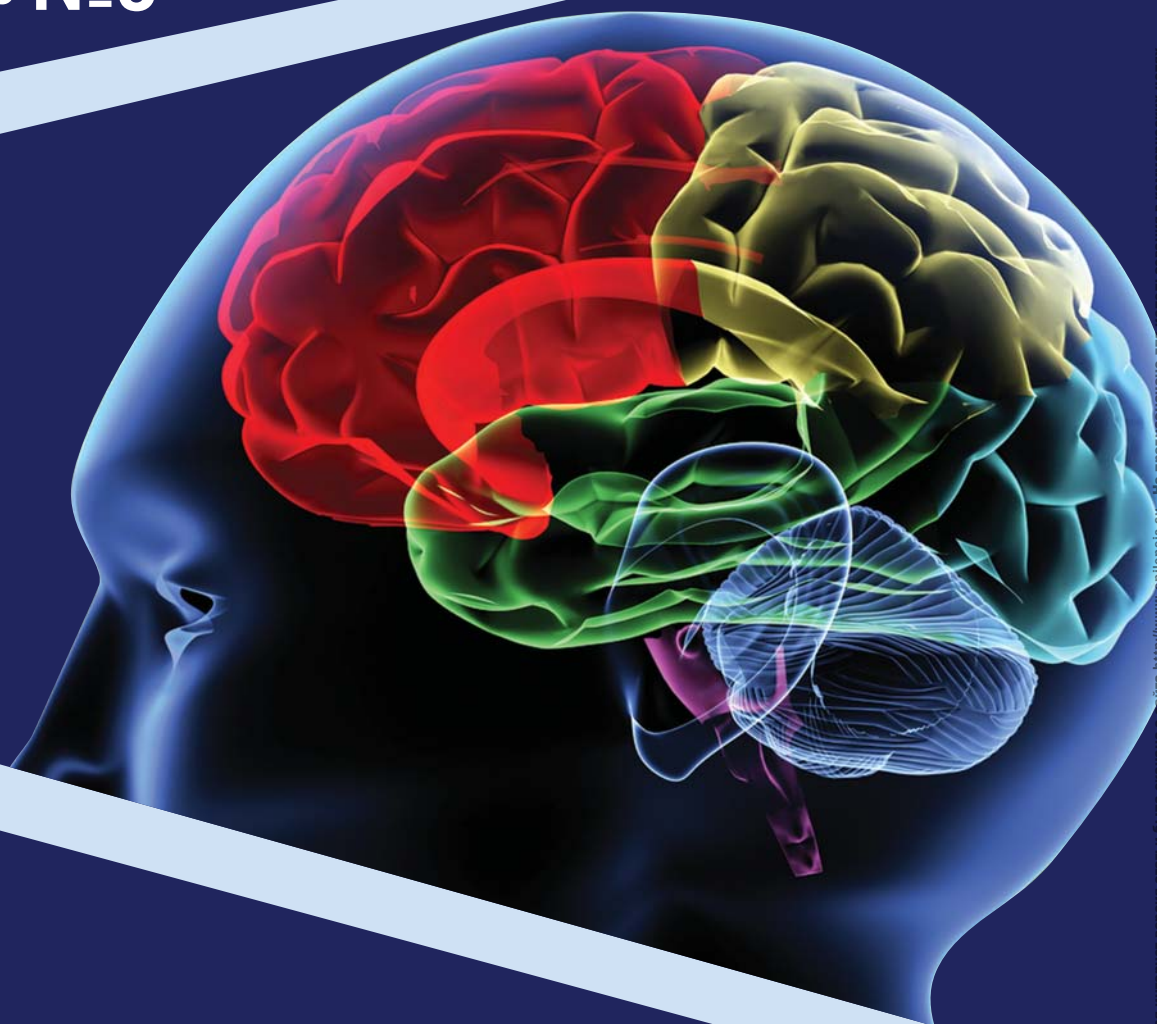


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2014 Том 6 №3



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕНЕРИКОВЫХ АНАЛОГОВ АЭП

Нурмухаметова С.Р.

ГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

## Терапевтические цели врача

- Купировать приступы
- Предотвратить появление приступов
- Предотвратить или минимизировать:
  - побочные эффекты АЭП;
  - возможное ухудшение течения эпилепсии.
- Улучшить качество жизни пациентов:
  - в личной сфере;
  - в социальной среде.
- Обеспечить простую и доступную помощь
- С комплаентности пациента

Слайд 1.

## Терапевтические цели врача

- Комплаентность пациентов
- После того, как у больного с эпилепсией удалось достичь цели лечения – контроля над приступами, важное значение имеет поддержание ремиссии заболевания
- Больные с эпилепсией гораздо сильнее зависят от конкретных препаратов, причем эта связь, помимо наименования и упаковки, включает также форму выпуска и дозировку, а иногда и вкус лекарства
- Поэтому одним из важных аспектов в процессе длительного многолетнего лечения является вопрос о взаимосвязи лекарственных препаратов как различных групп, так и оригинальных и воспроизведенных препаратов
- Вопрос взаимозаменяемости оригинальных АЭП и генериков особенно актуален в настоящее время в связи с появлением на фармацевтическом рынке значительного числа генериков
- На российском фармацевтическом рынке доля генериков – 78-95%

Слайд 2.

## По данным мировой статистики

- В 68% случаев фармацевты заменяют оригинальный препарат генериком
- 22% врачей, выписывающих препараты, не знают о его замене фармацевтом
- 86% больных не знают ничего о существовании генериков
- 23% пациентов связывают ухудшение течения эпилепсии именно с заменой оригинального препарата на генерик

Слайд 3.

**ВОЗ** считает допустимыми различия в концентрации АЭП между брендом и генериком в пределах 80-125%. Однако это неприемлемо для пациентов, вынужденных применять АЭП годами и в политерапии.

Доказательства биоэквивалентности генериков получают только на здоровых добровольцах (24-36 чел.), в основном с разовым, а не с длительным приемом препарата и исключительно в виде монотерапии

Для многих АЭП (КБ, ВА и др.) известны многочисленные лекарственные взаимодействия и изменения фармакокинетики в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний, которые явно могут усилить существующие различия биодоступности

Поэтому заявляемая биоэквивалентность генерика оригинальному препарату бывает относительной

Слайд 4.

## Проблемы, связанные с применением генериковых аналогов (ГА) АЭП

- Применение генериков в эпилептологии может быть оправдано экономическими, но не медицинскими соображениями
- Навязываемое представление о ГА, как идентичных оригинальным брендовым лекарственным препаратам (ОП), не соответствует реальной действительности
- Не идентичность ОП и ГА в реальной практике часто проявляется в различиях клинической эффективности и переносимости

Слайд 5.

## Осложнения при переходе с генерика на оригинальный препарат и наоборот [Crawford P., Hall W., Chappell B., Collings Y., Stewart A.]

- Всего обследовано 1343 пациента
- У 251 (18,7%) проведены замены препаратов
- О появлении проблем сообщили 27 (10,8%) пациентов

Слайд 6.



### Экономические проблемы, связанные с заменой препарата [Crawford P., Hall W., Chappell B., Collings Y., Stewart A.]

- ▣ АЭТ получают 360000 чел.
- ▣ Проблемы, связанные с заменой препарата, появились у 39000 пациентов
- ▣ Увеличилось количество врачебных консультаций
- ▣ Дополнительные расходы – 140 долл. на пациента в год

Слайд 7.

### Экономические проблемы, связанные с заменой препарата [Crawford P., Hall W., Chappell B., Collings Y., Stewart A.]

- ▣ Увеличение числа приступов отмечалось у 52% пациентов, причем 23% всех пациентов считали, что ухудшение в их состоянии вызвано переходом на генерик
- ▣ ½ пациентов с большим числом приступов говорили о том, что ухудшение течения эпилепсии оказало серьезное («разрушительное») действие на их жизнь

Слайд 8.

### Врачи, столкнувшийся с рецидивом приступов или развитием побочных эффектов при переводе с оригинального препарата на генерик должен:

- определить концентрацию АЭП в крови на момент рецидива или появления ПЭ;
  - определить концентрацию АЭП после возвращения на ОП;
  - подтвердить комплаентность пациента;
  - понять, возможен ли повторный перевод на генерик с определением концентрации его в крови через время, равное пяти периодам полураспада препарата;
- После этого пациента необходимо вернуть на базисную терапию.

Слайд 9.

### Проблемы, связанные с применением генериковых аналогов ПЭП

- ▣ Главная проблема – быстрое замещение одного ПЭП на другой: оригинальный препарат на генерик, генерик на другой генерик, генерик на оригинальный препарат.
- ▣ Наиболее опасным результатом считается срыв медикаментозной ремиссии, утяжеление течения эпилепсии, эпилептический статус!
- ▣ Отдаленные последствия подобной тактики лечения – ухудшение качества контроля приступов и формирование фармакорезистентных форм эпилепсии!
- ▣ Многочисленные исследования, посвященные переключениям на генерик различных ПЭП, показали высокий риск срыва медикаментозной ремиссии

Слайд 10.

### Проблемы, связанные с применением генериковых аналогов ПЭП

- ▣ Группа особого риска – больные с медикаментозной ремиссией
- ▣ Особая осторожность – подростки
- ▣ Тактика применения генерического аналога не должна отличаться от тактики применения других форм ПЭП
- ▣ Любые замены должны быть строго обоснованы медицинскими показаниями
- ▣ Недопустимы смены оригинального препарата на генерик у больных в ремиссии
- ▣ Введение генерика в схему терапии не исключает титрования терапевтической дозы

Слайд 11.

### Проблемы, связанные с применением генериковых аналогов ПЭП

- ▣ Национальные рекомендации и консенсусы ведущих эпилептологов Европы и США, РФ по применению генерических препаратов в эпилептологии – недопустимость необоснованных взаимозамен оригинального препарата на генерик (риск для жизни и здоровья больного)

Слайд 12.



### Рекомендации экспертного совета РПЭЛ по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов для лечения эпилепсии

- Следует информировать пациента о наличии ОП и воспроизведенных препаратов, их достоинствах и недостатках
- Начинать терапию предпочтительно с ОП либо с ГА, сделанных по стандартам GMP
- У детей раннего возраста в стартовой терапии следует выбирать ОП с замедленным высвобождением активного вещества при отсутствии таковых у ГА
- Следует избегать замен с одного ГА на другой в связи с тем, что они могут быть не биоэквивалентны между собой

Слайд 13.

### Рекомендации экспертного совета РПЭЛ по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов для лечения эпилепсии

- У больного в ремиссии следует избегать любой замены ПЭП. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные явления и неблагоприятные социальные последствия для больного
- Особые группы пациентов (дети, беременные, пожилые, пациенты с нарушениями метаболизма) обладают более высоким риском неудачи терапии при замене ПЭП и требуют более осторожного отношения
- Работники аптечной сети не должны производить замену ПЭП без согласования с пациентом и лечащим врачом. Врач должен информировать пациента о возможных последствиях замены
- При вынужденной замене ПЭП рекомендуется мониторинг его концентрации в крови.

Слайд 14.

Пациент, Ш.Д., 26 лет. Жалобы на приступы с отключением сознания по типу «замирания», с фиксацией взгляда, с совершенным неосознанных движений по типу «причмокивания», «бормотанием», «перебиранием рук», «хватает руками», продолжительностью до 1-3 мин., с последующим оглушением, заторможенностью. Кроме этого, отмечаются приступы с утратой сознания по типу «замирания», с «выкриком», с поворотом головы и глазных яблок вправо, с тоническим напряжением в руках, ногах, до 1 мин., ежедневно, иногда до 11 в месяц; приступы с судорогами в руках, ногах, продолжительностью до 2 мин., с прикусом языка, остановкой дыхания, возникающие утром после пробуждения, днем в бодрствовании, с последующей дезориентированностью, частотой до 8 в месяц. Перед приступом – сонливость.

Слайд 15.

Anamnesis morbi: в возрасте 9 мес. – фебрильные судороги.  
Манифестация припадков – в 5 лет, с судорожных приступов, частотой до 10 в месяц, со склонностью к серийности. В 14 лет добавились приступы «замирания», частотой до 12 в месяц, серийно до 3-4 в сут.  
Первые АЭП – фенobarбитал, бензонал, финлепсин – принимал длительное время.  
С 2012 г. изменена терапия (финлепсин-ретард 1200 мг/сут.+ депакин-хроно 1000 мг/сут. + кеппра 2000 мг/сут. Частота припадков: приступы «замирания» – до 20 в нед., до 3-4 в день, судорожные приступы – до 6-7 в мес.

Слайд 16.

С октября 2013 г. в терапию добавлен Вимпат (лакосамид) 300 мг/сут., увеличена доза финлепсина-ретард до 1600 мг/сут., постепенно отменен депакин-хроно. При попытке увеличить дозу Вимпата до 350 мг/сут. были отмечены нежелательные эффекты в виде рвоты, головокружения, шаткости при ходьбе. На фоне приема Вимпат 350+Левитинол 2000+Финлепсин-ретард 1600 частота припадков сохранялась высокой. В настоящее время принимает Вимпат (лакосамид) 200 мг/сут.+Левитинол (леветирацетам) 2000 мг/сут.+Финлепсин-ретард 1600 мг/сут. Переносимость препаратов хорошая.

Слайд 17.

Акушерский анамнез матери: «затяжные роды», к груди приложен на 3-е сутки. Наследственность неотягощена. ЧМТ – отрицает. Неврологический статус: без очаговой симптоматики

Слайд 18.



**Ночной Видео-ЭЭГ-мониторинг (г. Уфа, «Медстандарт», 18.04.14):** во 2-ю стадию сна высоким индексом регистрировалась субклиническая эпилептиформная активность, как диффузная (до 70 разрядов) в виде коротких разрядов комплексов острая-медленная волна амплитудой до 100 мкВ, частотой до 2,5 Гц, 0,5-1 сек., так и региональная в виде единичных комплексов острая-медленная волна с локализацией в лобно-центральных отделах полушарий билатерально-синхронно, билатерально-асинхронно, с акцентом справа, с периодическим распространением на передне-височную область справа.

Слайд 19.

**MPT г/м высокоточная при эпилепсии (ГПН МИБС, г. С-Петербург, 2013):** явления минимально выраженной кортикальной атрофии, умеренно расширенные субарахноидальные пространства по конвексентальной поверхности мозга в проекции лобных и теменных долей, незаращение листков прозрачной перегородки с ее кистозным, до 11,6 мм, расширением. Определяется минимальная асимметрия гиппокампов (D>S), равномерное повышение интенсивности сигнала по T2 и FLAIR от гиппокампов (более в проекции левого), признаков наличия мелких кистозных включений в головках обеих гиппокампов не выявлено, признаки нарушения внутренней архитектоники в проекции головки и тела левого гиппокампа.

Слайд 21.

**Диагноз:** «симптоматическая фокальная эпилепсия со сложными, вторично-генерализованными припадками, со склонностью к серийности. Фармакорезистентность».  
**Лечение:** Вимпат 200 мг/сут.+Левитинол 2000 мг/сут.+Финлепсин-ретард 1600 мг/сут.  
**Дальнейшая лечебная тактика? Хирургия?**

Слайд 23.

**MPT г/м (2012):** незаращение листков прозрачной перегородки на уровне передних рогов и тел боковых желудочков с формированием полости до 12 мм в поперечнике. Субарахноидальное пространство большого мозга умеренно расширено в лобных и теменных долях конвексентально, локально кистоподобно парамедианно в базальных отделах правой лобной доли, размерами 20×6×7 мм.

Слайд 20.

При многокисельной спектроскопии гиппокампов получен спектр основных метаболитов: соотношение основных метаболитов (большой «тройки» - Cho, Cr, NAA) несколько изменено за счет умеренного снижения концентрации N-ацетиласпартата (NAA) в проекции головок и медиальных отделов амигдал с обеих сторон – более выражено слева, умеренное увеличение уровня Холина (Cho), вероятно, связано с возрастом пациента, признаков метаболической рестрикции глутамат-глутаминового цикла не выявлено. Признаков ишемизации в проекции гиппокампов не выявлено, отмечается присутствие лактата. Концентрация мио-инозитола минимально повышена в головках и телах гиппокампов – вариант нормы.

Слайд 22.

**Заключение консилиума** (проф. А.В. Лебедева, проф. К.В. Воронкова, проф. И.А. Жидкова, д.м.н. М.В. Усюкина, к.м.п. И.Ю. Ковалева, врач МРТ С.В. Димент): «симптоматическая фокальная эпилепсия со сложными, вторично-генерализованными припадками, со склонностью к серийности».

#### Рекомендации:

1. Повторное ВЭМ в состоянии бодрствования.
2. Постепенная отмена карбамазепина.
3. Назначение препарата Лирика 450-600 мг/сут.

Слайд 24.