

Опыт применения Вальпарина XR в психоневрологической практике

С.А. Громов, Л.В. Липатова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Россия

Препараты вальпроевой кислоты (ПВК) являются «золотым стандартом» для лечения эпилепсии, так как обладают широким терапевтическим спектром, что обусловлено мультивалентным механизмом действия; у ПВК отсутствует эффект аггравации припадков, характерный для антиэпилептических препаратов (АЭП) с моновалентным механизмом действия (ГАМК-ергических и блокаторов натриевых каналов). Широкое применение ПВК в психоневрологической практике также связано с нормотимическим действием: они показаны для лечения маниакально-депрессивного психоза и других нарушений аффекта, особенно при неэффективности лечения препаратами лития, применяются при специфических синдромах [Веста, Леннокса-Гасто) и синдроме вторично билатеральной синхронизации ЭЭГ. ПВК не требуют увеличения доз при лечении АЭП-индукторами печеночных ферментов в режиме добавочной терапии, не снижают эффективность оральных контрацептивов, так как являются ингибиторами трансаминаз.

На российском фармацевтическом рынке существуют три оригинальных ПВК (ОПВК) и ряд дженериков. Для клинической практики пригодны дженерики с доказанной терапевтической эквивалентностью брендовым лекарственным средствам (ЛС).

Целью нашего исследования была оценка терапевтической эквивалентности дженерика Вальпарин XR (ВПР XR) в дозе 500 мг, таблеток пролонгированного действия, оригинальным ПВК медленного высвобождения (ОПВК) при лечении эпилепсии и пароксизмальных нарушений аффекта в режиме различных лечебных стратегий. ВПР XR получали 87 человек (38 мужчин и 49 женщин), средний возраст пациентов составил 32,7 года (17-69 лет), средняя продолжительность заболевания — $7,2 \pm 3,7$ года. Препарат в режиме монотерапии

получали 39 (44,8%), политерапии — 48 (55,1%) наблюдаемых (17 человек — 2 АЭП, 5 человек — 3 АЭП). ОПВК были одномоментно заменены на ВПР XR в эквивалентной дозе 39 пациентам, получавшим ПВК в режиме монотерапии, и 23 пациентам, получавшим ОПВК в сочетании с другими АЭП; 25 пациентам с недостаточным контролем эпилептических припадков, получавшим другие АЭП, за исключением ПВК, был добавлен ВПР XR. Суточная доза ВПР XR была равна 500-2000 мг в сутки, прием препарата осуществлялся дважды в день.

При альтернативном ОПВК лечении ВПР XR сохранялся достаточный контроль припадков: урежение приступов на 75-100%, отмечено у 65-74% пациентов, более 50% — у 20-26%, дополнительный терапевтический эффект в режиме добавочной терапии ВПР XR удалось получить у 44% больных. Побочные эффекты были редкими, носили дозозависимый характер, чаще встречались при политерапии, не являлись жизнеугрожающими, нивелировались снижением суточной дозы и сочетанием с АЭП с другим механизмом действия; процент встречаемости нежелательных явлений не превышал таковой у ОПВК (4-8%).

Таким образом, ВПР XR является препаратом, который по переносимости и эффективности не уступает ОПВК. Следует отметить и ценовые преимущества ВПР XR, учитывая существующую на мировом фармацевтическом рынке общую тенденцию увеличения доли воспроизведенных ЛС в сравнении с брендовыми с целью сокращения расходов на здравоохранение, а также высокий процент (78%) наличия дженериков на российском рынке.

Применение дженерика Вальпарин XR при лечении эпилепсии

С.А. Громов, Л.В. Липатова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Россия

На клиническом материале 25 больных эпилепсией с различными видами и частотой припадков изучена терапевтическая эффективность новой пролонгированной формы препарата вальпроевой кислоты — Вальпарин XR (производитель фирма «Торрент Фармасьютикалс Лтд», Индия). Установлено, что терапевтическая эффективность Вальпарин XR была идентична пролонгированной форме брендового вальпроата при монотерапии, несколько уступала ему при политерапии и была выше, чем при лечении другими АЭП. Наилучшие результаты были получены, как и у оригинального препарата, при лечении миоклонических и полиморфных припадков. Побочные эффекты не превышали уровня таковых у брендового препарата. Существенным преимуществом Вальпарин XR является более низкая цена по сравнению с оригинальным вальпроатом.

На мировом фармацевтическом рынке существует общая тенденция увеличения доли воспроизведенных лекарственных средств (препаратов-копий, или дженериков) в сравнении с оригинальными. По расчетам экономистов, количество последних в разных странах будет расти ежегодно на 2%, а дженериков - на 20%. Япония, которая является вторым по величине мировым фармацевтическим рынком, к 2009 г. планирует увеличить объем дженериков до 35%. В долгосрочной перспективе в США и Великобритании дженерики составят 50% от потребляемых лекарственных средств (ЛС) с целью сокращения расходов на здравоохранение. Врачам будет позволено ставить на рецептах штамп, разрешающий замену рецептурного препарата на дженерик, давая пациенту и фармацевту возможность выбора. Российский фармацевтический рынок характеризуется более высокими объемами продаж дженериков, чем рынки других стран: из 13 тыс. зарегистрированных в России ЛС более 78% — дженерики [1].

Рост доли воспроизведенных ЛС связан с тем, что расходы на научные исследования и разработку новой лекарственной молекулы в фармацевтической промышленности чрезвычайно высоки. В последние десятилетия они выросли в несколько раз. Так, в 1976 г. на создание нового лекарственного препарата расходовалось в среднем 54 млн долларов, а в 2000 г. — уже 450 млн. В 1994 г. фармацевтические компании США, ведущие собственные исследования, выделяли на эти цели 13,8 млрд долларов; европейские фирмы израсходовали на исследования и разработку новых лекарств 12,6 млрд, около 6,85 млрд вложили в эту статью расходов 85 компаний, входящих в Японскую ассоциацию фармацевтических производителей. Такие высокие затраты объясняются тем, что шансы на успешное завершение работ по созданию нового лекарства крайне малы: примерно 1 к 5000—10 000. Как правило, вначале

необходимо провести скрининг 300—600 химических соединений, чтобы отобрать 1 вещество, имеющее необходимые фармакологические свойства. Около 15 таких лекарств-кандидатов необходимо всесторонне исследовать, чтобы зарегистрировать новый лекарственный препарат. Процесс изыскания, экспериментальной разработки (доклинических исследований), 3 фаз клинических испытаний и одобрения нового препарата занимает 12—15 лет. После регистрации бренда компания-производитель затрачивает огромные средства на его продвижение на фармацевтический рынок. Для компенсации больших затрат на разработку, доклинические и клинические исследования инновационные компании поддерживают более высокие цены на ЛС. Создание же дженериков существенно менее затратно [2].

Низкие цены на воспроизведенные препараты объясняются отчасти тем, что дженериковые компании во многих случаях в целях снижения затрат самостоятельно не занимаются производством активных субстанций. При этом допускается отличие содержания действующего вещества в исследуемом препарате и препарате сравнения не более чем на 5%. Доказанная биоэквивалентность препарата является главным условием его регистрации. Наличие фармацевтической биоэквивалентности теоретически предполагает эквивалентность терапевтическую. Однако это не всегда соответствует действительности. На практике как врачи, так и больные часто сталкиваются с неодинаковой клинической эффективностью оригинального и дженериковых препаратов. Различаются также частота и выраженность побочных эффектов, в связи с чем актуальным является вопрос эквивалентности ЛС (фармацевтической, биологической и терапевтической). Для клинической практики пригодны дженерики с доказанной терапевтической эквивалентностью оригинальным ЛС [1].

В последние два десятилетия при лечении эпилепсии широко используются препараты вальпроевой кислоты, названные «золотым стандартом», так как имеют широкий спектр действия, эффективны в отношении различных форм эпилепсии и видов припадков, легко дозируются, не вызывают аггравации отдельных видов приступов [3—7]. Механизм действия вальпроатов многогранен: они ингибируют вольтажзависимые натриевые каналы, активируют кальций-зависимые каналы, изменяют калиевую электрическую проводимость, блокируют ГАМК-трансаминазу — фермент, расщепляющий ГАМК, а также повышают активность ферментов декарбоксилазы глутаминовой кислоты, участвующей в синтезе ГАМК, улучшают высвобождение и ингибируют обратный захват этого тормозного медиатора. Именно с мультивалентным механизмом действия связано отсутствие эффекта аггравации припадков с увеличением их частоты, который характерен для АЭП с моновалентным механизмом действия (ГАМКергических и блокаторов натриевых каналов).

Оригинальным препаратом является натриевая соль вальпроевой кислоты — депакин, дженериками — энкорат, ацедипрол, вальпарин. Эти препараты высокоэффективны при лечении моно- и полиморфных генерализованных, парциальных судорожных припадков в 56—66%, простых абсансов — в 50%, миоклонических припадков, включая ювенильные, — в 70—80% наблюдений.

Опыт клинического применения вальпроатов-дженериков свидетельствует о более высокой частоте встречаемости ряда побочных эффектов (диспепсические расстройства, головокружение, сонливость, общая

слабость), в связи с чем они назначаются только при ограниченных финансовых возможностях пациентов. Ситуацию улучшило появление хроно-форм вальпроатов: значительно снизился риск развития побочных эффектов, обусловленных пикообразным повышением концентрации свободного вальпроата в плазме, возросла эффективность терапии на 10—40%. Переносимость пролонгированных форм воспроизведенных вальпроатов сравнима с оригинальными препаратами медленного высвобождения [3—6].

Цель настоящего исследования — оценка терапевтической эквивалентности и эффективности новой формы дженерика — Вальпарин ХР — таблеток пролонгированного действия (фирма «Торрент Фармасьютикалс Лтд», Индия).

Вальпарин ХР усиливает действие антипсихотических препаратов, противосудорожных средств и антидепрессантов. Не вызывает индукции печеночных ферментов, поэтому не снижает эффективности пероральных контрацептивов. Он выпускается в таблетках по 300 и 500 мг. Каждая таблетка по 300 мг содержит 87 мг вальпроевой кислоты и 200 мг вальпроата натрия, по 500 мг — 145 мг вальпроевой кислоты и 333 мг вальпроата натрия. Фармакокинетика: биодоступность Вальпарин ХР около 100%. Максимальные концентрации в плазме достигаются в течение 2—8 ч после перорального применения таблеток с контролируемым высвобождением. Связывание с белками крови — 80—90%. Время полувыведения составляет примерно 8—20 ч (у детей — короче). Терапевтическая эффективность проявляется при концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови 40—100 мг/л. Вальпарин ХР мета-

Таблица 1. Эффективность Вальпарин ХР при лечении эпилепсии в режиме сравнительных лечебных стратегий

Режим терапии	Число наблюдений	Урежение припадков						Побочные эффекты	
		75-100%		50-75%		<50%		абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ОПВК	8	7	87,5	1	12,5	—	—	—	—
ВПР	8	7	87,5	1	12,5	—	—	—	—
ОПВК+АЭП	5	4	80	1	20	—	—	—	—
ВПР+АЭП	5	3	60	2	40	—	—	—	0
АЭП	12	3	25	7	58,3	2	16,6	—	—
АЭП+ВПР	12	10	83,3	2	16,6	—	—	—	—

Примечание. ОПВК — оригинальные препараты вальпроевой кислоты (ретардированные формы), ВПР — Вальпарин ХР, АЭП — другие антиэпилептические препараты.

Таблица 2. Терапевтическая эффективность Вальпарин ХР у больных с разными видами эпилептических припадков

Тип припадков	Число наблюдений*	Терапевтическая эффективность**							
		100%		>75%		>50%		<50%	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генерализованные:									
судорожные	11	9	81,8	1	9,1	1	9,1	—	—
миоклонии	5	5	100	—	—	—	—	—	—
абсансы	7	6	85,7	1	14,2	—	—	—	—
Парциальные:									
простые	8	5	62,5	2	25	1	12,5	—	—
комплексные	6	4	66,6	1	16,6	1	16,6	—	—
генерализованные	4	3	75	1	25	—	—	—	—

Примечание. * — число припадков больше числа наблюдаемых, так как у ряда больных были полиморфные припадки. ** — процентное число сокращения числа припадков.

болируется в печени и выводится с мочой.

Начальная доза 500—600 мг/сут, увеличивается на 250—300 мг каждые три дня до достижения максимального эффекта. Максимально допустимая доза 2000 мг. Частота приема 1—2 раза в день.

Материал и методы

В настоящее исследование были включены 25 больных эпилепсией (16 женщин, 9 мужчин) в возрасте 18—46 лет с различными формами эпилепсии (идиопатической, криптогенной, симптоматической) и частотой припадков. 11 пациентов страдали первично-генерализованными припадками, 14 — парциальными. Частота регистрируемых приступов — от ежедневных до 2—3 в месяц.

Средняя продолжительность заболевания составила $8,3 \pm 2,5$ года. Эффективность лечения определялась долей редукции припадков в процентном выражении за фиксированный отрезок времени, уменьшения тяжести припадков по шкале NSH3 и оценкой динамики состояния пациентов по шкале общего клинического впечатления CGI (Clinical Global Impression).

До включения в исследование 8 пациентов получали оригинальные вальпроаты (хроно-формы) в режиме монотерапии, 5 — в сочетании с другими антиэпилептическими препаратами (карбамазепином, ламотриджином, топираматом, барбитуратами, бензодиазепинами), 12 — монотерапию различными АЭП.

Больным, получавшим оригинальные вальпроаты, был назначен Вальпарин ХР в той же дозе. Для пациентов, получавших другие АЭП, вальпарин хр был назначен в качестве добавочной терапии. Доза препарата составила 500—2000 мг/сут.

Отмечены хорошая переносимость и высокая терапевтическая активность Вальпарин ХР. Количество респондеров составило 96%. Больные, получавшие оригинальные вальпроаты в режиме монотерапии, при переводе на Вальпарин ХР в эквивалентных дозах не отметили различий как в переносимости, так и эффективности (при достаточном контроле припадков). При необходимости его доза увеличивалась до получения наибольшего терапевтического эффекта при условии отсутствия побочных действий. Сравнительная терапевтическая эффективность Вальпарин ХР представлена в табл. 1.

Вальпарин ХР был наиболее эффективен при лечении генерализованных припадков, в первую очередь миоклоний, а также судорожных тонико-клонических и абсансов (редукция количества припадков составила 81—100%), достаточно эффективен в отношении парциальных и вторично-генерализованных припадков: частота приступов уменьшилась на 63—67%. Терапевтическая эффективность Вальпарин ХР у больных с различными видами припадков представлена в табл. 2.

Показатели CGI у пациентов, получавших Вальпарин ХР, составили $1,72 \pm 0,41$, т.е. находились в диапазоне между «значительно выраженным улучшением» и «значительным улучшением», а тяжести эпилептических припадков до лечения Вальпарин ХР и после — $19,3 \pm 3,76$ и $6,42 \pm 1,84$ соответственно, что свидетельствует об уменьшении числа осложненных и тяжелых припадков.

Один пациент, страдающий криптогенной эпилепсией с первично-генерализованными судорожными (миоклоническими, тонико-клоническими) припадками, получавший гексамидин 750 мг/сут и конвулекс 1500 мг/сут, сообщил об

уменьшении числа и тяжести припадков при переводе его с оригинального вальпроата на Вальпарин ХР в той же дозе и хорошей переносимости.

Вальпарин ХР способствовал исчезновению симптомов эпилептического психоза у пациента с симптоматической эпилепсией с парциальными и вторично-генерализованными судорожными припадками. Ранее больной получал карбамазепин 400 мг/сут. Назначение дополнительно Вальпарин ХР помогло купировать как припадки, так и симптомы психоза.

Побочные эффекты зарегистрированы у 1 (4%) пациентки с идиопатической эпилепсией с первично-генерализованными судорожными тонико-клоническими припадками, получавшей политерапию (конвулекс-ретард 2000 мг/сут и ламиктал 200 мг/сут): при переводе на Вальпарин ХР 2000 мг/сут больная отмечала появление тошноты, диспепсии, болей в животе и головной боли, которые исчезли при возврате к исходной терапии.

Таким образом, Вальпарин ХР является высокоэффективным ЛП с хорошей индивидуальной переносимостью, не уступающим оригинальным вальпроатам. Он может использоваться в режиме моно- и политерапии различных эпилептических припадков и форм эпилепсии, являясь препаратом первого ряда выбора при первично-генерализованных припадках. Его существенным преимуществом является также более низкая цена по сравнению с оригинальным препаратом. Это имеет важное значение при оптовых закупках в рамках социальных программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арифиллина З.А., Буганян Н.Д., Кузнецов А. С. Дженирики — реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам. Фармация 2002; 1: 25—29.
2. Герасимов В.Б., Лукьянов С.В. Еще раз к вопросу о дженериках. Фармацевтический вестник 2004; 18: 28—29.
3. Громов С.А. Контролируемая эпилепсия. Клиника, диагностика, лечение. Ст-Петербург: Балтика 2004; 302.
4. Громов С.А., Киссин М.Я., Якунина О.Н., Ерошина Е.С. Эпилепсия, изменения личности, лечение. Ст-Петербург: Балтика 2004; 320.
5. Громов С.А., Табулина С.Д. Использование вальпроатов-дженериков (энкорат-хроно) в лечении больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии 2005; 105: 4: 22—25.
6. Громов С.А., Коровина С.А., Ерошина Е.С. Исследование эффективности конвулекса пролонгированного действия при лечении эпилепсии. Журн неврологии и психиатрии 2006; 106: 5: 35—37.
7. Bergman A., Schmidt D., Hutt H.J., Elger C.E. Epilepsy treatment with a sustained-release formulation of valproate—experience with 1172 patients. Aktuelle Neurologie 1999; 26: 1—50.