постепенно от 3 до 7 недель с назначением дозы, равной дозе, ранее принимаемого Депакина хроно. В дальнейшем коррекция дозы осуществлялась индивидуально. Оценка состояния пациентов осуществлялась в про-

Рисунок 7

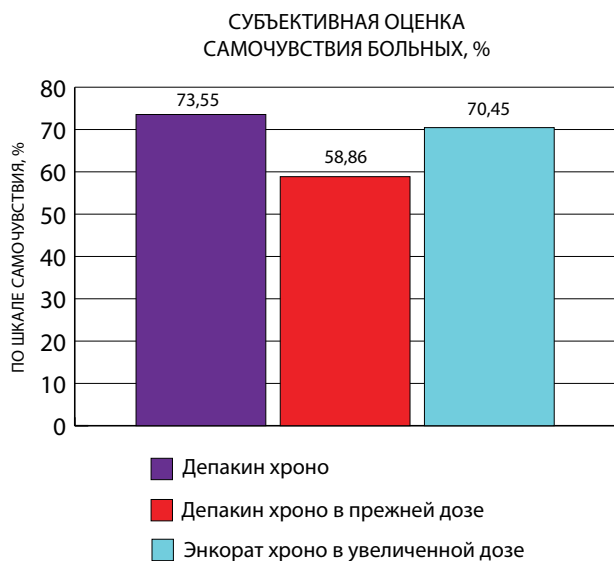
Данные о приеме Энкората хроно и Вальпарина XR через 6 месяцев от начала терапии



Copyright © 2009 Издательство ИРБИС
 Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел. +74999409938; e-mail: info@irbis-1.ru

Рисунок 8

Влияние замены Депакина хроно на Энкорат хроно на субъективную оценку самочувствия больных



цессе перехода, после его завершения и в дальнейшем – при каждом визите.

В исследовании принимали участие 67 пациентов с парциальными формами эпилепсии – симптоматической и криптогенной. В связи с тем, что исследование было индуцировано и проводилось на фоне изменения списка ДЛО, то контроль над приступами на момент начала исследования, был достигнут лишь у части пациентов. В медикаментозной ремиссии находились 12% пациентов, 50%-й контроль над приступами был у 40%, 25%-й у 48% пациентов, соответственно.

На Энкорат хроно были переведены 41 пациент, на Вальпарин ХР – 26 пациентов.

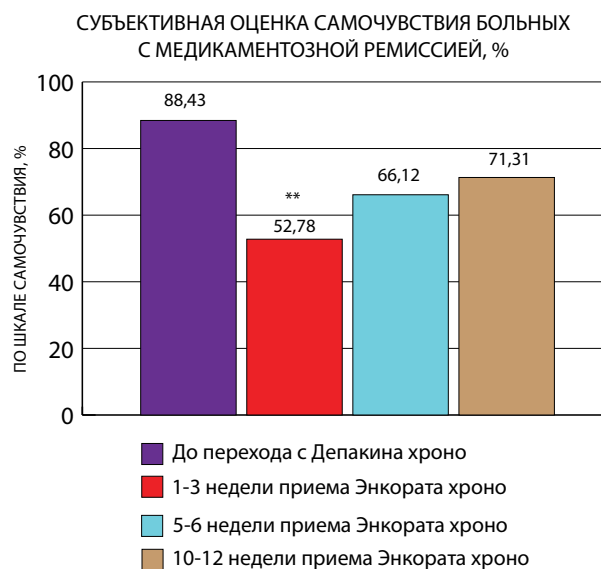
В процессе перехода с Депакина хроно на Энкорат Хроно и в течении 10–12 недель субъективное ухудшение самочувствия отметили более половины пациентов, сохранявшееся в дальнейшем в 19% случаях. Свое состояние на прежнем уровне оценили 20%, в последующем – 56%. Ухудшение самочувствия, не коррелирующее с объективными данными о частоте и тяжести приступов, отметили в первые недели более половины пациентов, с последующим улучшением без коррекции дозы генерического препарата у трети из них. Среди пациентов, у которых 100% контроль над приступами до изменения терапии не отмечался, уровень самочувствия по субъективной шкале снижался значительно, особенно в первые 4–5 недель, а затем, чаще всего при увеличении дозы, поднимался, часто достигая исходных значений. Однако статистически значимой разницы не было выявлено (рис. 8).

У пациентов в медикаментозной ремиссии в первые недели

Рисунок 9

Влияние замены Депакина хроно на Энкорат хроно на субъективную оценку самочувствия больных, находящихся в медикаментозной ремиссии

** - $p \geq 0,01$



отмечалось значительное, статистически достоверное ухудшение самочувствия с постепенным приближением к исходным данным только к 10-12 неделям (рис. 9).

Данные изменения в некоторой степени были связаны с появлением побочных эффектов – в виде появления аллергической сыпи, выпадения волос, незначительного увеличения массы тела, нарушений менструального цикла, что в 2 случаях потребовало коррекции базовой противосудорожной терапии.

В первые несколько недель после замены отмечалась трансформация приступов: наибольшее влияние замены препарата отмечено на частоту простых парциальных приступов, с достоверным ее увеличением, и наименьшее – на частоту вторично-генерализованных приступов. Возобновления приступов у больных с медикаментозной ремиссией не отмечено. По данным ЭЭГ у 22% пациентов в первые 6-8 недель отмечено ухудшение, с сохранением отрицательной динамики у 15%. В этих случаях проводился лекарственный мониторинг, который выявил снижение уровня концентрации препарата в крови до приема до 32–63 мкг/мл (на 5–15 мкг/мл по сравнению с прежними данными до перехода) и в 1 случае отмечалось увеличение разброса между концентрациями до и после приема препарата (57–82 мкг/мл). Учащение приступов и ухудшение показателей ЭЭГ, возникающее у части пациентов непосредственно после перехода на генерический препарат, в 9 случаях коррелировало со снижением концентрации вальпроевой кислоты в крови и корригировалось увеличением дозы.

На Вальпарин ХР было переведено 26 пациентов с парциальной эпилепсией.

При замене Депакина хроно на Вальпарин ХР субъективное ухудшение самочувствия по визуальной шкале отметили 55 % пациентов, а в дальнейшем 15 %. На прежнем уровне свое состояние после замены оценили 20% больных, а в последующем 60%. Среди пациентов, у которых 100%-й контроль над приступами до замены препарата достигнут не был, уровень самочувствия достоверно снижался в первые 4-8 недель, а затем, чаще при увеличении дозы, поднимался, не достигая исходных показателей. У пациента в медикаментозной ремиссии различия были более значимы. Ухудшение самочувствия, не коррелирующее с объективными данными о частоте и тяжести приступов, в первые недели отметили более половины пациентов, с наибольшим ухудшением у пациентов с редкими приступами и у пациента, находящегося в медикаментозной ремиссии. Впервые появление побочных эффектов, не потребовавшее замены препарата, мы выявили у 4 пациентов. В 2 случаях выраженность побочных эффектов осталась прежней.

Анализируя частоту приступов в месяц после перехода на Вальпарин ХР, мы выявили достоверное увеличение частоты простых и сложных парциальных приступов, которое снижалось после увеличения дозы препарата. Достоверных изменений частоты вторично-генерализованных приступов не выявлено. Возобновления приступов у больного с медикаментозной ремиссией не отмечено. По данным ЭЭГ ухудшение отмечено в первые 6-8 недель у 27% пациентов, с сохранением отрицательной динамики у 16%, что потребовало определения содержания препарата в крови. Анализ концентрации препарата в крови у 7 больных выявил снижение уровня вальпроовой кислоты, что потребовало увеличения дозы препарата с переходом на 3-х кратный прием в 2 случаях, когда разброс между концентрацией препарата до и после приема составил 39–50 мкг/мл (98–49 мкг/мл в одном случае и 99–49 мкг/мл в другом)

Отдельно стоит остановиться на приверженности препаратам через 6 месяцев от начала наблюдения.

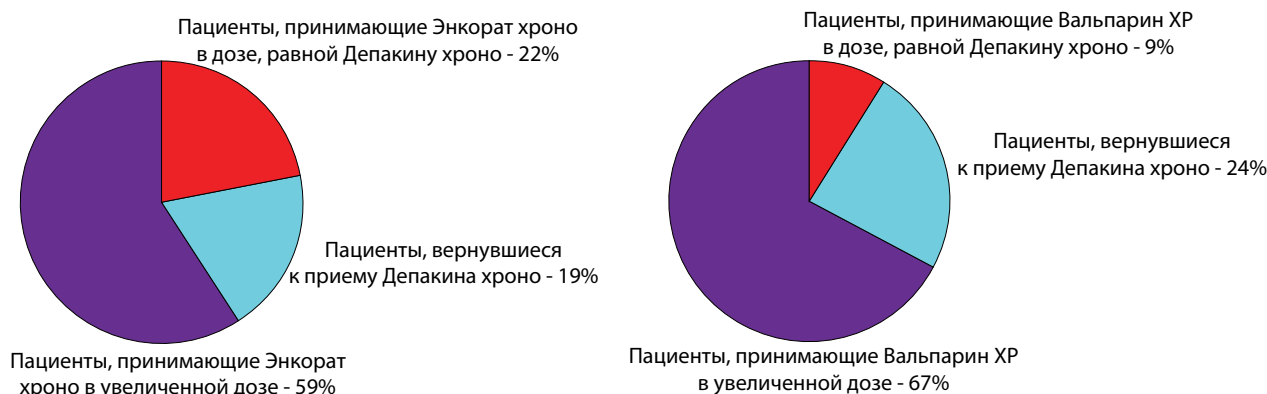
Так, приверженность к терапии Энкоратом хроно сохранилась у 81% пациентов. 19% в первые 6–9 недель приема осуществили обратный переход с Энкората хроно на Депакин хроно. Из них в 2 случаях в связи с появлением побочных эффектов, в 3 случаях – пациенты категорически отказались от приема Энкората хроно на основании плохого самочувствия. Приверженность к терапии Вальпарином ХР сохранилась у 76% пациентов. В 24 % случаев в первые 6–9 недель приема осуществлен обратный переход (рис. 10).

Отмечалось, что во многих случаях факт замены препарата приводил к субъективному ухудшению самочувствия, не коррелирующему с объективными данными о частоте и тяжести приступов, с последующим его улучшением только к 12 неделе и позднее, что не отмечалось при первичном назначении генерических препаратов. После замены, в первые несколько недель выявлялась трансформация приступов, с последующим сглаживанием этих различий на фоне коррекции доз препаратов. Учащение приступов и ухудшение электроэнцефалографических показателей, возникающее у части пациентов непосредственно после замены, в большинстве случаев корректируется увеличением дозы под контролем концентрации препарата в крови. Срывов медикаментозной ремиссии на фоне замены Депакина хроно отмечено не было.

Таким образом, суммируя приведенные данные, можно говорить о том, что использование генерических препаратов требует обоснованного назначения и более тщательного контроля за состоянием пациента со стороны врача. При появлении нежелательных эффектов на фоне приема генериков не стоит отказываться от дальнейшего лечения пациента вальпроатами, так как во многих случаях они регрессируют после замены данного конкретного препарата на его аналог внутри группы с сохранением эффективности по отношению к приступам. При этом желательно, чтобы замена была обоснованной и взвешенной, и проводилась под контролем показателей ЭЭГ, физикальных данных и данных

Рисунок 10

Данные о приеме препаратов Энкората хроно и Вальпарина ХР через 6 месяцев



лекарственного мониторинга. Безусловно, стоит отметить, что наблюдение и внимание к таким пациентам, особенно при проведении замены препарата внутри группы, требует их ведения в условиях специализированных кабинетов лечения пароксизмальных состояний, которые функционируют в Москве на базе окружных отделений или отделений стационарного типа – межокружных отделений

пароксизмальных состояний (МОПС) в Москве, открытых на базах городских больниц. Это позволит в достаточной мере предотвратить необоснованное и/или неадекватное назначение данной группы препаратов и нежелательные последствия их приема или замены, а так же позволит применять аналоговые препараты с достижением высокой эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Генерики - мифы и реалии. Ремедиум 2003; июль-август: 4-9.
2. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Генерики и бренды: pro et contra. Качественная клиническая практика 2003; М; 2: 1-5.
3. Болдырева С.Р., Сравнительная оценка современных антиэпилептических препаратов при височной медиальной эпилепсии у детей. Клиническая эпилептология 2007 №1, 23-27
4. Воронина Т.А. Фармакология современных противосудорожных средств. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. Медицинское информационное агентство 1994. С-Пб: 3-30.
5. С. А. Громов С. Д. Табулина Использование вальпроатов-генериков (энкорат-хроно) в лечении больных эпилепсией, Журнал неврологии и психиатрии, 2005 №4 34-37
6. Дробижев М.Ю. Бренды и генерики: аргументы и факты. Журн. психиатрии и психософармакологии 2007; 3: 43-49
7. Дубенко А.Е., Литовченко Т.А. Эффективность вальпроевой кислоты, ламотриджина и топирамата для лечения генерализованных и неклассифицируемых эпилептических припадков по данным исследования SANAD Висник епилептології 2007; 2: 13-23.
8. Карлов В.А., Власов П.Н., Хабибова А.О. Депакин 300 и депакин-хроно в терапии эпилепсии. Журн неврол и психиат 1999; 99: 10: 20-26.
9. Катаева М.Ф., Колесник Е.А. Случай перевода пациента с оригинального препарата на генерик, Журн. Клиническая эпилептология 2007;1, 15-16
10. Кузьминова М.В., Березина И.Ю. Эффективность Депакина В монотерапии при лечении эпилепсии. Клиническая эпилептология 2007 №1 16-19
11. Мешковский А.П. Место генериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3:103-104.
12. Пилюга С.В. и соавт. Опыт применения препаратов вальпроевой кислоты. Детская больница 2006;2, 16-21
13. Рудакова И.В., Котов С.В., Белова А.Я., Котов А.С., Морозова О.С., Идиопатическая генерализованная эпилепсия. Опыт работы взрослого эпилептолога, Журнал неврологии и психиатрии, 2007 №2 39-43
14. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф., Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением, Ремедиум; электронная версия от 27.11.2007, <http://www.remEDIUM.ru/>
15. Харчук С.М., Гехт А.Б., Е.Д. Белоусова А.Б. и др. Рациональная фармакотерапия эпилепсии: традиционные и новые подходы к преодолению старых проблем, Ремедиум 2007; 11; 1: 16-17.
16. Шершевер А.С., Соколова Е. В., Сулимов А.В. Срыв ремиссии у больных эпилепсией при смене оригинальных антиэпилептических препаратов на генерики. Клиническая эпилептология 2007; 1, 10-12
17. Ярема Л.Н. , Изменение качества жизни и течения заболевания у пациентов с эпилепсией при замене оригинальных противосудорожных препаратов генериками Клиническая эпилептология 2007;1, 13-14
18. Jedrzejzak J., Kunchikova M. and Margureanu S., An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy., European Journal of Neurology, 2008, 15, 66-72.
19. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999; 31 (Suppl. 3A):10S-12S.
20. Majkowski J., Lasson W., Daniel W., et al, Brand-name and generic drugs in the treatment of epilepsy – biopharmaceutical, pharmacological, clinical and economic. Epileptologia 2004;12;4, 7-12
21. Nikolson A., Appleton R.E., Chandwick D. W., Smith D. F., The relationship between with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2004, V.75, p. 75-79

TREATMENT OF EPILEPSY WITH PROLONGED VALPROIC ACID FORMULATIONS IN OUT-PATIENT SETTINGS

Avakyan G. N., Oleinikova O. M., Khromykh E. A., Badalyan O. L., Lagutin Yu. V.

SEE HPE Russian State Medical University, Chair of Neurology and Neurosurgery of the Faculty of Medicine

Abstract: Therapeutic efficacy, adverse events, and patient-reported general well-being estimates were evaluated in patients with partial epilepsy treated with generics, Encorate Chrono and Valparin XR, given either as start-up therapy or following a forced switch to these drugs from the original valproic acid formulation. The evaluated drugs were administered as start-up therapy in 82 patients, and 67 study subjects were switched to these drugs from the original one. It was demonstrated that Encorate Chrono and Valparin XR are good choices for the treatment of epilepsy in the absence of the original drug; clinical electroencephalographic and laboratory monitoring should be established in such patients.

Key words: epilepsy, pharmacotherapy, valproates, generics, Valparin XR, Encorate Chrono.