

Рудакова И.Г., Белова Ю.А.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,
Москва, Россия.
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения

Цель исследования – оценить эффективность терапии эпилепсии за два периода времени: 2006–2007 гг. и 2013–2014 гг. в связи с изменением условий лекарственного обеспечения: назначение противоэпилептических препаратов (ПЭП) в соответствии с их международным непатентованным наименованием.

Пациенты и методы. Методом сплошной выборки в исследование включены больные эпилепсией в возрасте от 18 лет и старше, посетившие эпилептолога МОНИКИ в 2006–2007 гг. ($n=1200$) и 2013–2014 гг. ($n=1450$). Пациенты, которые получали стартовую терапию ($n=384$) разделены на 2 группы в соответствии со способом лекарственного обеспечения. Пациенты 1-й группы ($n=124$) получали рекомендованные ПЭП. Во 2-й группе ($n=260$) практиковалась тактика переключения между ПЭП-аналогами у 80% пациентов. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения в зависимости от используемых ПЭП и тактики лечения.

Результаты. В 2013–2014 гг. по сравнению с 2006–2007 гг. частота достижения ремиссии и число респондеров (ответившие на терапию) снизились в 2 раза. Результаты анализа продемонстрировали достоверные различия ($p<0,05$) в 1-й группе по сравнению со 2-й группой по показателям: количество ответивших на терапию (75:52%), частота ремиссий (58:38%) и фармакорезистентности (25:47%), частота применения оригинальных ПЭП (54:34%) и дженериков ПЭП (45:65%), частота использования переключений между ПЭП аналогами (0:80%).

Ключевые слова: эпилепсия; лечение; дженерики противоэпилептических препаратов; тактика переключения.

Контакты: Ирина Геннадьевна Рудакова; i.g.rudakova@yandex.ru

Для ссылки: Рудакова ИГ, Белова ЮА. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(3):10–14.

Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision

Rudakova I.G., Belova Yu.A.

*M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia
61/2, Shchepkin St., Moscow 129110*

Objective: to evaluate the efficiency of epilepsy therapy in the two periods 2006–2007 and 2013–2014 due to drug provision-related changes: the use of antiepileptic drugs (AEDs) in accordance with their international nonproprietary name.

Patients and methods. The continuous sample survey enrolled patients aged 18 years and older, who had been seen by an epileptologist at the Moscow Regional Research Clinical Institute in 2006–2007 ($n=1200$) and 2013–2014 ($n=1450$). The patients who had received initial therapy ($n=384$) were divided into 2 groups in accordance with the type of drug provision. Group 1 ($n=124$) had recommended AEDs. In Group 2 ($n=260$), there was switching between AED analogues in 80% of the patients. Therapeutic efficiency was comparatively analyzed in relation to the AEDs used and treatment policies.

Results. In 2013–2014 versus 2006–2007, the rate of remissions and the number of respondents was halved. The analysis demonstrated significant differences ($p<0.05$) between Groups 1 and 2 in the following indicators: the number of respondents (75:52%), remission rates (58:38%), pharmacoresistance (25:47%), the frequency of use of brand (54:34%) and generic (45:65%) AEDs, and that of switching between AED analogues (0:80%).

Key words: epilepsy; treatment; generic antiepileptic drugs; switching tactics.

Contact: Irina Gennadyevna Rudakova; i.g.rudakova@yandex.ru

For reference: Rudakova IG, Belova YuA. Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision. *Nevrology, Neurosychiatry, Psychosomatiks*. 2015; 7(3):10–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-3-10-14>

Основные принципы эффективного лечения эпилепсии, регламентированные международными стандартами, включают ряд положений, позволяющих добиваться высоких результатов в контроле эпилептических приступов (ЭП) [1]. Медикаментозная ремиссия при их соблюдении может

быть достигнута у 55–70% больных, в большинстве остальных случаев возможны значительное уменьшение частоты и тяжести приступов и улучшение качества жизни [1–3]. Среди основополагающих общих принципов центральную позицию занимают: выбор противоэпилептических препара-

тов (ПЭП) строго в соответствии с формой эпилепсии и типом ЭП (точность синдромологической диагностики), поддержание постоянной плазменной концентрации адекватно выбранного, эффективного и хорошо переносимого ПЭП [1]. Последнее положение обеспечивается точностью дозирования ПЭП, исключением проэпилептогенных факторов и своевременной коррекцией лечения в ситуациях, приводящих к снижению концентрации ПЭП в плазме (увеличение массы тела, беременность, соматические заболевания и др.) [4]. Именно эта часть лечения представляет наиболее слабое звено в системе оказания помощи больным эпилепсией в Московской области. И тому есть несколько причин: диспансерное наблюдение за пациентами и обеспечение необходимыми ПЭП осуществляется преимущественно неврологами общего профиля и зависит от воздействия разнообразных факторов немедицинского характера – экономических, административных, организационных. В частности, назначение ПЭП в соответствии с их международным непатентованным наименованием (МНН) [5] привело к вмешательству в процесс лечения администраторов, аптечных работников и самих пациентов, которым предоставлено право выбора ПЭП из предлагаемого списка имеющихся в наличии аналогов. В результате сложилась практика применения ПЭП в режиме взаимозамен, что в целом не соответствует стандартам рациональной терапии эпилепсии и не могло не повлиять негативно на конечные результаты лечения.

Цель исследования – оценка эффективности инициальной и последующей терапии у больных эпилепсией в двух временных промежутках – 2006–2007 гг. и 2013–2014 гг. – в связи с изменившимися условиями лекарственного обеспечения, предусматривающими назначение ПЭП в соответствии с их МНН.

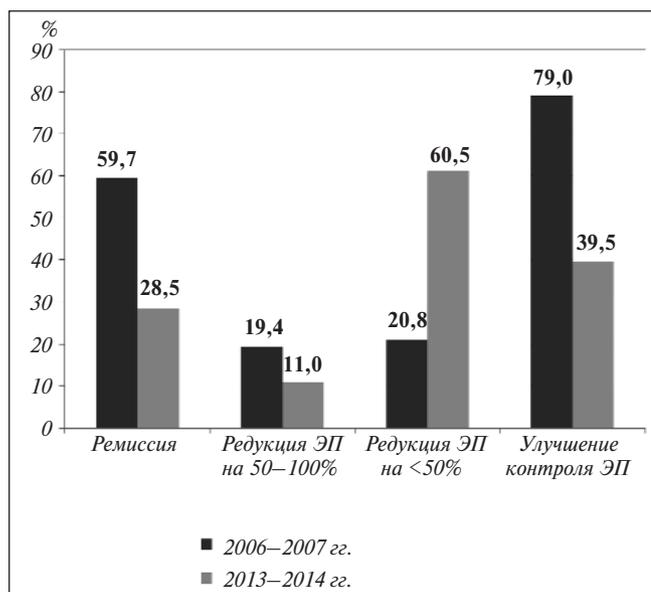
Пациенты и методы. Методом сплошной выборки в исследование включены больные эпилепсией независимо от формы заболевания в возрасте 18 лет и старше, посетившие эпилептолога МОНИКИ в 2006–2007 гг. (n=1200) и 2013–2014 гг. (n=1450).

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с международными стандартами: ремиссия – отсутствие ЭП >12 мес, улучшение – снижение частоты ЭП на 50–100% относительно исходного уровня, фармакорезистентность – отсутствие эффекта (снижение частоты ЭП <50%) двух рационально выбранных ПЭП, применяемых в максимальной, хорошо переносимой дозе.

Результаты. Данные анализа продемонстрировали значимое снижение качества контроля ЭП в 2013–2014 гг. по сравнению с 2006–2007 гг. Отмечено снижение частоты достижения ремиссии в 2 раза. Общее количество пациентов, ответивших на терапию (респондеры) также снизилось в 2 раза. Число пациентов с неудовлетворительным контролем приступов увеличилось в 2,9 раза (см. рисунок).

Улучшение контроля ЭП

У пациентов с впервые выявленной эпилепсией, ранее не получавших лечение и посетивших эпилептолога в 2013–2014 гг. (n=384), проведен сравнительный анализ эффективности терапии в двух группах, выделенных в зависимости от способа лекарственного обеспечения. В 1-й группе (n=124) пациенты получали лечение из средств дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) лишь частично, при условии наличия рекомендованных эпилептологом



Сравнительные показатели эффективности терапии у больных эпилепсией за два периода наблюдения

ПЭП. Более 60% всех ПЭП, получаемых пациентами этой группы, было представлено оригинальными формами ПЭП (ОПЭП), среди принимаемых дженериковых форм ПЭП (ДПЭП) в основном были конвулекс пролонгированного действия (8%) и финлепсин ретард (30%). Во 2-й группе (n=260) обеспечение лекарствами осуществлялось только из средств ДЛО. Основные формы ОПЭП в этой группе были представлены депакином хроно/хроносфера (38%), трилепталом (10%). Перечень ПЭП, которые получали пациенты двух групп за весь период наблюдения независимо от режима приема (монотерапия, политерапия, режим взаимозамен), представлены в табл. 1.

Особенностью 2-й группы было применение ПЭП в режиме взаимозамен между ОПЭП и ДПЭП или ДПЭП между собой, который применялся у 80% больных не менее 1 раза и у 47% больных более 2 раз. Только 20% пациентов этой группы получали стабильную терапию. Результаты оценки эффективности контроля ЭП в двух группах представлены в табл. 2.

Общая частота медикаментозной ремиссии у пациентов 1-й группы составила 58%, что в 1,5 раза выше, чем аналогичный показатель во 2-й группе (38%). Количество респондеров оказалось в 1,4 раза большим в 1-й группе. Напротив, пациенты с фармакорезистентностью (не респондеры), преобладали во 2-й группе – их было в 1,9 раза больше.

Далее было оценено влияние используемых ПЭП и режима их приема на качество контроля ЭП. С этой целью предпринят сравнительный анализ частоты применения ОПЭП, ДПЭП и режима взаимозамен у пациентов двух подгрупп: респондеров и не респондеров из числа лиц 1-й и 2-й групп. Результаты этого анализа представлены в табл. 3.

Результаты сравнения продемонстрировали достоверные различия по следующим показателям: количество респондеров, частота ремиссий и фармакорезистентности, частота применения ОПЭП и ДПЭП, использование режима взаимозамен ПЭП в тактике терапии (p<0,05).

В 1-й группе количество респондеров и частота достижения ремиссии были больше в 1,5 и 1,4 раза соответствен-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 1. Основные ПЭП, которые получали пациенты 1-й и 2-й групп за весь период наблюдения

ПЭП (компания, страна производитель)	Количество пациентов	
	1-я группа (n=124)	2-я группа (n=260)
Вальпроаты		
Депкин хроно/хроносфера (Санофи, Франция)	46 (37)	118 (45)
Конвулекс (Герот Фарма ГмбХ, Австрия)	36 (29)	98 (38)
Энкорат хроно (САН Фарма, Индия)	10 (8)	8 (3)
	—	25 (13)
Карбамазепин	41 (33)	86 (36)
Финлепсин ретард (Плива, Польша)	37 (30)	—
Тегретол (Новартис фарма, Швейцария)	4 (3)	—
Карбамазепин-акри (Акрихин, Россия)	—	56 (22)
Карбалепсин (Акрихин, Россия)	—	61 (23)
Топирамат	22 (18)	34 (27)
Топамакс (Янссен-Силаг, Швейцария, Пуэрто-Рико)	22 (18)	4 (2)
Топалепсин (Акрихин, Россия)	—	26 (10)
Тореал (Лекко, Россия)	—	29 (11)
Топирамат (Канонфарма, Россия)	—	19 (7)
Леветирацетам	37 (30)	49 (19)
Кеппра (ЮСБ фарма, Бельгия)	34 (27)	2 (0,8)
Леветинол (Актавис, Исландия)	3 (2)	17 (6,5)
Леветирацетам-канон (Канонфарма, Россия)	—	39 (15)
Леветирацетам (Хетеро Драгс, Индия)	—	21 (8)
Лакосамид		
Вимпат (ЮСБ фарма, Бельгия)	6 (5)	4 (2)
Оскарбазепин		
Трилептал (Новартис фарма, Швейцария)	28 (23)	26 (10)
Ламотриджин	8 (6)	21 (8)
Ламиктал (Глаксо, Польша)	5 (4)	—
Ламолеп (Гедеон Рихтер, Венгрия)	3 (2)	9 (3)
Сейзар (Алкалоид, Македония)	—	18 (7)
Ламитор (Торрент, Индия)	—	15 (6)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: в скобках — процент больных.

Таблица 2. Результаты оценки эффективности контроля ЭП у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатели эффективности контроля ЭП	Количество пациентов	
	1-я группа	2-я группа
Ремиссия	72 (58)	99 (38)
Улучшение (редукция на 50–100%)	21 (17)	38 (14,6)
Респондеры	93 (75)	137 (52)
Не респондеры (фармакорезистентность)	31 (25)	123 (47)

но, а количество пациентов с фармакорезистентностью — ниже в 1,88 раза, частота применения ДПЭП — ниже в 1,4 раза. Абсолютное различие касалось использования режима взаимозамен ПЭП, который не практиковался в 1-й группе, а во 2-й группе применялся не менее 1 раза у 80% и более 2 раз у 47% пациентов.

Обсуждение. Таким образом, как показали результаты исследования, изменившиеся условия лекарственного обеспечения пациентов с эпилепсией, негативно повлияли на общие результаты лечения и сопряжены не только с расширением спектра применяемых ПЭП за счет увеличения доли ДПЭП, но и с широким внедрением в клиническую практику тактики взаимозамен между ОПЭП и ДПЭП.

Какой из факторов более значимо повлиял на конечные результаты стартовой терапии: применение ДПЭП или

использование режима взаимозамен ПЭП, оценить сложно. По-видимому, оба этих фактора взаимосвязаны и существенны. Так, у пациентов 1-й группы, у которых режим взаимозамен не применялся, соотношение получаемых ДПЭП и ОПЭП составило в группе респондеров 1:1,5, а в группе не респондеров — 1:0,5. У больных 2-й группы, у которых режим взаимозамен широко практиковался, аналогичное соотношение составило 1:1 и 4,8:1 соответственно.

Данные отечественной и зарубежной литературы последних лет свидетельствуют о негативном влиянии взаимозамен ПЭП на качество контроля ЭП [6–8]. Сложилось четкое понимание того, что группу максимального риска при использовании тактики взаимозамен составляют пациенты с ремиссией, у значительной части которых после переключения *навсегда* теряется возможность иметь ремиссию ЭП [7, 9].

Таблица 3. Различия в характере и режиме терапии в двух группах в зависимости от результата лечения

Ответ на терапию	1-я группа (n=124)	2-я группа (n=260)
Респондеры	93	137
ОПЭП	57 (61,3)	66 (48)*
ДПЭП	36 (39,7)	71 (52)*
Режим взаимозамен		
≥1раз	—	88 (64,2)*
>2 раз	—	46 (33,6)*
Не респондеры	31	123
ОПЭП	10 (32)	24 (17,5)*
ДПЭП	21 (67)	99 (82,4)*
Режим взаимозамен		
≥1раз	—	120 (97,5)*
>2 раз	—	76 (61,8)*

*Различия с аналогичным показателем у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$).

В связи с этим в большинстве развитых стран мира, созданы национальные рекомендации по применению ДПЭП, ограничивающие и жестко регламентирующие применение ДПЭП у больных эпилепсией, в том числе рекомендации Российской противоэпилептической лиги [9].

Предполагается, что нишей для применения ДПЭП могла бы быть стартовая терапия эпилепсии. Полученные результаты не вполне согласуются с этой точкой зрения. В целом потенциал ДПЭП в стартовой терапии уступает таковому ОПЭП. Так, в нашем исследовании у большого числа пациентов 1-й группы в лечении использовали ДПЭП: карбамазепин (30%) и вальпроаты (8%), тем ни менее получены высокие результаты контроля ЭП. Хорошие результаты лечения одним из дженериков левитирацетама продемонстрированы в исследовании В.А. Карлова и соавт. [10]. Несомненно, высокая эффективность лечения, как правило, сопряжена с применением ДПЭП, соответствующих высоким стандартам качества — GMP (Good medical practice).

Во 2-й группе общее число респондеров и пациентов с ремиссией было достоверно ниже, чем в 1-й группе, однако в целом показатели эффективности контроля ЭП во 2-й группе не могут быть оценены как неудовлетворительные: число респондеров и ремиссий составило 52 и 38% соответственно. Высокий удельный вес ОПЭП, представленный депакином (38%) и трилепталом (10%), оказал позитивное влияние на конечный результат оценки в этой группе. Но в данном случае не менее важно дать надлежащую оценку негативному влиянию широко применяемой тактики межле-

карственных переключений, в том числе на этапе титрования эффективной дозы. Представляется, что в определенном проценте случаев использование ДПЭП с отказом от тактики переключений могло быть более эффективным. Как свидетельствует наша обширная практика, процесс переключения между ОПЭП и ДПЭП высокого качества обладает, как правило, незначительным потенциалом негативных последствий для пациента. В большинстве случаев этот потенциал не превышает опасности переключения с ДПЭП на ОПЭП. Поэтому в связи с появлением в последнее время на отечественном рынке большого количества ДПЭП наблюдается дефицит

обоснованных представлений о качестве данных продуктов с точки зрения безопасности применения в реальной клинической практике, тем более в режиме взаимозамен.

Само по себе внедрение ДПЭП является неизбежным и в какой-то мере позитивным с точки зрения экономии расходов здравоохранения и увеличения доступности различных групп ПЭП для населения [11]. В соответствии с результатами исследования 47% всех пациентов, позитивно ответивших на терапию, получали ДПЭП. Однако тактика необоснованных медицинскими показаниями взаимозамен ПЭП с точки зрения рационального лечения эпилепсии недопустима и неизбежно приводит к ухудшению контроля ЭП. По мнению ВОЗ, препятствием для надлежащего лечения пациентов с эпилепсией среди прочих причин являются недоступность ПЭП из-за высокой цены, недостаточность общих знаний [12]. Внедрение ДПЭП позволяет решать проблему доступности ПЭП. Но, к сожалению, уровень знаний о правилах применения ДПЭП у лиц, так или иначе причастных к лечению эпилепсии, остается неудовлетворительным. Одной из серьезных проблем является недостаток объективных данных о качестве поступающих в клиническую практику многочисленных ДПЭП. Позиция Российской противоэпилептической лиги состоит в том, что необходимо совершенствование и внедрение образовательных программ для врачей, пациентов, работников регуляторной сферы здравоохранения, касающихся вопросов создания и применения оригинальных и воспроизведенных ПЭП [8].

ЛИТЕРАТУРА

- Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3rd ed. Singapore: Wiley-Blackwell; 2010. P. 75-146.
- Perucca E, Tompson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*. 2011 May;10(5):446-56. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
- Мухин КЮ, Миронов МБ, Петрухин АС. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. Москва: Системные решения; 2014. 376 с. [Mukhin KYu, Mironov MB, Petrukhin AS. *Epilepticheskiye sindromy. Diagnostika i terapiya. Rukovodstvo dlya vrachev* [Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. A guide for physicians]. Moscow: Sistemniye resheniya; 2014. 376 p.]
- Рудакова ИГ. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика. Русский медицинский журнал. 2014;(18):147-51. [Rudakova IG. Starting therapy of epilepsy in adults. Strategy and tactics. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(18):147-51. (In Russ.)].
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н. «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». [Prikaz Ministerstva zdoravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 20 dekabrya 2012 g. № 1175n. «Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh preparatov, a takzhe retsepturnykh blankov na lekarstvennyye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya». (In Russ.)].

6. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure*. 2006 Apr;15(3):165-76. Epub 2006 Feb 28.
7. Rudakova IG, Kotov AS, Belova YuA. Use of generic medicines in the treatment of epilepsy using Topiramate as an example. *Neuroscience and behavioral physiology*. Springer New York Consultants Bureau. 2012;42(6): 550-5.
8. Рудакова ИГ. Отдаленные результаты переключения на генериковые аналоги топирамата у больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013;(2):6-10. [Rudakova IG. Long-term results of switching to generic analogues of topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2013;(2):6-10. (In Russ.)].
9. Рекомендации экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Педиатрия 2011;90(3):75-6. [Recommendations of the expert Council of the Russian anti-epileptic League for use of original and generic drugs (generics) for the treatment of epilepsy. *Pediatriya* 2011; 90(3):75-6. (In Russ.)].
10. Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Предварительные результаты эффективности генерического левитирацетама (эпитера) в монотерапии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(спецвыпуск 1):36-40. [Karlov VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: preliminary results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;7(S1):36-40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1S-36-40>
11. Kramer G, Biraben A, Carreno M, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. 2007 Aug;11(1):46-52. Epub 2007 May 29.
12. World Health Organization (WHO). Global burden of epilepsy and need for a coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications. Resolution approved by the WHO Executive Board, http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB136/B136_R8-en.pdf

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.