

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

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №2



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А., Авакян Г.Г.,
Юцкова Е.В., Авакян Г.Н.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме: в статье обсуждается сравнительная эффективность и безопасность производных вальпроевой кислоты (различных солей), оригинальных и дженерических препаратов на ее основе, приводятся литературные данные и результаты собственных экспериментальных и клинических исследований по изучению взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов – производных вальпроевой кислоты, в частности Депакина Хроно, Конвулекса ретард, Вальпарина ХР и Энкората-Хроно. По результатам проведенных исследований были сделаны выводы, суть которых сводится к тому, что при невозможности обеспечения пациентов оригинальными препаратами, возможен переход на генерические производные вальпроевой кислоты, в частности Энкорат Хроно.

Ключевые слова: вальпроаты, оригинальный препарат, дженерический препарат.

В последнее десятилетие в связи с модернизацией модели финансирования здравоохранения, внедрением новых экономических механизмов и ростом затрат в сфере практической медицины все чаще встает вопрос об оптимальном выборе лекарственного препарата, который сочетал бы в себе клиническую эффективность, безопасность и адекватную стоимость [8-11]. Поэтому изучение сравнительной клинической эффективности и безопасности оригинальных и генерических препаратов представляется одной из наиболее актуальных задач в области клиники, фармацевтики и фармакоэкономики [8-11].

Высокая распространенность, тяжесть клинических проявлений, социальные и экономические последствия выдвигают проблему эпилепсии в число важнейших приоритетов системы охраны обще-

ственного здоровья и обуславливают особую актуальность терапевтического аспекта данной проблемы. Кроме того, эпилепсия относится к заболеваниям, для которых вопрос биоэквивалентности генерических и оригинальных форм стоит особенно остро. У больных эпилепсией уже небольшие различия биодоступности оригинальных препаратов и соответствующих им генериков могут привести к далеко идущим последствиям, например, возобновлению приступов, даже у тех пациентов, у которых наблюдалась медикаментозная ремиссия в течение многих лет [10,11]. В связи с этим существуют достаточно жесткие требования соответствия брендовому ЛС, которые включают три важнейших компонента, обозначаемых как фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность [12-14]. Первый из них (фармацевтическая эквивалентность) предполагает, что оригинальное и воспроизведенное ЛС содержат одну и ту же активную субстанцию в одинаковом количестве и одинаковой форме. Допускаются лишь отличия по использованным вспомогательным средствам (наполнителям, красителям, особенностям покрытия). Второй (фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность) предусматривает, что биодоступность (скорость и степень всасывания) и метаболизм оригинального и воспроизведенного ЛС после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, что их эффективность и безопасность не могут не быть одинаковы. Наконец, последний компонент (терапевтическая эквивалентность) предполагает, что брендовый препарат и генерик, по результатам клинических исследований, обладают равной эффективностью и безопасностью.

Вальпроаты на сегодняшний день остаются одними из наиболее часто назначаемых препаратов для лечения эпилепсии. Их внедрение в клиническую практику в конце 70-х годов XX века привело к про-

риву в терапии генерализованных, прежде всего идиопатических, форм эпилепсии [10,11,14,20,32-34].

В последующие годы появились многочисленные публикации о высокой эффективности этих лекарственных средств при лечении симптоматических фокальных форм [1,2,6,8,13,15,16]. Это подтверждается крупным, с участием 1989 больных, международным наблюдательным исследованием [22], в котором было установлено, что при некоторых формах эпилепсии вальпроаты являются препаратами практически единственного или преимущественного выбора, поскольку другие антиконвульсанты могут усиливать припадки или усугублять когнитивные и психические нарушения. В литературе имеются указания на выраженный положительный эффект вальпроатов в отношении эмоциональных и познавательных функций [10].

Точный механизм действия вальпроевой кислоты до сих пор до конца не изучен, однако принято считать, что она обуславливает повышение концентрации ГАМК (ингибиторного нейротрансмиттера ЦНС) в головном мозге. Вальпроевая кислота также проявляет ингибирующий эффект по отношению к ферментам, катаболизирующим ГАМК (сукцинат-семиальдегиддегидрогеназы) 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, а также взаимодействовать с потенциалзависимыми натриевыми каналами по механизму, схожему с фениитоином и карбамазепином.

В настоящее время для лечения эпилепсии в различных странах мира используются вальпроаты (вальпроевая кислота и ее производные – натриевая, кальциевая и магниевая соли). Эти медикаменты выпускаются различными фармацевтическими фирмами под многочисленными торговыми названиями.

В медицинской литературе, посвященной проблеме эпилепсии, обычно приводится общая характеристика вальпроатов, и не уделено должного внимания особенностям действия различных солей вальпроевой кислоты. Однако здесь необходимо учитывать известное положение о том, что существует выраженная зависимость между структурой и функцией (действием) антиэпилептических препаратов.

Кроме того, необходимо отметить, что подавляющее число исследований проводилось с использованием Депакина. При этом немногочисленные и фрагментарны исследования, касающиеся сравнительной оценки действия лекарственных средств, производных вальпроевой кислоты. Эта информация крайне необходима практически врачам в клинической работе, которые, по приказу Министерства здравоохранения РФ, обязаны выписывать пациентам, в т.ч. и противоэпилептические препараты, по международному непатентованному наименованию (МНН).

Лишь в единичных работах имеются указания о высокой эффективности кальциевой соли вальпроевой кислоты (Конвульсофина) при идиопатической эпилепсии у больных различных возрастных групп [9]. По данным С.А. Громова с соавт. [9], Конвульсофин по своей эффективности не уступает вальпроатам натрия, а в ряде случаев показывает более высокие результаты при лечении миоклонических приступов и типичных абсансов.

Результаты работы Г.Г. Шанько и др. [18] обосновывают различия в эффективности Конвульсофина и Депакина, которая, по мнению авторов, обусловлена особенностями их фармакокинетики: кальциевая соль вальпроевой кислоты (Конвульсофин) всасывается быстрее и с меньшим стандартным отклонением, чем натриевая соль; кривая всасывания с достижением максимальной концентрации Конвульсофина в плазме имеет более низкое плато, но с достаточно стандартным отклонением, в отличие от натриевой соли.

В 2006 г. А.В. Соколовым, Ю.Б. Белоусовым и соавт. [17] было проведено независимое исследование биоэквивалентности четырех препаратов – производных вальпроевой кислоты, основанное на изучении сравнительной фармакокинетики однократного приема 18 здоровыми добровольцами препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением. Результаты этого исследования не позволили авторам сделать вывод о хорошем совпадении основных фармакокинетических параметров и о биоэквивалентности производных вальпроевой кислоты (Депакина Хроно, Вальпарина ХР, Энкората Хроно, Конвулекса). Напротив, авторами делается вывод о том, что Депакин Хроно обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками для препарата пролонгированного действия, позволяющего более надежно достичь стационарного уровня концентрации вальпроата в плазме крови.

В исследовании Т.А. Рогачевой и соавт. [15] при замене лекарственных форм пролонгированного высвобождения, а именно вальпроата натрия в сочетании с вальпроевой кислотой (Депакин Хроно) на вальпроевую кислоту (Конвулекс в ретардированной форме) делается вывод об отсутствии клинической эквивалентности между данными препаратами, что может иметь существенное клиническое значение.

Нами в течение 10 лет проведен цикл экспериментальных и клинических исследований по изучению взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов – производных вальпроевой кислоты, в частности Депакина Хроно, Конвулекса Ретард, Вальпарина ХР и Энкората Хроно [3,4,5,7].

Экспериментальные исследования проводили на белых мышцах, самцах массой 18-29 г. В качестве препаратов сравнения использовали Депакин и Энкорат пролонгированного действия. Каждая доза испытывалась на 10 животных. Применяли тест

Побочный эффект	Энкорат Хроно			Депакин Хроно		
	Количество	Мероприятия	Рецидив	Количество	Мероприятия	Рецидив
Головокружение	-	-	-	-	-	-
Седативный эффект	-	-	-	-	-	-
Тошнота	-	--	-	-	-	-
Гепатит	-	-	-	-	-	-
Гиперфер-ментемия	1	Отмена	+	-	-	-
Панкреатит	-	-	-	-	-	-
Избыточная масса тела	1	Диета	-	1	Диета	-
Кожная сыпь	1	Консультация дерматолога	-	-	-	-
Выпадение волос	-	-	-	1	Консультация дерматолога	-
Атаксия, тремор	-	-	-	-	-	-
Нарушение сознания	-	-	-	-	-	-
Анемия	-	-	-	-	-	-
Тромбоцитопения	1	Отмена	+	1	Отмена	+
Гематомы	-	-	-	-	-	-

Таблица 1. Побочные эффекты противосудорожной терапии препаратами вальпроевой кислоты.

максимального электрошока и оценивали максимальную тоническую экстензию задних конечностей. Оценивалась способность каждого препарата предупреждать развитие тонической экстензии. Для определения ЭД50 – эффективной дозы вещества, оказывающий противосудорожный эффект у 50% животных, использовалось минимум три дозы препарата, и каждая доза испытывалась на 10 животных. Также исследовали данные препараты на модели коразолового киндлинга. По результатам данных исследований, мы не обнаружили существенных отличий в действии брендового препарата и генерика.

Параллельно проводились клинические исследования. Так, в фокусном исследовании с участием 30 пациентов с фокальными формами эпилепсии на основании анализа полученных данных было показано, что перевод пациентов с предшествующей терапии на Вальпарин ХР в целом сопровождается стабильным уровнем контроля над приступами.

Дальнейшее уточнение прогноза эффективности/переносимости препаратов и подгрупп больных, которым наиболее обоснованно будет назначение генериков, мы посчитали целесообразным при условии увеличения числа пролеченных пациентов и длительности наблюдения.

Нами была проведена серия сравнительных исследований эффективности и безопасности препарата Энкорат Хроно (Sun pharma, Индия). В частности, на протяжении 6 месяцев наблюдали группу пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами (16 женщин и 14 мужчин в возрасте от 18 до 40 лет). Больные были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы по 15 человек. Энкорат Хроно (основная группа), так же как и Депакин Хроно (группа сравнения) назначался в начальной дозе

600 мг/сут. Затем доза увеличивалась на 200 мг каждые 3 дня до достижения оптимального эффекта.

Сравнительный анализ эффективности показал, что уровень ремиссии в группе Энкората Хроно составил 66,6% (10 из 15 больных), в то время как на Депакине Хроно он составил 73,3% (11 из 15 больных). Различия оказались статистически несущественными.

Относительно низкий уровень ремиссии связан с тем, что данные больные не являлись первичными, а были переведены на вальпроаты после нескольких неудачных попыток терапии.

Таким образом, Энкорат Хроно и Депакин Хроно демонстрируют сходную эффективность.

Что касается побочных эффектов терапии, то они представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, не было отмечено ни одного случая серьезного побочного эффекта, а остальные были купированы.

Также, в сотрудничестве с амбулаторной неврологической службой г. Москвы, нами было проведено исследование, в котором приняли участие 67 пациентов с парциальными формами эпилепсии – симптоматической и криптогенной. Контроль над приступами был достигнут лишь у части пациентов. В медикаментозной ремиссии находились 12% пациентов, 50%-й контроль над приступами был у 40%, 25%-й – у 48%.

Во всех случаях замена оригинального препарата на генерики проводилась постепенно, от 3 до 7 недель с назначением дозы, равной дозе ранее принимаемого Депакина Хроно. В дальнейшем коррекция дозы осуществлялась индивидуально.

Изучалась терапевтическая эффективность, побочные явления и субъективная оценка самочувствия больных парциальными формами эпилепсии.

41 пациент был переведен на Энкорат Хроно. Оценка состояния пациентов проводилась в процессе перехода, после его завершения и в дальнейшем – при каждом визите.

В процессе перехода на Энкорат хроно в течение 10-12 недель субъективное ухудшение самочувствия отметили более 50% пациентов.

У пациентов в медикаментозной ремиссии в первые недели отмечалось значительное, статистически достоверное ухудшение самочувствия.

Данные изменения были связаны с появлением побочных эффектов в виде аллергической сыпи, выпадения волос, увеличения веса, проблем функционирования ЖКТ, нарушения менструального цикла, что в двух случаях потребовало смены базовой терапии.

По данным ЭЭГ, у 22% пациентов в первые 6-8 недель отмечено ухудшение, с сохранением отрицательной динамики у 15%.

Учащение приступов и ухудшение показателей ЭЭГ, возникающее после перехода на дженерик в 9 случаях коррелировало со снижением концентрации вальпроевой кислоты в крови, что потребовало увеличения дозы препарата.

На Вальпарин ХР было переведено 26 пациентов.

При замене Депакина Хроно на Вальпарин ХР субъективное ухудшение самочувствия отметили 55% пациентов.

Среди пациентов, у которых не была достигнута ремиссия, уровень самочувствия достоверно снижался в первые 4-8 недель, а затем, при увеличении дозы, поднимался, но не достигал исходных значений.

Выявлено достоверное увеличение частоты простых и сложных парциальных приступов, которое снижалось после увеличения дозы препарата.

Ухудшение показателей ЭЭГ в первые 6-8 недель отмечено у 27% пациентов, с сохранением отрицательной динамики у 16%.

Анализ концентрации препарата в крови выявил снижение у 7 больных, что потребовало увеличения дозы, а в двух случаях потребовался переход на 3-кратный прием дженерика, когда разброс между концентрацией препарата до и после приема составил 39-50 мкг/мл.

Отдельно стоит остановиться на таком показателе, как удержание на терапии (ретенция) через 6 месяцев от начала наблюдения. Удержание на терапии Энкоратом Хроно составило 81%.

19% пациентов в первые 6-9 недель приема осуществили обратный переход на Депакин Хроно (из них в двух случаях в связи появлением выраженных побочных эффектов, в трех случаях пациенты категорически отказались от приема Энкората Хроно на основании плохого самочувствия).

Приверженность терапии Вальпарином ХР сохранилась у 76% пациентов. В 24% случаев в первые 6-9 недель был возобновлен прием Депакина Хроно.

По результатам проведенных исследований были сделаны выводы, суть которых сводится к тому, что при невозможности обеспечения пациентов оригинальными препаратами, возможен переход на генерические производные вальпроевой кислоты, в частности Энкорат Хроно. Эти положения позволяют рекомендовать Энкорат Хроно для применения в противоэпилептической терапии.

Литература:

- Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Авакян Г.Г. Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых – Депакин Хроносфера (опыт применения в России). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 41-48.
- Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 34-44.
- Авакян Г.Н., Олейникова О.М., Хромых Е.А., Бадалян О.Л., Лагутин Ю.В. Терапия эпилепсии пролонгированными формами вальпроевой кислоты в условиях поликлинической сети. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2009; 1: 31-38.
- Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах (клинико-экспериментальное исследование). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 34-44.
- Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.А., Журавлева И.И., Исмаилов А.М., Комелькова Е.Г., Лесинкер Л.Н., Логвинов Ю.И., Отческая О.В., Петров С.В., Соломатин Ю.В., Теплышева А.М., Вдовиченко Т.Н., Хромых Е.А., Чуканова А.С., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Бойко А.Н. Опыт применения генерического вальпроата у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии (по результатам проведенного наблюдения в учреждениях здравоохранения амбулаторной сети г. Москвы). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 1: 6-10.
- Белоусова Е.Д., Авакян Г.Н. Эффективность и переносимость пролонгированного вальпроата (Депакин® Хроносфера) как препарата первой очереди выбора в лечении эпилепсии у взрослых. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 2: 48-54.
- Бурд С.Г., Лебедева А.В., Артемова И.Ю., Бадалян О.Л., Богомазова М.А., Журавлева И.И., Исмаилов А.М., Комелькова Е.Г., Лесинкер Л.Н., Логвинов Ю.И., Отческая О.В., Петров С.В., Соломатин Ю.В., Теплышева А.М., Вдовиченко Т.Н., Хромых Е.А., Чуканова А.С. Опыт применения пролонгированного вальпроата в виде гранул у взрослых пациентов с фокальными формами эпилепсии (по результатам проведенного наблюдения в учреждениях здравоохранения амбулаторной сети г. Москвы). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 2: 56-66.
- Власов П.Н., Петрухин А.С., Наумова Г.И. Сопутствующая патология со стороны женской половой сферы и беременность при эпилепсии. Качественная клиническая практика. 2005; 3: 1-9.
- Громов С.А. и др. Конвульсофин в терапии эпилепсии. Нейропсихотропные препараты. М. 1995; 69-72.
- Зенков Л.Р. Вальпроаты в современном лечении эпилепсии. Рус. мед. журнал. 2000; 8: 15-16.
- Карлов В.А. Депакин Хроно при труднокурабельной эпилепсии. Врач. 1993; 8: 26-27.
- Максимова А.Л., Рогачева Т.А., Железнова Е.В. Место антиконвульсантов ретардированного действия в лечении больных эпилепсией с психическими нарушениями. Материалы Российской научно-

- практической конференции: Современные методы диагностики и лечения эпилепсии. Смоленск. 1997; 54-55.
13. Максимова А.Л., Рогачева Т.А., Железнова Е.В., Соколова Л.В. Объемы применения отдельных антиконвульсантов в специализированном эпилептологическом стационаре: материалы 13-го Съезда психиатров России. М. 2000; 185 с.
 14. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Делакин (Вальпроат натрия) в лечении эпилепсии у детей и подростков: эффективность и переносимость. Ж. Неврол. и Психиатр. 2001; 101 (6): 20-27.
 15. Рогачева Т.А. Место конвульсофина в лечении больных эпилепсией. Материалы 4-го Съезда неврологов России. Казань. 2001; 271 с.
 16. Рогачева Т.А. Закономерности становления и течения ремиссии при эпилепсии. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М. 2006.
 17. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроовой кислоты с контролируемым высвобождением. Ж. О рынке лекарств и медицинской техники. М. 2006; 4 (6): 11 с.
 18. Шанько Г.Г., Ивашина Е.Н., Чарухина Н.М. Сравнительная оценка эффективности различных вальпроатов при эпилепсии у детей. Минск. 2003; 6 с.
 19. Browne T., Holmes G. *Epilepsy*. 2006; 381: p. 13.
 20. Janz D., Christe W. *Generalized epilepsies*. New York. 1992; 14: 145-162.
 21. Nikolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalized epilepsies. *J. Neurolog. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 75-79.
 22. Jedrzejczak J. et al. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *Eur. J. Neurol*. 2008; 15 (1): 66-72.
 23. Besag F.M.S., Panayiotopoulos C., Chivers et al Therapeutic interaction of lamotrigine with valproate and suximides. *Epilepsia*. 1995; 36 (1): 116.
 24. Bowden C.L. New concept in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19: 194-199.
 25. *Biopharm Drug Disposition*. 1996; 17: 175-182.
 26. Bourgeois B.F.D. Valproic acid – clinical use. In *Antiepileptic Drugs*, Fourth Edition. Eds: R.H. Levy, R.H. Mattson. New York. 1995.
 27. Brodie M.J., Yen A.W. 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? *Epilepsy Res*. 1997; 26: 423-432.
 28. Brouwer O.F., Pieters N.s., Eddelbroek P.M. et al. Conventional and controlled-released valproate in children with epilepsy: a crossover study comparing plasma levels and cognitive performance. *Epilepsy Res*. 1992; 13: 245-253.
 29. *Epilepsia* 1994; 35 (1): 99-100.
 30. Janz D., Christine W. *Generalized epilepsies*. In: Resor S.R, Kutt H. et al. The medical treatment of epilepsy. New York. 1992; 145-62.
 31. Lennkh C., Simhandi C. Current aspects of valproat in bipolar disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2000; 15: 1-11.
 32. Nikolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, topiramate and the prognosis of the idiopathic generalized epilepsies. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 75-79.
 33. Royer-Morrott M.J., Zhiri A., Jacob F. et al. Influence of food intake on pharmacokinetics of sustained release formulation of sodium valproate. *Biopharm. Drug Disposition*. 1993; 14: 511-518.
 34. Shorvon et al. *Clinical Epilepsy*. 2004; Indian edn: 219.

References:

1. Avakjan G.N., Belousova E.D., Ermakov A.Ju., Avakjan G.G. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2013; 3: 41-48.
2. Avakjan G.G., Nerobkova L.N., Olejnikova O.M., Voronina T.A., Avakjan G.N., Gusev E.I. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2011; 2: 34-44.
3. Avakjan G.N., Olejnikova O.M., Hromyh E.A., Badaljan O.L., Lagutin Ju.V. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2009; 1: 31-38.
4. Avakjan G.G., Nerobkova L.N., Olejnikova O.M., Voronina T.A., Avakjan G.N., Gusev E.I. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2011; 2: 34-44.
5. Artemova I.Ju., Badaljan O.L., Bogomazova M.A., Zhuravleva I.I., Ismailov A.M., Komel'kova E.G., Lesinker L.N., Logvinov Ju.I., Otcheskaja O.V., Petrov S.V., Solomatin Ju.V., Teplysheva A.M., Vdovichenko T.N., Hromyh E.A., Chukanova A.S., Lebedeva A.V., Burd S.G., Bojko A.N. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2013; 1: 6-10.
6. Belousova E.D., Avakjan G.N. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2012; 2: 48-54.
7. Burd S.G., Lebedeva A.V., Artemova I.Ju., Badaljan O.L., Bogomazova M.A., Zhuravleva I.I., Ismailov A.M., Komel'kova E.G., Lesinker L.N., Logvinov Ju.I., Otcheskaja O.V., Petrov S.V., Solomatin Ju.V., Teplysheva A.M., Vdovichenko T.N., Hromyh E.A., Chukanova A.S., Bojko A.N. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. 2012; 2: 56-66.
8. Vlasov P.N., Petruhin A.S., Naumova G.I. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*. 2005; 3: 1-9.
9. Gromov S.A. i dr. *Nejropsihotropnye preparaty*. Moscow. 1995; 69-72.
10. Zenkov L.R. *Rus. med. zhurnal*. 2000; 8: 15-16.
11. Karlov V.A. *Vrach*. 1993; 8: 26-27.
12. Maksutova A.L., Rogacheva T.A., Zheleznova E.V. *Mesto antikongul'santov retardirovannogo dejstviya v lechenii bol'nyh jepilepsiej s psihicheskimi narushenijami. Materialy Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii: Sovremennye metody diagnostiki i lechenija jepilepsii*. (A place anticonvulsants retardirovannogo action in the treatment of epileptic patients with mental disorders. Proceedings of Russian scientific-practical conference: Modern methods of diagnosis and treatment of epilepsy). Smolensk. 1997; 54-55.
13. Maksutova A.L., Rogacheva T.A., Zheleznova E.V., Sokolova L.V. *Ob'emy primeneniya otdel'nyh antikongul'santov v specializirovannom jepileptologicheskom stacionare: materialy 13-go S'ezda psichiatrov Rossii* (Volumes application of certain anticonvulsants in epilepsy specialist hospital: Proceedings of the 13th Congress of Russian psychiatrists). Moscow. 2000; 185 s.
14. Petruhin A.S., Muhin K. *Ju. Zh. Nevrol. i Psichiatr*. 2001; 101 (6): 20-27.
15. Rogacheva T.A. *Mesto konvul'sofina v lechenii bol'nyh jepilepsiej. Materialy 4-go S'ezda nevrologov Rossii* (Konvulsofina place in the treatment of patients with epilepsy. Proceedings of the 4th Congress of neurologists Russia). Kazan. 2001; 271 s.
16. Rogacheva T.A. *Zakonomernosti stanovlenija i techenija remissii pri jepilepsii. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni doktora medicinskih nauk. Doct. Diss.* (Regularities of formation and flow of remission of epilepsy. Dr. diss). Moscow. 2006.
17. Sokolov A.V., Belousov Ju.B., Tishhenkova I.F. *Zh. O rynke lekarstv i medicinskoj tehniki*. M. 2006; 4 (6): 11 s.
18. Shan'ko G.G., Ivashina E.N., Charuhina N.M. *Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti razlichnyh val'proatov pri jepilepsii u detej* (Comparative evaluation of the effectiveness of various valproate for epilepsy in children). Minsk. 2003; 6 s.
19. Browne T., Holmes G. *Epilepsy*. 2006; 381: p. 13.
20. Janz D., Christe W. *Generalized epilepsies*. New York. 1992; 14: 145-162.
21. Nikolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalized epilepsies. *J. Neurolog. Neurosurg. Psychiatry*. 2004; 75: 75-79.
22. Jedrzejczak J. et al. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy. *Eur. J. Neurol*. 2008; 15 (1): 66-72.
23. Besag F.M.S., Panayiotopoulos C., Chivers et al Therapeutic interaction of lamotrigine with valproate and suximides. *Epilepsia*. 1995; 36 (1): 116.
24. Bowden C.L. New concept in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19: 194-199.
25. *Biopharm Drug Disposition*. 1996; 17: 175-182.
26. Bourgeois B.F.D. Valproic acid – clinical use. In *Antiepileptic Drugs*, Fourth Edition. Eds: R.H. Levy, R.H. Mattson. New York. 1995.
27. Brodie M.J., Yen A.W. 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? *Epilepsy Res*. 1997; 26: 423-432.

28. Brouwer O.F., Pieters N.S., Eddelbroek P.M. et al. Conventional and controlled-released valproate in children with epilepsy: a crossover study comparing plasma levels and cognitive performance. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 245-253.
29. *Epilepsia* 1994; 35 (I): 99-100.
30. Janz D., Christine W. Generalized epilepsies. In: Resor S.R., Kutt H. et al. The medical treatment of epilepsy. New York. 1992; 145-62.
31. Lennkh C., Simhandi C. Current aspects of valproate in bipolar disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 15: 1-11.
32. Nikolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, topiramate and the prognosis of the idiopathic generalized epilepsies. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry.* 2004; 75: 75-79.
33. Royer-Morrott M.J., Zhiri A., Jacob F. et al. Influence of food intake on pharmacokinetics of sustained release formulation of sodium valproate. *Biopharm. Drug Disposition.* 1993; 14: 511-518.
34. Shorvon et al. *Clinical Epilepsy.* 2004; Indian edn: 219.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF VALPROIC ACID DERIVATIVES

Badalyan O.L., Burd S.G., Savenkov A.A., Avakyan G.G., Yutskova E.V., Avakyan G.N.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Abstract: this article discusses the comparative efficacy and safety of valproic acid derivatives (various salts), and the original of generic drugs based on it, are the literature data and the results of our experimental and clinical studies on the interchangeability of original and generic drugs – valproic acid derivatives, in particular Depakin Chrono, Convulex Retard, Valparin XP and Enkorat Chrono. The results of the research, conclusions were drawn, which essentially boils down to if inability to provide original drugs, a transition to generic valproic acid, in particular Enkorat Chrono, is possible.

Key words: valproic derivatives, the original drug, generic drug.