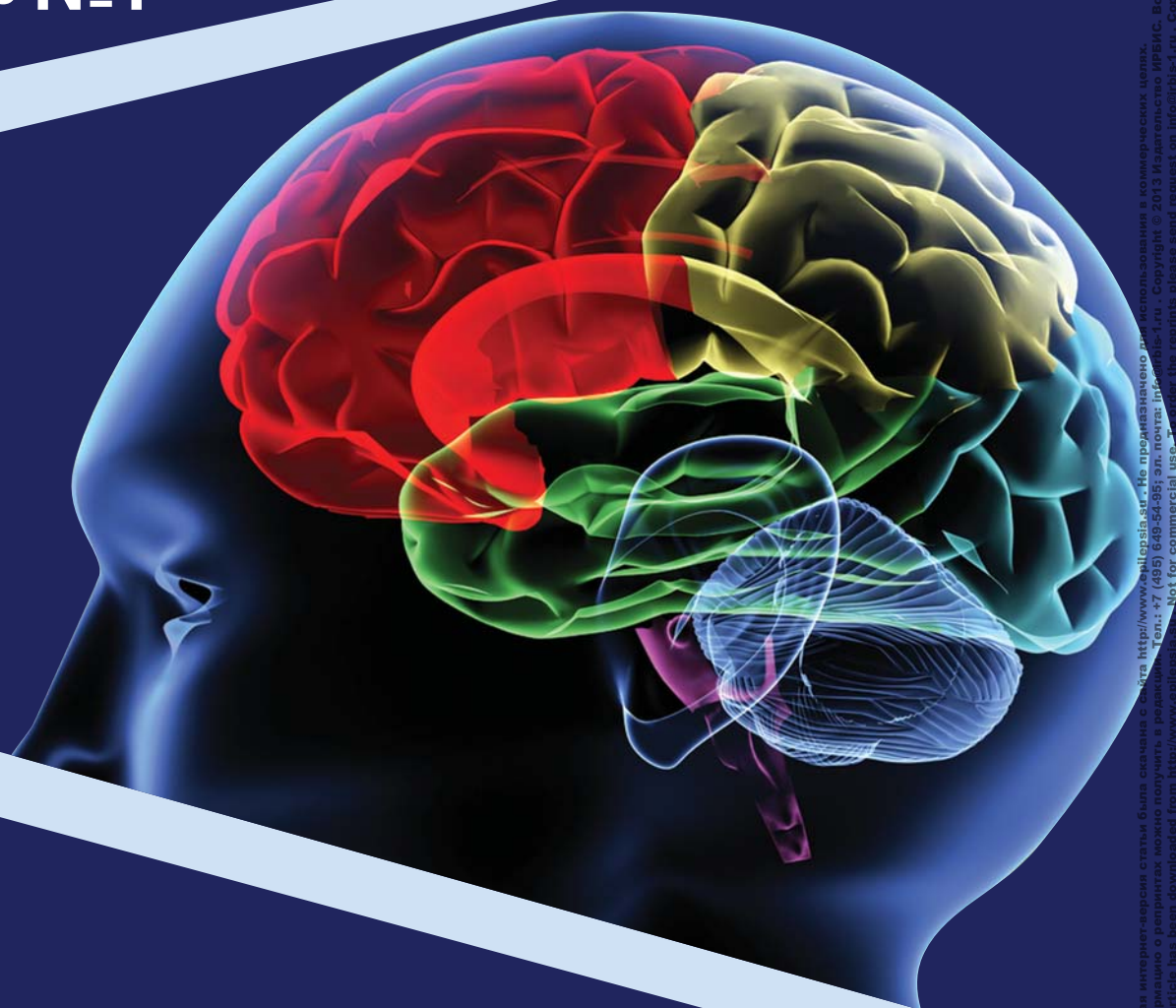


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2013 Том 5 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕРИЧЕСКОГО ВАЛЬПРОАТА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИЛЕПСИИ (по результатам проведенного наблюдения в учреждениях здравоохранения амбулаторной сети г. Москвы)

Артемова И.Ю.², Бадалян О.Л.¹, Богомазова М.А.², Журавлева И.И.²,
Исмаилов А.М.², Комелькова Е.Г.², Лесинкер Л.Н.², Логвинов Ю.И.²,
Отческая О.В.², Петров С.В.², Савенков А.А.¹, Соломатин Ю.В.²,
Теплышева А.М.², Вдовиченко Т.Н.², Хромых Е.А.², Чуканова А.С.²,
Лебедева А.В.¹, Бурд С.Г.¹, Бойко А.Н.¹

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² Городские поликлиники г. Москвы

Резюме: в приведенной статье представлены результаты фокусного наблюдения изучения взаимозаменяемости генерика Конвулекса в ретардной форме и оригинального ПЭП – Депакин хроно на Вальпарин XR (производства Торрент Фармасьютикалс, Индия) у пациентов с различными формами эпилепсии. В фокусном наблюдении приняло участие 30 пациентов с фокальными формами эпилепсии: 17 мужчин и 13 женщин в возрасте от 23 до 62 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что перевод пациентов с предыдущей терапии на Вальпарин XR в целом сопровождался стабильным уровнем контроля над приступами.

Ключевые слова: эпилепсия, вальпроаты, Вальпарин XR.

Согласно фармакоэкономическим исследованиям существует зависимость стоимости терапии эпилепсии от уровня контроля приступов (чем выше контроль над приступами, тем ниже стоимость лечения). Следовательно, оптимальный контроль над приступами (с минимальным количеством

побочных проявлений) – это ключевой фактор, снижающий стоимость лечения [1].

Замена одного препарата другим (оригинального генериком и наоборот или одного генерика другим) может иметь опасные и, порой, непредвиденные последствия для пациента (рост частоты приступов и/или нежелательных явлений), что влечет за собой непредвиденные прямые затраты, связанные с дополнительными визитами к врачу, лабораторными анализами, госпитализацией [4]. Поэтому изучение взаимозаменяемости оригинального и генерического препарата, а также эквивалентность одного генерика другому представляется целесообразным направлением, которое позволяет сделать лечащему врачу правильный выбор в условиях нестабильной обстановки с льготным обеспечением и наличием большого количества генерических аналогов.

Вальпроевая кислота на сегодняшний день остается одним из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения эпилепсии. Точный механизм действия вальпроевой кислоты до сих пор до конца не известен, однако принято считать, что она обуславливает повышение концентрации ГАМК (ингибиторного нейротрансмиттера ЦНС) в головном мозге [2]. Вальпроевая кислота также проявляет ингибирующий эффект по отношению к ферментам, катаболизирующим ГАМК (сукцинат-семиальдегид-дегидро-

Основные характеристики пациентов на период включения в наблюдение	Количество пациентов
Общее количество пациентов	30
Количество мужчин	17
Количество женщин	13
Количество пациентов с СФЭ	18
Количество пациентов с КФЭ	12
Количество пациентов, принимающих Депакин хроно	18
Количество пациентов, принимающих Конвулекс в ретардной форме	12
Количество пациентов в клинической ремиссии	10
Количество пациентов с 75% контролем над приступами	12
Количество пациентов с 50% контролем над приступами	4
Количество пациентов с 25% контролем над приступами	4

Таблица 1. Основные характеристики пациентов на момент включения в наблюдение.

геназы) и блокирует обратный захват ГАМК в глиальные и нервные окончания. В ряде исследований было показано, что вальпроевая кислота может блокировать низковольтажные кальциевые каналы Т-типа [3], а также взаимодействовать с потенциал-зависимыми натриевыми каналами по механизму, схожему с фенитоином и карбамазепином.

Целью настоящего наблюдения стало изучение взаимозаменяемости генерика Конвулекс в ретардной форме и оригинального ПЭП – Депакин хроно на Вальпарин ХР (производства Торрент Фармасьютикалс, Индия) у пациентов с различными формами эпилепсии.

Материалы и методы

Описание клинической группы

В фокусном наблюдении приняло участие 30 пациентов с фокальными формами эпилепсии: 17 мужчин и 13 женщин в возрасте от 23 до 62 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии (18 человек с симптоматической фокальной эпилепсией, 12 человек – с криптогенной фокальной эпилепсией) (см. табл. 1). Диагноз эпилепсии был установлен на основе Международной классификации эпилепсии (1989). Тип эпилептических приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981).

В наблюдение включались пациенты, уже принимавшие Конвулекс или Депакин в пролонгированной форме с различной степенью эффективности (уровень контроля над приступами – от 25% и выше, а также пациенты с медикаментозной ремиссией). Наблюдение проводилось в эпилептологических кабинетах амбулаторной сети г. Москвы. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) Для определения статистической значимости различий эффективности в группах больных (урежение приступов) применялся критерий χ^2 , или точный тест Фишера с $p < 0.05$.

Критерии включения:

1. Больные в возрасте 18-65 лет.

2. Пациенты с верифицированным диагнозом эпилепсии или эпилептического синдрома в соответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов (ILAE 1989).

3. Пациенты, принимавшие вальпроаты в пролонгированной форме с различной степенью эффективности.

4. Получение информированного согласия у пациента за несколько дней до Визита 1 или в день Визита 1.

Критерии исключения из группы:

1. Повышенная чувствительность к препаратам вальпроевой кислоты в анамнезе.

2. Острый и хронический гепатит.

3. Тяжелые нарушения функции печени и/или поджелудочной железы: увеличение показателей АСТ, АЛТ, Щелочной фосфатазы более чем в 3 раза от нормы.

4. Геморрагический диатез, тромбоцитопения.

5. Суицидальные попытки в анамнезе.

6. Наличие в анамнезе передозировки лекарственными средствами.

	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Клиническая оценка эффективности предшествующей терапии	X		
Анализ концентрации вальпроевой кислоты	X		X
Оценка состояния пациента по шкале QOLIE-10	X		X
Инициация терапии Вальпарин ХР с пошаговой титрацией	X		
Оценка эффективной дозы Вальпарин ХР		X	X
Клиническая оценка эффективности терапии Вальпарин ХР		X	X
Оценка профиля переносимости Вальпарин ХР			X

Таблица 2. Дизайн исследования.

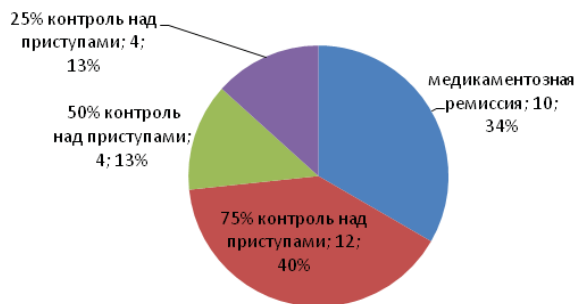


Рисунок 1. Клиническая эффективность до перевода на Вальпарин хроно.

Дизайн наблюдения

Наблюдение состояло из трех визитов (1, 2 и 3), на каждом из которых проводили клиническую оценку эффективности терапии и регистрировали возможные побочные эффекты (см. табл. 2). Продолжительность периода наблюдения составила два месяца.

Анализ эффективности

Клиническая оценка эффективности проводилась на основании изменения частоты приступов после перевода на терапию Вальпарин XR. На третьем визите к окончанию наблюдения распределение эффективности при терапии Вальпарин XR было представлено следующими значениями:

- полное отсутствие приступов было отмечено у 9 пациентов, что на одного пациента меньше, по сравнению с началом наблюдения. Количество пациентов с урежением приступов на 75% составило 12 человек, что соответствует количеству пациентов с данным уровнем контроля над приступами на базовой линии. Из четырех пациентов с урежением приступов на 50% на старте наблюдения у трех человек количество приступов осталось прежним; у трех человек из четырех с 25% контролем над приступами на базовой линии частота приступов не изменилась. Для пациентов данных групп требуется дальнейшее динамическое наблюдение и при коррекции принимаемой дозы Вальпарин XR возможно также улучшение клинической картины. У одного пациента из группы 50% контроля над приступами на фоне перевода на Вальпарин XR было отмечено увеличение ча-

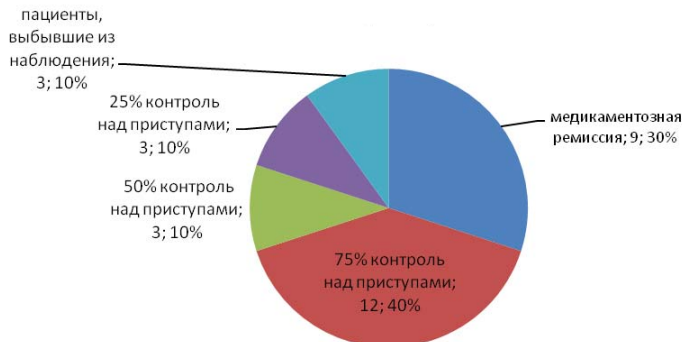


Рисунок 2. Клиническая эффективность после перевода на Вальпарин хроно.

стоты приступов (с 1 до 2-3 в раз в месяц). Еще у одного пациента с 25% контролем над приступами на базовой линии замена Конвулекса в ретардной форме на Вальпарин XR вызвала аллергию в виде сыпи, что потребовало отмены препарата. У одного пациента с изначальной ремиссией на конвулексе в ретардной форме была отмечена отрицательная динамика на ЭЭГ (при сохранении ремиссии) и у одного пациента при замене Депакин хроно на Вальпарин XR произошел срыв ремиссии и возобновление приступов (см. рис. 1,2).

Таким образом, на основании представленных данных (см. рис. 1, 2) замена препаратов на Вальпарин XR приводила к учащению приступов у двух больных, и у одного пациента потребовалась отмена препарата ввиду нежелательных явлений.

Анализ эффективности включал в себя и оценку качества жизни. Данные показатели оценивались дважды – на визите 1 и визите 3 и при получении результатов сопоставлялись с результатами клинической эффективности терапии.

К сожалению, ввиду ограниченного размера выборки нет возможности сделать заключения о статистической значимости изменения показателя качества жизни после перевода на Вальпарин XR. Однако в целом после перехода на Вальпарин XR не было отмечено значимой негативной динамики в показателе качества жизни пациентов с эпилепсией. Стоит отметить, что в данном фокусном наблюдении четко прослеживается зависимость показателя качества жизни от уровня контроля над приступами (см. табл. 3).

Критерии объединения	Средний балл по QOLIE-10 до перевода	Средний балл по QOLIE-10 после перевода на Вальпарин XR *
Медикаментозная ремиссия	19,2; N=10	20,1; N=9
Урежение приступов на 75%	27,2; N=12	24,7; N=12
Урежение приступов на 50%	31,3; N=4	31,7; N=3
Урежение приступов на 25%	33,5; N=4	36; N=3

Таблица 3. Распределение среднего балла по шкале QOLIE-10 у пациентов до и после перевода на Вальпарин XR.

*3 пациента выбыли из наблюдения в связи с аггравацией приступов и нежелательными явлениями.

Критерии объединения	Средняя эффективная доза/концентрация ПЭП до перевода на Вальпарин ХР	Средняя эффективная доза/концентрация ПЭП после перевода на Вальпарин ХР*
Медикаментозная ремиссия	1250 мг/сут., C=75,7 мкг/мл; n=10	1250 мг/сут., C=77,7 мкг/мл; n=9
Урежение приступов на 75%	1536,4 мг/сут., C=78,6 мкг/мл; n=12	1559 мг/сут., C=78,1 мкг/мл; n=12
Урежение приступов на 50%	1750 мг/сут., C=90,5 мкг/мл; n=4,	1750 мг/сут., C=93,5 мкг/мл; n=3
Урежение приступов на 25%	1750 мг/сут., C=55,8 мкг/мл n=4	1750 мг/сут., C=62,1 мкг/мл; n=3

Таблица 4. Распределение средних эффективных доз Вальпарин ХР в зависимости от эффективности терапии.

*3 пациента выбыли из наблюдения в связи с аггравацией приступов и нежелательными явлениями.

Анализ безопасности и переносимости

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, включенных в наблюдение и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. В ходе статистического анализа оценивалось также число пациентов, выбывших из исследования из-за побочных эффектов.

Зарегистрированные в ходе наблюдения нежелательные явления

Зарегистрированные в ходе наблюдения нежелательные явления (любой неблагоприятный объективный или субъективный симптом или заболевание, которые появляются или усиливаются после начала приема исследуемого препарата, даже если эти явления, по мнению исследователя, не связаны с прие-

мом исследуемого препарата) включали в себя сыпь (1 человек), тремор и тошнота (1 человек). В целом, у пациентов была отмечена удовлетворительная переносимость Вальпарин ХР.

Зависимость эффективности терапии Вальпарин ХР от дозы препарата

Распределение респондеров в зависимости от дозы Вальпарин ХР представлено в таблице 4.

Сравнение средних эффективных доз вальпроевой кислоты до и после перевода на Вальпарин ХР иллюстрирует незначительное увеличение дозы в группах с 75% контролем над приступами, тогда как у пациентов всех остальных групп средняя эффективная доза осталась прежней. Однако при анализе средней эффективной концентрации вальпроата бы-

ВАЛЬПАРИН® ХР

вальпроевая
кислота

300 мг № 30, 100
500 мг № 30, 100



Рег. номер: П №015033/01



**Препарат
первого выбора
в лечении
эпилепсии**

Вальпарин® ХР обеспечивает оптимальный контроль над приступами при переводе с оригинального и другого генерического препарата

Производитель
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛТД., Индия

Представительство в России: Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
тел.: (495) 258 59 90, факс: (495) 258 59 89, www.torrentpharma.ru

ло показано, что после перевода на Вальпарин XR зарегистрировалось незначительное повышение концентрации действующего вещества при сохранении прежней дозы.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что перевод пациентов с предшествующей терапии на Вальпарин XR в целом

сопровождалось стабильным уровнем контроля над приступами. Дальнейшее уточнение прогноза эффективности/переносимости препарата и подгрупп больных, которым наиболее обоснованно будет назначение Вальпарин XR, возможно при увеличении числа пролеченных пациентов и длительности наблюдения.

Литература:

1. Власов П.Н., Орехова Н.В. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 111 (10): 39-43.
2. Owens MJ, Nemeroff CB. Psychopharmacol Bull. 2003; 37 (2): 17-24.
3. Todorovic S.M., Lingle C.J. J. Neurophysiol. 1998 Jan; 79 (1): 240-52.
4. Wilby J., Kainth A., Hawkins N., Epstein D., McIntosh H., McDaid C., Mason A., Golder S., O'Meara S., Sculpher M., Drummond M., Forbes C. Health Technol. Assess. 2005 Apr; 9 (15): 1-157, III-IV.

EXPERIENCE GENERIC VALPROATE IN ADULTS WITH FOCAL EPILEPSY

(Results the observations in Moscow health facility outpatient network)

Artemova I.Yu.², Badalyan O.L.¹, Bogomazova M.A.², Zhuravleva I.I.², Ismailov A.M.², Komelkova E.G.², Lesinker L.N.², Logvinov Yu.I.², Otcheskaya O.V.², Petrov S.V.², Savenkov A.A.¹, Solomatin Yu.V.², Teplysheva A.M.², Vdovichenko T.N.², Chromich E.A.², Chukanova A.C.², Lebedeva A.V.¹, Burd S.G.¹, Boyko A.N.¹

¹ Department of Neurology and Neurosurgery GBOU VPO RNIMU them. N.I. Pirogov Russian Ministry

² Urban clinics in Moscow

Abstract: In this article the results of the study of focal observations of interchangeability of generic Konvuleksa to retard and original probe Depakine chrono on Valparin XR (production Torrent Pharmaceuticals, India) in patients with various forms of epilepsy. In focal observations was attended by 30 patients with focal forms of epilepsy: 17 men and 13 women aged 23 to 62 years with different disease duration and the presence of seizures, which differ according to the type and etiology. Based on these results it can be concluded that the transfer of patients with previous therapy Valparin XR generally accompanied by a stable level of seizure control.

Key words: epilepsy, valproate, Valparin XR.