

УДК 615.213

Н. А. ПРИЛИПКО¹, канд. фарм. наук, доцент,

Я. О. ГРИНЬКІВ², канд. фарм. наук

¹ *Одеський національний медичний університет*

² *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНІ ПРЕПАРАТИ: ВЗАЄМОДІЯ, ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Ключові слова: протиепілептичні препарати, взаємодія, особливості застосування, карбамазепін, вальпроєва кислота

N. A. PRYLUPKO¹, Ya. O. GRYNKIV²

¹ *Odessa National Medical University*

² *Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

ANTIPILEPTIC DRUGS: INTERACTION, SPECIFICITY OF APPLICATION

Key words: antiepileptic drugs, interaction, application, carbamazepine, valproic acid

Питання взаємодії препаратів різних фармакотерапевтичних груп широко вивчають на сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки в світлі фармацевтичної профілактики, допомоги, опіки [1]. Окремі розділи, присвячені взаємодії препаратів, наявні в національних формулярах України [2], Великої Британії [3] тощо.

У разі проведення фармацевтичної опіки конкретного пацієнта (наприклад хворого на епілепсію) лікар та провізор мають враховувати можливий факт взаємодії протисудомних препаратів між собою (за політерапії) або з препаратами інших фармакотерапевтичних груп (у разі лікування супутніх захворювань, профілактики побічних реакцій тощо). Окрім взаємодії, важливим фактором під час відпуску протиепілептичних препаратів (ПЕП) є особливості застосування препаратів цієї фармакотерапевтичної групи.

Епілепсія – хронічне захворювання ЦНС, що проявляється різними пароксизмальними станами, тобто нападами (судомними або безсудомними), і можливими специфічними змінами особистості [4].

Метою дослідження було створення бази даних можливих взаємодій ПЕП між собою та з лікарськими засобами (ЛЗ) інших фармакотерапевтичних груп. Звернути увагу на найважливіші особливості застосування препаратів протисудомної дії.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження була інформація про препарати для лікування епілепсії з державних формулярів України та Великої Британії, наказів МОЗ України, Державного реєстру лікарських засобів України, інструкцій до ПЕП тощо. У процесі дослідження використовували методи бібліографічного та системного аналізу.

Результати дослідження та обговорення

Першим етапом роботи було визначення, за даними літератури, препаратів, які використовують першочергово для лікування епілепсії. Наказом МОЗ України № 276 затверджено «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Епілепсії у дорослих»» [5], в якому зазначено перелік ПЕП, зокрема першої лінії вибору: карбамазепін, вальпроєва кислота, топірамат, ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепін.

Фармацевтична енциклопедія (II видання) подає інформацію про те, що препаратами першої лінії вибору для лікування генералізованих епілептичних нападів вважають вальпроат натрію, а для парціальних – карбамазепін [4].

Міжнародна Ліга по боротьбі з епілепсією (ILAE) від 2004 р. рекомендує лікувати епілепсію такими традиційними ПЕП – карбамазепін, вальпроати, фенітоїн, фенобарбітал тощо та новими ПЕП – ламотриджин, вігабатрин, габапентин, топірамат та ін. [6].

У результаті проведених досліджень можна зробити попередній узагальнюючий висновок, що препаратами першої лінії вибору згідно з проаналізованими джерелами літератури є вальпроєва кислота та її солі, карбамазепін.

Фенобарбітал, примідон, фенітоїн, карбамазепін, етосуксимід, вальпроєва кислота вважаються традиційними або препаратами першого покоління, які використовували з початку 1900-х рр. До препаратів другого (нового) покоління належать такі ПЕП: фелбамат, габапентин, ламотриджин, топірамат, тіагабін, окскарбазепін, леветирацетам, зонісамід, клобазам, вігабатрин. На сьогодні розроблено 20 ПЕП третього покоління: бриварацетам, валроцемід, ганаксолон, караберсат, карісбамат, лакосамід, лозигамон, прегабалін, ремацемід, ретигабін, руфінамід, сафінамід, селетрацетам, соретолід, стирипентол, талампанел, флуорофелбамат, фосфенітоїн, еслікарбазепін, DP-вальпроєва кислота [7].

Наступним етапом роботи був пошук та узагальнення інформації про можливі взаємодії ПЕП як між собою, так і з препаратами інших фармакотерапевтичних груп. Для аналізу ми взяли Український (УНФ) [2] та Британський (БНФ) [3] національні формуляри, інструкції до ПЕП та довідник із взаємодії ЛЗ [8]. У ході проведеного дослідження ми отримали таку інформацію.

1) За даними БНФ для лікування епілепсії використовують 21 ЛЗ за міжнародною непатентованою назвою (МНН) із протисудомною дією. УНФ налічує 9 ЛЗ за МНН (фенобарбітал, фенітоїн, клоназепам, карбамазепін, кислота вальпроєва, ламотриджин, топірамат, габапентин, прегабалін), хоча на цей час зареєстровано – 14 [9]. У Британському формулярі більшість ПЕП нового покоління, а в Українському – базового (першого).

2) Виявлено близько 600 фактів взаємодії ПЕП. Найбільше таких фактів для препаратів базового покоління (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін тощо) та найменше для препаратів нового та новішого покоління, оскільки вони не метаболізуються у печінці (наприклад лакосамід не має взаємодій).

3) В Україні не зареєстровано такі ПЕП третього покоління як вігабатрин, зонісамід, руфінамід, фосфенітоїн тощо.

4) Бензобарбітал, карбамазепін, фенітоїн та фенобарбітал порівняно з іншими ПЕП мають найбільшу кількість взаємодій як із препаратами протисудомної дії, так і з препаратами інших груп.

5) Найменше даних про взаємодію зафіксовано для препаратів габапентину, ламотриджину, леветирацетаму, топірамату.

Окремо можна виділити взаємодії «небезпечні та особливо небезпечні» – ці препарати не можна вживати разом. Наприклад, при одночасному застосуванні вальпроєвої кислоти з амітриптиліном, галоперидолом, кломіпраміном, флуфеназином антагонізується протисудомний ефект [10]. Фенобарбітал та психотропні речовини зумовлюють небезпечну загальмованість пацієнтів [4]. Естрогени та рифампіцин знижують концентрацію в плазмі крові ламотриджину [3]. За одночасного вживання алкоголю та ПЕП відбувається зменшення ефективності ЛЗ внаслідок пришвидшення розпаду. ПЕП, зокрема клоназепам, у присутності алкоголю може зумовлювати глибоке пригнічення дихання, аж до коматозного стану, інколи з летальним закінченням. Вальпроєва кислота та її солі посилюють дію алкоголю на організм людини.

Тютюнопаління може зумовити зниження ефекту клоназепаму. Інформації щодо впливу тютюнопаління на інші ПЕП немає.

ПЕП знижують всмоктування та утилізацію фолієвої кислоти та вітаміну B_{12} . У разі тривалого застосування ПЕП порушують обмін вітаміну D та можуть збільшувати потребу в ньому. Карбамазепін блокує всмоктування біотину (віт. H), який є важливим для росту та всмоктування жирів, вуглеводів та білків.

На рисунку подано дані щодо взаємодій ПЕП – інформацію про те, з якими групами препаратів взаємодіють ЛЗ із протисудомною дією.

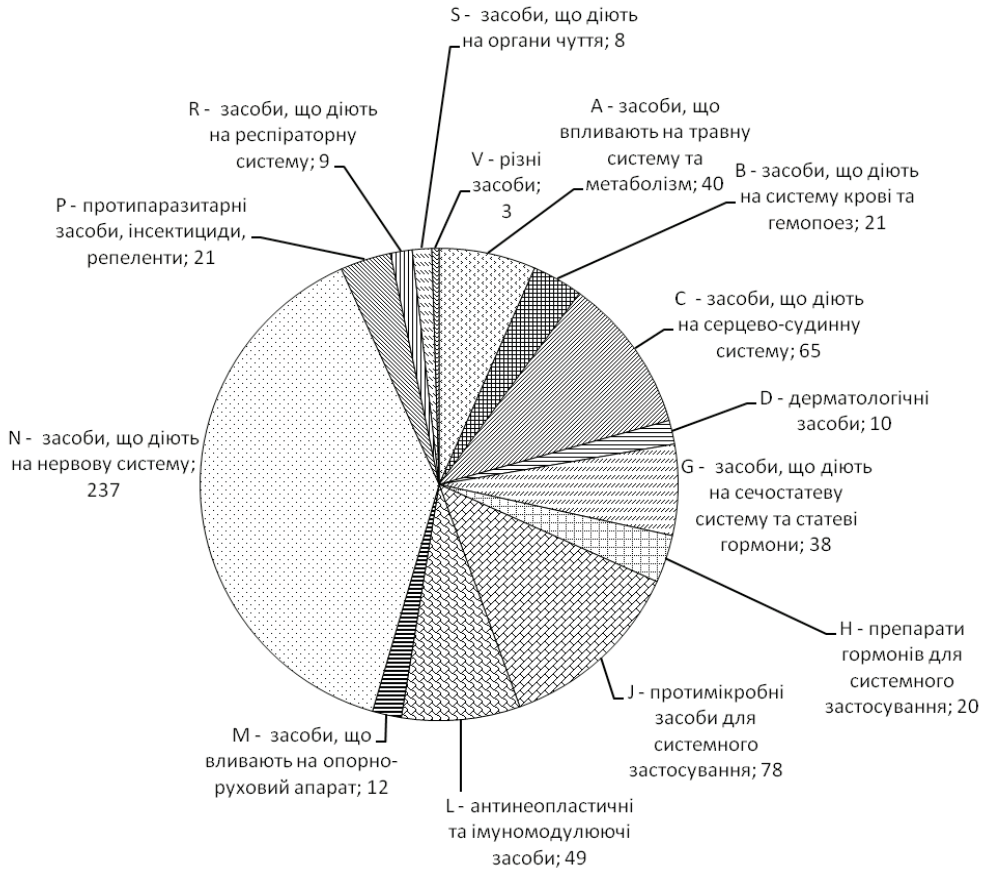


Рис. Взаємодії ПЕП з іншими групами препаратів (кількість фактів взаємодій)

Найбільше фактів взаємодій ПЕП, відповідно до проаналізованих джерел літератури, відбувається з такими групами препаратів: засоби, що діють на нервову систему (взаємодія ПЕП між собою в тому числі) – 237 фактів; протимікробні для системного застосування – 78; засоби, що діють на серцево-судинну систему – 65; антинеопластичні та імуномодулювальні – 49; засоби, що впливають на травну систему – 40 тощо. Опрацьовані нами дані про взаємодію ПЕП можуть бути використані для інформаційного наповнення системи електронних рецептів. Інформацію доцільно використовувати як на етапі виписування рецептів лікарями, так і на етапі відпуску ЛЗ із аптеки.

Наступним етапом роботи був порівняльний аналіз інструкцій для медичного застосування препаратів вальпроєвої кислоти та карбамазепіну як таких, що найчастіше використовують для лікування епілепсії.

Для аналізу препаратів вальпроєвої кислоти ми взяли інструкцію для препарату Депакін хроно (Санофі Вінтроп Індастрія, Франція) – оригінальний ЛЗ, а також інструкцію до вітчизняного генеричного ЛЗ – Вальпроком 500 хроно (ТОВ Фарма Старт, Україна). Обидва препарати містять по 500 мг вальпроєвої кислоти за МНН. Отже до препаратів, із якими комбінації є протипоказані, належать мефлохін та препарати звіробою у зв'язку з можливим виникненням епілептичних нападів та зниженням концентрації вальпроєвої кислоти. До комбінацій, які не рекомендуює виробник Депакін хроно 500 мг відносять взаємодію з ламотриджином через підвищений ризик виникнення серйозних реакцій з боку шкіри та підвищення концентрації ламотриджину в плазмі [10]. В інструкції до Вальпроком 500 хроно рекомендують уникати комбінованого застосування з саліцилатами з огляду на те, що ці препарати метаболізуються однаковим шляхом, при цьому відбувається витіснення вальпроєвої кислоти із зв'язку з білками і можливе посилення її дії, а також з антикоагулянтами і ацетилсаліциловою кислотою, що може призвести до посилення тенденції до кровотечі [11]. До комбінацій, які слід застосовувати з особливою обережністю, належать: фенітоїн, фенобарбітал, примідон, карбамазепін, карбапенеми, монобактами, топірамат, фелбамат, як для Вальпроком 500 хроно, так і для Депакін хроно 500 мг. Взаємодія з ламотриджином в інструкції ТОВ «Фарма Старт» належить до розділу «застосовувати з особливою обережністю», а в Санофі Вінтроп Індастрія до «комбінацій, що не рекомендуються». До комбінацій, які слід брати до уваги, обидва виробники відносять взаємодію з німодипіном, оскільки відбувається посилення гіпотензивного ефекту, а до інших видів взаємодій належить повідомлення про те, що за одночасного застосування препаратів вальпроєвої кислоти з гормональними контрацептивами їхня дія не зменшується [11, 12].

У результаті виконаного порівняльного аналізу можна констатувати, що інструкції до обох препаратів із однією діючою речовиною відрізняються, тому у разі виписування рецептів та відпуску ЛЗ потрібно враховувати зазначені відмінності та призначати індивідуальну фармакотерапію для пацієнта.

Для аналізу інструкцій препаратів карбамазепіну ми обрали Фінлепсин (АВД, фарма ГмБХ і Ко, КГ/«Пліва Краків» Фармацевтичний Завод АТ, Німеччина/Польща) – оригінальний ЛЗ та вітчизняний генерик – Карбамазепін-Дарниця, які містять по 200 мг карбамазепіну. Отже до препаратів, які можуть підвищувати рівень метаболітів карбамазепіну в плазмі крові, належать: декстропропоксифен, ібупрофен, даназол, макролідні антибіотики, дезипрамін, флуоксетин, флувоксамін, нефазодон, пароксетин, тразодон, вілоксазин, стирипентол, вігабатрин, лоратадин, терфенадин, оланзапін, локсапін, кветіапін, ізоніазид, інгібітори протеази для лікування ВІЛ, ацетазоламід, дилтіазем, верапаміл, циметидин, омепразол, оксибутинін, дантролен, тиклопідин, локсапін, кветіапін, примідон, прогабід, вальпроєва кислота, валпромід, а також можуть спричиняти, наприклад, запаморочення, сонливість, атаксію, диплопію, про що зазначено в інструкціях до обох препаратів. Про те, що валноктамід також може підвищувати концентрацію карбамазепіну зазначено лише в інструкції до препарату виготовленого фармацевтичною фірмою «Дарниця» [13, 14].

Препаратами, які можуть знижувати рівень карбамазепіну (може бути необхідною корекція дози препарату) у плазмі крові є: фенобарбітал, фенітоїн, примідон, фелбамат, метсуксимід, доксорубіцин, цисплатин, рифампіцин, теофілін, амінофілін, ізотретиноїн [13, 14].

Протипоказаною є взаємодія карбамазепіну з інгібіторами моноаміноксидази, оскільки карбамазепін структурно подібний до трициклічних антидепресантів [13, 14].

У результаті зробленого порівняльного аналізу можна констатувати, що інструкції до обох препаратів є практично ідентичними.

Висновки

1. Нами здійснено збір інформації щодо можливих взаємодій ПЕП як між собою, так і з препаратами інших фармакотерапевтичних груп. Встановлено, що найбільша кількість взаємодій ПЕП відбувається з такими групами препаратів: засоби, що діють на нервову систему (відповідно взаємодія ПЕП між собою) – 237 фактів; протимікробні для системного застосування – 78 фактів; засоби, що діють на серцево-судинну систему – 65 фактів тощо. Найчастіше взаємодії ПЕП як між собою, так і з препаратами інших фармакотерапевтичних груп відбуваються для препаратів I (базового) покоління – фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін тощо.

2. Отримані дані можна використовувати для інформаційного наповнення системи електронних рецептів. Інформацію доцільно використовувати як на етапі виписування рецептів лікарями, так і на етапі відпуску ЛЗ із аптеки.

3. Порівняння інструкцій вітчизняних (генеричних) та імпортованих (оригінальних) препаратів показало, що суттєвих розбіжностей у розділах «взаємодія лікарських засобів», «особливості застосування» для карбамазепіну немає. Проте у разі призначення препаратів вальпроєвої кислоти лікар має враховувати біофармацевтичні аспекти, які зазначено в інструкціях до обох препаратів.

Список використаної літератури

1. Парновський Б. Л., Яцкова Г. Ю., Слабий М. В. та ін. Електронний рецепт як елемент впровадження засад фармацевтичної діагностики // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011 – № 2 (16). – С. 28–33.

2. Наказ МОЗ України від 14. 03. 2016 р. № 183 «Про затвердження восьмого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20160314_0183.html

3. British National Formulary [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://bnf.org/bnf/bnf/current/3575.htm>

4. Фармацевтична енциклопедія. Епілепсія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2365/epilepsiya>

5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при епілепсіях: наказ Міністерства охорони здоров'я України № 276 від 17. 04. 2014 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140417_0276.html

6. Общевропейские стандарты помощи при эпилепсии. Сообщение комиссии Международной лиги борьбы с эпилепсией (ILAE), 2004 г. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-2443/article-2479/>

7. Юрьев К. Л. Новейшие – третьего поколения – противоэpileptические препараты [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/32172/novejshie-tretego-pokoleniya-protivoepilepticheskie-preparaty>

8. Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Шуванова Е. В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Под ред. И. М. Перцева. – Харьков: Из-во Мегаполис, 2001. – 784 с.

9. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>

10. WHO model formulary 2008 / [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>

11. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДЕПАКІН ХРОНО® 500 мг [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=13180>

12. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Вальпроком 500 хроно [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=14453>

13. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАРБАМАЗЕПІН-ДАРНИЦЯ. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=37370>

14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ФІНЛЕПСИН® [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=36489>

Надійшла до редакції 15 серпня 2017 року.

Н. А. Прилипко¹, Я. О. Гриньків²

¹ Одеський національний медичний університет

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ, ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Ключевые слова: противоэпилептические препараты, взаимодействие, особенности применения, карбамазепин, вальпроевая кислота

АННОТАЦИЯ

При проведении фармацевтической опеки конкретного пациента (например больного эпилепсией) врач и провизор должны учитывать возможный факт взаимодействия противосудорожных препаратов между собой (при политерапии) или с препаратами других фармакотерапевтических групп (при лечении сопутствующих заболеваний, профилактике побочных реакций и т. д.). Кроме взаимодействия, важным фактором при отпуске противоэпилептических препаратов являются особенности применения препаратов этой фармакотерапевтической группы.

Целью исследования было создание базы данных возможных взаимодействий противоэпилептических препаратов между собой и с лекарственными средствами других фармакотерапевтических групп. Обратит внимание на важнейшие особенности применения препаратов противосудорожного действия.

Объектами исследования была информация о препаратах для лечения эпилепсии из государственных формуляров Украины и Великобритании, приказов МОЗ Украины, Государственного реестра лекарственных средств Украины, инструкций к противоэпилептическим препаратам и тому подобное. В исследовании были использованы методы библиографического и системного анализов.

В результате проведенных исследований «Унифицированного клинического протокола медицинской помощи «Эпилепсии у взрослых»», Фармацевтической энциклопедии, рекомендаций Международной Лиги по борьбе с эпилепсией можно сделать предварительный обобщающий вывод, что препаратами первой линии выбора и такими, которые пользуются наибольшим спросом, являются вальпроевая кислота и ее соли, карбамазепин.

Нами проведен сбор информации о возможных взаимодействиях противоэпилептических препаратов как между собой, так и с препаратами других фармакотерапевтических групп. Установлено, что наибольшее количество взаимодействий противоэпилептических препаратов происходит с такими группами препаратов: средства, действующие на нервную систему (и соответственно взаимодействие противоэпилептических препаратов между собой) – 237 фактов; противомикробные для системного применения – 78 фактов; средства, действующие на сердечно-сосудистую систему – 65 фактов и т. д. Чаще всего взаимодействия противоэпилептических препаратов как между собой, так и с препаратами других фармакотерапевтических групп происходят для препаратов I (базового) поколения – фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин и др.

Полученные данные можно использовать для информационного наполнения системы электронных рецептов. Информация может быть использована как на этапе выписки рецептов врачами, так и на этапе отпуска лекарственных средств из аптеки.

Сравнение инструкций отечественных (генерических) и импортных (оригинальных) препаратов показало, что существенных различий в разделах «взаимодействие лекарственных средств», «особенности применения» для карбамазепина нет. Однако при назначении препаратов вальпроевой кислоты врач должен учитывать биофармацевтические аспекты, указанные в инструкциях к обоим препаратам.

N. A. Prylypko¹, Ya. O. Grynkyv²

¹*Odessa National Medical University*

²*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

ANTIEPILEPTIC DRUGS: INTERACTION, SPECIFICITY OF APPLICATION

Key words: antiepileptic drugs (AED), interaction, application, carbamazepine, valproic acid

A B S T R A C T

When carrying out the pharmaceutical care of a particular patient (for example, an epileptic patient), the doctor and pharmacist must take into account the possible fact of interaction between anticonvulsants among themselves (with polytherapy) or with preparations from other pharmacotherapeutic groups (in the treatment of concomitant diseases, prevention of adverse reactions, etc.). In addition to interaction, an important factor in the release of antiepileptic drugs (AED) is the specific application of the drugs of this pharmacotherapeutic group.

The aim of the study was to create a database of possible interactions of AED with each other and with drugs of other pharmacotherapeutic groups. Pay attention to the most important features of the use of anticonvulsants.

Methods of research: bibliographic, system analysis.

As a result of the studies of the Unified Clinical Protocol of Medical Care «Epilepsy in Adults», the Pharmaceutical Encyclopedia, the recommendations of the International League against epilepsy we can make a preliminary generalization that drugs of the first line choice and those that are most in demand are: valproic acid and its salts, carbamazepine.

We have gathered information on possible interactions of AED with each other and with drugs of other pharmacotherapeutic groups. It was established that the greatest number of interactions of AED occurs with such groups of drugs: the drugs acting on the nervous system (respectively, the interaction of AED with each other) – 237 facts; antimicrobial for systemic use – 78 cases; drugs acting on the cardiovascular system – 65 facts, etc. Most often, the interaction of AED are with each other and with the drugs of other pharmacotherapeutic groups occur for drugs of 1 (basic) generation – phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, etc.

The obtained data can be used for informational filling of the system of electronic recipes. The information will be used both at the stage of prescribing prescriptions by doctors, and at the stage of giving away drugs from a pharmacy.

Comparison of instructions of domestic (generic) and imported (original) drugs showed that there are no significant differences in the sections «interaction of drugs», «peculiarities of application» for carbamazepine. However, in appointing drugs valproic acid, doctor should take into account the biopharmaceutical aspects, which are indicated in the instructions for both drugs.

Електронна адреса для листування з авторами: уаруна_hrunkiv@ukr.net