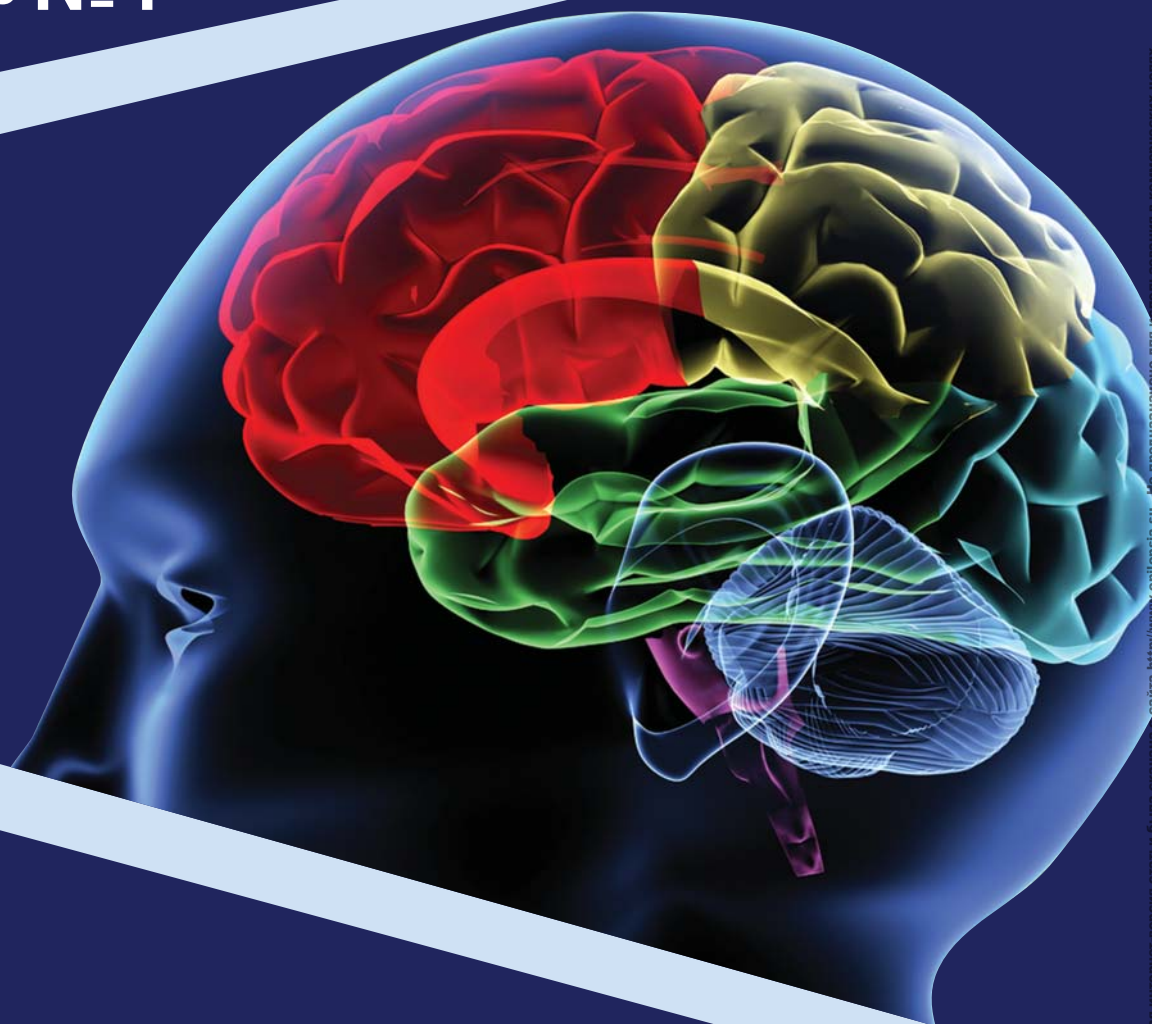


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №4



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# ОПЫТ ЗАМЕНЫ ПРЕПАРАТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ В ДЕТСКОЙ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Щедеркина И.О.<sup>1</sup>, Заваденко Н.Н.<sup>2</sup>, Колтунов И.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

*Резюме: представлено клиническое наблюдение за амбулаторными пациентами с диагнозом эпилепсия на базе детского неврологического отделения Морозовской ДГКБ при переводе с оригинального на генерический препарат вальпроевой кислоты. Подобные изменения в противосудорожной терапии у четверти больных приводили к ухудшению течения заболевания в виде срыва клинической ремиссии, ухудшения на электроэнцефалографии, а также появлению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и к снижению когнитивных функций. На основе данного наблюдения можно подтвердить тот факт, что у пациентов с эпилепсией, находящихся в ремиссии, не рекомендован перевод с оригинального препарата на генерик.*

*Ключевые слова: эпилепсия, вальпроевая кислота, генерики, изменение противосудорожной терапии.*

На протяжении последних лет наблюдается быстрое увеличение количества новых противоэpileптических препаратов (ПЭП). Появление новых генериков неизбежно и экономически обусловлено, хотя существует множество публикаций, в которых доказана возможность серьезного риска ухудшения состояния больного при замене оригинального препарата генериком (и наоборот) или одного генерика другим. Клиническая проблема с генериками сводится в основном к биодоступности, терапевтической эквивалентности [1,2,7]. В нескольких исследованиях представлены спорные результаты, большая часть которых указывает на неэквивалентность замены препарата, чем на эквивалентность.

Клинические наблюдения обычно проводятся в небольших недифференцированных группах больных, среди которых могут быть лица с разной степенью общего риска ухудшения течения эпилепсии вследствие замены препаратов.

С приемом ПЭП может быть связано развитие побочных эффектов. В противопоставление к непредвиденной и редко проявляющейся идиосинкразии на ПЭП побочные реакции чаще всего связаны с дозой препарата. В таких случаях концентрация препарата в сыворотке крови превышает верхнюю границу так называемой терапевтической концентрации [4,5].

Для обоснования клинической эффективности ПЭП необходим оптимальный контроль эпилептических приступов у пациентов, получающих дозу препарата, максимально контролирующую приступы, но не приводящую к появлению побочных эффектов. Эти две характеристики – оптимальный контроль приступов и отсутствие побочных эффектов – определяют ценность препарата и являются критерием правильности лечения [3].

Немаловажным является экономический фактор, то есть стоимость лечения. Генерики, производимые фирмами без больших финансовых затрат на синтез, доклинические и клинические исследования и выведение препаратов на фармацевтический рынок, могут быть значительно дешевле. Клинические наблюдения указывают на то, что замена оригинального препарата генериком, содержащим ту же лекарственную субстанцию, может в некоторых случаях приводить к возобновлению эпилептических припадков или развитию токсических эффектов препарата. Это возникает вследствие того, что биодоступность и связанная с ней биоэквивалентность генериков отличаются от оригинальных препаратов и/или их оценка произведена недостаточно полно или правильно [6,9].

Литературные данные, относящиеся к клиническим аспектам замены оригинальных препаратов генериками, противоречивы и не дают однозначного ответа [10]. Большинство авторов придерживаются мнения о том, что замена оригинального препарата генериком и наоборот или одного генерика другим не является безразличной для пациента и может быть даже опасной, но имеются исследования, результаты которых не подтверждают данные выводы.

В открытых рандомизированных исследованиях, проведенных у 64 больных, которые в течение четырех недель принимали оригинальный препарат солей вальпроевой кислоты (ВК), а в дальнейшем в течение еще четырех недель – генерик [12], не выявили разницы в частоте приступов, концентрации препарата в плазме при использовании обоих препаратов. Исследования FDA (1998) продемонстрировали разность в биодоступности препаратов ВК. В исследованиях Mattson (2002) генерик ВК вызывал больше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в сравнении с оригинальным препаратом пролонгированного действия. Замена оригинального препарата ВК генериком вызвала снижение концентрации препарата в крови и появление приступов после 3-летнего бесприступного периода.

Клинические наблюдения, связанные с заменой препаратов и оценивающие эффективность и стоимость лечения, представил Wilner [14]. На основании анализа анкет, на которые отвечал 301 невролог, сделан вывод о том, что в результате замены оригинального препарата генериком 81,4% неврологов чаще всего наблюдали увеличение количества приступов (67,8%) или токсических побочных эффектов (56%). В случае замены одного генерика другим эти показатели составляли 32,5 и 26,6% соответственно. По этой причине возникала необходимость в дополнительных визитах к врачу, консультациях, а также в госпитализации. Это приводило к дополнительным затратам (675 004 доллара) — в основном за счет госпитализации. Автор считает, что данный результат ставит под сомнение тот факт, что замещение оригинального препарата генериком может быть экономически выгодным. К подобным выводам пришли Jobst и Holmes (2004).

Замена оригинального препарата генериком не может осуществляться только по причине разницы в их цене [8,11]. Что касается указанных групп больных с повышенным риском развития негативных эффектов при замене препарата, косвенные затраты на лечение в случае развития этих эффектов могут значительно превышать средства, которые пациент сэкономит при замене препарата.

Приказом Минздравсоцразвития России № 97 от 17.02.2006 г. (рег. в Минюсте № 7561 от 06.03.2006) установлено, что выписка рецептов на лекарственные средства, включенные в Перечень лекарственных

средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи отдельным категориям граждан, имеющим право на получение государственной социальной помощи, утвержденный Минздравсоцразвития РФ в установленном порядке, производится по международным непатентованным названиям, а в случае их отсутствия – по иным названиям лекарственных средств, зарегистрированным на территории Российской Федерации.

**Целью нашего исследования** была оценка эффективности ПЭП при замене препаратов ВК (перевод на генерики) в связи с изменениями условий выписки лекарственных средств при оказании дополнительной бесплатной медицинской помощи детям.

### Материалы и методы

Проанализирована группа детей из 43 человек (средний возраст – 9 лет), наблюдавшаяся на базе кабинета эпилепсии и пароксизмальных состояний неврологического отделения для детей с органическим поражением ЦНС и нарушением психики консультативно-диагностического центра Морозовской ДГКБ, с подтвержденным диагнозом эпилепсия, которым в период с октября 2012 по октябрь 2013 г. неврологом районной поликлиники проведена замена препаратов вальпроевой кислоты (ВК) – одного торгового названия на другое. После изменения терапии у детей оценивался неврологический статус, проводилось повторное ЭЭГ-исследование в бодрствовании и во время физиологического дневного (или ночного) сна. Регистрация ЭЭГ осуществлялась на 16-канальном компьютерном энцефалографе «Нейрокартограф-01-МБН» (научно-медицинской фирмы «МБН», г. Москва) и 16-канальном компьютерном энцефалографе «Nicolet» (США). Исследование крови: определение концентрации ВК, клинический анализ крови, печеночные пробы. По показаниям – УЗИ брюшной полости и психологическое тестирование (с оценкой речевых функций, письма, чтения, памяти, внимания, мышления).

### Результаты

Все дети, которым была проведена замена препарата ВК, к моменту замены находились в клинико-электроэнцефалографической ремиссии – минимум один год, максимум – четыре года. Средний возраст

Форма	РЭ	ИЗЭ	КФЭ	ДАЭ	ЮАЭ	ЮМЭ	СФЭ	Синдром Дузе	Псевдо-Леннокс
Количество	6	3	8	7	5	6	6	1	1
Ухудшение	2	1	2	2		2	1	1	

**Таблица 1.** Формы эпилепсии у детей в обследованной группе и формы с ухудшением при замене препарата вальпроевой кислоты: РЭ – роландическая эпилепсия; ИЗЭ – идиопатическая фокальная эпилепсия с затылочными пароксизмами; КФЭ – криптогенная фокальная эпилепсия; ДАЭ – детская абсансная эпилепсия; ЮАЭ – юношеская абсансная эпилепсия; ЮМЭ – юношеская абсансная эпилепсия; СФЭ – симптоматическая фокальная эпилепсия; Синдром Дузе (эпилепсия с миоклонически-астатическими приступами).

пациентов – 9,1 год (от 4 до 15 лет). Приблизительно в равном количестве в группе были мальчики и девочки (23 против 20).

Формы эпилепсии среди детей данной группы представлены в таблице 1: общее количество по формам и формы, при которых было отмечено ухудшение состояния по различным показателям.

Среди обследованных пациентов 12 детей находились на дуотерапии: комбинация с леветирацетамом – 7, с топираматом – 2, с карбамазепином – 2, с ламотриджином – 1. Необходимо отметить, что у всех детей проводилась замена одного препарата (вальпроата).

Наиболее часто по месту жительства при замене ВК выписывался вальпарин ХР (41 ребенок), в единичных случаях (дважды) – энкорат. Ранее дети получали следующие препараты ВК: депакин хроно – 17, конвулекс ретард – 26. Именно на них была достигнута клиничко-электроэнцефалографическая ремиссия.

Как видно из выше приведенной таблицы, ухудшение было отмечено у 11 пациентов (что составило 25,5% всех детей, которым был заменен препарат ВК). Все негативные последствия изменения лечения были разделены на несколько групп:

1. Возобновление приступов (срыв клинической ремиссии) – 2 (4,6% от общего числа);
2. Ухудшение на ЭЭГ (срыв электроэнцефалографической ремиссии, появление эпилептиформной активности) – 3 (6,5%);
3. Появление побочных эффектов: сонливости, заторможенности – 3 (6,5%), диспептических жалоб – 3 (6,5%), аллергической реакции (сыпь) – 1 (2,3%);
4. Изменение показателей крови: тромбоцитопения – 1 (2,3%), повышение уровня трансаминаз – 6 (13,9%);
5. Изменение уровня концентрации вальпроевой кислоты в крови: снижение – 5 (11,6%), увеличение – 2 (4,6%).

Общее количество превышает 100%, так как у отдельных пациентов отмечалось ухудшение нескольких показателей.

### Обсуждение результатов

Оба случая срыва клинической ремиссии наблюдались при замене конвулекса ретард: в одном случае на вальпарин ХР, в другом – на энкорат. При этом первый ребенок наблюдался по поводу симптоматической фокальной (лобнодолевой) эпилепсии и получал также топирамат (торговая марка которого не менялась); второй пациент – с ЮМЭ (ремиссия на момент срыва составляла один год).

Отрицательная динамика на ЭЭГ в виде появления эпилептиформной активности после электроэнцефалографической ремиссии (не вошли дети со срывом клинической ремиссии) была отмечена при переводе с конвулекса ретард (два случая) и депакина хроно (один случай) на вальпарин ХР:

- появление фокальной эпилептиформной активности при КФЭ (после клиничко-электроэнцефалографической ремиссии 1,5 года);
- появление повторных разрядов генерализованной эпилептиформной активности при фотостимуляции при ЮМЭ (клиническая ремиссия 3 года, электроэнцефалографическая – 2 года);
- появление повторных генерализованных разрядов эпилептиформной активности в виде комплексов пик-полипик-медленная волна в фоне при синдроме Дузе (клиничко-энцефалографическая ремиссия один год).

Здесь необходимо отметить, что с учетом форм эпилепсии (ЮМЭ, синдром Дузе) динамическое изменение на ЭЭГ (с отрицательной динамикой) может быть связано с индивидуальным течением эпилептического процесса.

Указание родителей на усиление сонливости, заторможенности при смене препарата чаще отмечались у тех детей, которые с начала наблюдения в консультативно-диагностическом центре Морозовской ДГКБ по поводу эпилепсии постоянно предъявляли жалобы церебрального спектра. При контрольном тестировании у психолога после изменения противосудорожной терапии (депакин/конвулекс – вальпарин) ухудшения когнитивных функций отмечено не было. Необходимо заметить, что данные пациенты были и с идиопатическими (РЭ, ДАЭ), и с криптогенными (КФЭ) формами эпилепсии.

У 3 (6,5%) детей было зафиксировано нарастание диспептических жалоб в виде ухудшения аппетита, тошноты, болей в животе. Все эти пациенты имели подобные жалобы в начале приема антиконвульсантов (ВК), что требовало более длительной титрации дозы и регулярного приема гепатопротекторов и ферментных препаратов. При УЗИ брюшной полости было выявлено: деформация желчного пузыря, дискинезия желчевыводящих путей, панкреатопатия. Кроме того, у этих пациентов было отмечено повышение уровня трансаминаз.

Однократно у мальчика с ИЗЭ в клиническом анализе крови выявлена тромбоцитопения (134 тыс.) через 6 мес. приема вальпарина ХР, хотя ранее он принимал конвулекс ретард в течение 1,5 лет с полной клиничко-электроэнцефалографической ремиссией и стабильными показателями крови (тромбоциты – норма). Назначение фолиевой кислоты, витаминов группы В способствовало улучшению лабораторных показателей (через 2 месяца тромбоциты – 162 тыс.), но не достижению нормы.

Изменение уровня концентрации вальпроевой кислоты в крови. У детей (4,6%) с нарастанием концентрации ВК (на 7-12%) в крови увеличение жалоб на ухудшение самочувствия и изменение параметров крови отмечено не было (у одного ребенка повысилась сонливость).

Замена препарата	До замены (C <sub>макс</sub> )	После замены (C <sub>макс</sub> )
Конвулекс/вальпарин	84	90
Депакин/вальпарин	67	76

**Таблица 2.** Результаты фармакомониторинга при замене препаратов вальпроевой кислоты (увеличение концентрации, мкг/мл).

В 5 (11,6%) случаях при фармакомониторинге выявлено снижение уровня ВК. Именно у этих детей отмечен срыв клинической и электроэнцефалографической ремиссии. Изменение уровня ВК в среднем снизилось на 24-25% от исходного (см. табл. 3).

Замена препарата	До замены (C <sub>макс</sub> )	После замены (C <sub>макс</sub> )
Конвулекс/вальпарин	93	71
Конвулекс/вальпарин	101	76
Депакин/вальпарин	88	69
Конвулекс/энкорат	96	68
Конвулекс/вальпарин	106	85

**Таблица 3.** Результаты фармакомониторинга при замене препаратов вальпроевой кислоты (снижение концентрации, мкг/мл).

## Выводы

1. При замене одного препарата ВК на другой в нашем наблюдении отмечено ухудшение в течение заболевания у четверти пациентов. При этом срыв клинической (4,6%) и электроэнцефалографической (6,5%) ремиссии отмечен при самых разных формах эпилепсии: ЮМЭ, СФЭ, КФЭ и синдроме Дузе. Во всех случаях ремиссия по эпилепсии составляла не менее года. В нашем консультативно-диагностическом центре был проведен возврат к исходному препарату и однократно – увеличение дозы генерика в 1,5 раза (вальпарин ХР).

2. Срыв клинико-энцефалографической ремиссии у всех пациентов сопровождался снижением концентрации ВК в крови от 15 до 25% (больше всего падение отмечено при замене на энкорат – на 30%). Но необходимо отметить, что у двух детей концентрация в крови даже незначительно повысилась.

3. У 3 (6,5%) детей появились побочные эффекты со стороны ЦНС в виде сонливости, заторможенности. Но при психологическом тестировании негативного влияния на когнитивные функции изменение терапии (замена ВК) отмечено не было, хотя это ухудшило качество жизни пациентов из-за возникновения данных жалоб.

4. Побочные эффекты со стороны ЖКТ (включая отклонение от нормы биохимических показателей) и со стороны анализов крови (тромбоциты) были отмечены у небольшого процента наблюдаемых, выраже-

ны незначительно и возникали, как правило, у детей, имевших подобные проблемы с начала приема антиконвульсантов. На УЗИ брюшной полости выявлялась патология желчевыводящих путей. Данные жалобы после замены ВК не приводили к изменению схемы терапии.

5. Длительность приема генерика до срыва клинико-электроэнцефалографической ремиссии (ухудшение на ЭЭГ) была различной, но не менее 3 мес., в среднем 4-5 мес. Замена на генерический препарат часто проводилась без согласования с врачом консультативно-диагностического центра (с врачом по месту жительства) и о данном изменении в терапии специалист-эпилептолог узнавал или при обращении после срыва клинической ремиссии или после контрольной ЭЭГ (с отрицательной динамикой).

6. У больных с впервые диагностированной эпилепсией лечение можно начать как оригинальным препаратом, так и генериком, подобранным в соответствии с типом приступов и формой эпилепсии. В таких случаях врач может руководствоваться экономической выгодой, учитывая, что препарат соответствует правилам регистрации к применению.

Специалисты Российской Противозепилептической Лиги не рекомендуют заменять оригинальный препарат на генерический при достижении клинико-энцефалографической ремиссии у пациента.

Замена оригинального препарата генериком возможна, если при этом нет угрозы потери безопасности или терапевтической эффективности применяемого до этого лечения. Врач должен избегать беспричинной замены препарата. Если же возникает необходимость замены, то она возможна при мониторинге состояния больного и концентрации препарата в крови.

От врача-эпилептолога требуется проведение разъяснительной работы с родителями пациентов о цели лечения и возможных рисках замены препаратов ВК. Фармацевты не должны заменять один препарат другим без разрешения врача.

На основе данного наблюдения с учетом достаточно высокого процента случаев клинико-энцефалографического ухудшения течения эпилепсии (25%) можно рекомендовать воздержаться от замены препаратов вальпроевой кислоты (различные торговые названия) у детей, особенно в случаях достигнутой клинико-электроэнцефалографической ремиссии.

Результаты анализа затрат на лечение эпилепсии указывают на существование следующей зависимости: стоимость лечения тем ниже, чем лучше контроль приступов. Следовательно, оптимальный контроль над приступами (с минимальным количеством побочных проявлений) – самый важный элемент, снижающий стоимость терапии.

### Литература:

1. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами. Неотложная терапия. 2004; 1-2: 16-17.
2. Власов П.Н., Шафова Н.В. Эффективность и переносимость терапии эпилепсии при вынужденной замене противосудорожных препаратов. Лечащий врач. 2007; 8: 75-77.
3. Карлов В.А. Стратегия и тактика лечения эпилепсии сегодня. Журнал неврология и психиатрия. 2004; 8: 28-34.
4. Соколов Ю.Б. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением. Ремедиум. 2006; 4: 2-7.
5. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. ПМЖ. 2008; 16 (5): 333-336.
6. Besag F.M.C. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? Drug safety. 2000; 23 (23): 173-182.
7. Bialer M., Yacobi A., Moros D. et al. Criteria to assess in vivo performance and bioequivalence of generic controlled-release formulations of carbamazepine. Epilepsia. 1998; 39: 513-519.
8. Argumosa A., Herranz J.L. The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy. Rev. Neurol. 2005; 41: 45-9.
9. Crawford P., Feely M., Guberman A., Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs: a review of issues. Seizure. 2006; 15: 165-76.
10. Perucca E., Gram L., Avanzini G., Dulac Q. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. Epilepsia. 1998; 39: 5-17.
11. Simeons S., De Coster S. Sustaining generic medicines markets in Europe. – Leuven: Research Centre for Pharmaceutical Care and Pharmacoeconomics, Katholieke Universiteit Leuven, 2006.
12. Vadney V.J., Kraushaar K.W. Effects of switch-in from Depakene to generic valproic acid on individuals with mental retardation. Ment. Retard. 1997; 35: 468-472.
13. Wilner A.N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy & Behavior. 2004; www.scien-cedirect.com.

### EXPERIENCE REPLACEMENT DRUGS OF VALPROIC ACID IN CHILDREN OUTPATIENT CLINIC

Schederkina I.O.<sup>1</sup>, Zavadenko N.N.<sup>2</sup>, Koltunov I.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow

<sup>2</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

**Abstract:** the article presents the clinical observation of outpatients with a diagnosis of epilepsy in the children's neurological department Morozovsky Children Hospital translation from the original on generic drug valproic acid. Such changes in anticonvulsant therapy in patients quarter led to a deterioration of the disease in the form of clinical remission failure, impairment at electroencephalography, as well as the emergence of side effects from the gastrointestinal tract and deterioration of cognitive functions. On the basis of this observation can be confirmed by the fact that patients with epilepsy in remission is not recommended translated from the original drug to a generic.

**Key words:** epilepsy, valproic acid, generics change anticonvulsant therapy.

# Конвулекс®

## ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

### Эпилепсию – под контроль

- Раствор для внутривенного введения\*
  - 100 мг/мл (ампула) 5 мл, упаковка 5 ампул
  - 1 ампула содержит 500 мг вальпроата натрия
  - срок годности 5 лет\*
  - Регистрационный номер – ЛС-002567 от 01.11.2011
  - Условие отпуска из аптек – по рецепту
- Конвулекс эффективно купирует эпилептический статус и серийные приступы\*\*
  - Препарат выбора на догоспитальном этапе (скорая помощь)\*
  - Не угнетает сознание\*
  - Быстро действует (болюсное введение и/или внутривенно капельно)\*
  - Удобен в применении (готовый раствор в ампулах)\*



\* Инструкция по применению

\*\* В.А. Карлов, А.В. Лебедева, А.М. Сидоров, В.Л. Бараташвили, В.Е. Хомутов «Опыт применения инъекционной формы вальпроевой кислоты (конвулекс) у больных с эпилептическими приступами и эпилептическим статусом на догоспитальном этапе». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2012; 1 (специальный выпуск Эпилепсия): 53-9

Предназначено для медицинских работников и фармацевтов