

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА

1. Вальпроевая кислота.

2. Апилепсин, Ацедипрол, Депакин, Депакин 300 энтерик, Депакин хроно, Дипромал, Конвулекс, Конвульсофин, Орфирил, Энкорат.

3. Средства, влияющие на центральную нервную систему (Противосудорожные средства).

4. Противозипептический, антиманиакальный, антимигренозный фармакологические эффекты.

5. Уровень убедительности доказательств А. Установлена эффективность в лечении эпилепсии различного генеза, генерализованных и парциальных припадков (препарат выбора), синдромов Веста, Леннокса - Гасто, фебрильных судорог у детей, препарат второго ряда при маниакально - депрессивном психозе с биполярным течением, не поддающийся лечению препаратами лития. При сравнении с карбамазепином и фенитоином в качестве монотерапии не получено различий по степени противозипептического эффекта.

6. Цена за 1 таблетку (300 мг) от 3,27 до 5,81 руб.[1]; 7,43 руб.[2]; 5,52 руб.[3].

7. Оказывает центральное миорелаксирующее и седативное действие. Механизм действия связан с повышением содержания гамма – аминокислотной кислоты в центральной нервной системе (за счет ингибирования гамма – аминокислотной кислоты - трансферазы, а также с уменьшением обратного захвата гамма – аминокислотной кислоты в тканях головного мозга), в результате чего снижается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга. По другой гипотезе, действует на участки постсинаптических рецепторов, имитируя или усиливая тормозящий эффект гамма – аминокислотной кислоты. Возможное прямое влияние на активность мембран связано с изменениями в проводимости калия. Улучшает психическое состояние и настроение больных, обладает антиаритмической активностью. Высоко эффективен при абсансах и височных псевдоабсансах, мало - при психомоторных припадках. Абсорбция - высокая, пища незначительно снижает скорость абсорбции; биодоступность - 100%. $T_{C_{max}}$ капсул и сиропа - 1-4 ч, таблетки - 3-4 ч, таблетки с контролируемым взаимодействием - 2-8 ч, при в/в введении - к концу часовой инфузии. C_{ss} достигается на 2-4 – е сут приема (зависит от интервалов между приемами). Терапевтические концентрации в плазме крови колеблются в пределах 50-150 мг/л. Фармакологические и терапевтические эффекты, при применении форм с контролируемым высвобождением, не всегда зависят от концентрации в плазме. Объем распределения – 0,2 л/кг. Связь с белками - 90-95% при концентрации в плазме крови до 50 мг/л и снижается до 80-85% при концентрации 50-100 мг/л (при уремии, гипотиреозе и циррозе связывание с белками снижено). Проникает через плацентарный барьер и гематоэнцефалический; выделяется с грудным молоком (концентрация в грудном молоке составляет 1-10% концентрации в плазме крови матери). Содержание в спинномозговой жидкости коррелирует с величиной несвязанной с белками фракции. Метаболизируется путем глюкуронизации и окисления в печени, $T_{1/2}$ - 8-22ч. Является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P_{450} .

Вальпроевая кислота (1-3%) и ее метаболиты (в виде конъюгатов, продуктов окисления, в т.ч. кетометаболитов) выводятся почками; небольшие количества выводятся с фекалиями и с выдыхаемым воздухом.

При сочетании с другими лекарственными средствами $T_{1/2}$ может составлять 6-8 ч вследствие индукции метаболических ферментов, у больных с нарушением функции печени, пожилых больных и детей до 18 мес может быть значительно длительнее.

Пролонгированная форма характеризуется отсутствием латентного времени абсорбции, медленной абсорбцией, более низкой (на 25%), но относительно более стабильной концентрацией в плазме между 4 и 14 ч.

8. Эпилепсия различного генеза, генерализованные и парциальные припадки.

Эпилептические припадки на фоне органических заболеваний мозга. Специфические синдромы (Веста, Леннокса-Гасто).

Изменения характера и поведения (обусловленные эпилепсией).

Фебрильные судороги (у детей), тики.

Маниакально-депрессивный психоз с биполярным течением, не поддающийся лечению препаратами лития или другими лекарственными средствами.

9. Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, острый и хронический гепатит, нарушения функции поджелудочной железы, порфирия, геморрагический диатез, тромбоцитопения, беременность (I триместр), период лактации, детский возраст (до 3 лет, кроме сиропа).

С осторожностью - аплазия костного мозга; органические заболевания головного мозга или заболевания печени в анамнезе; гипопротейнемия, почечная недостаточность, беременность (поздние сроки).

10. Снижение частоты эпилептических припадков, электроэнцефалография – уменьшение выраженности эпилептической активности.

11. Начальная доза при монотерапии для взрослых и детей с массой тела более 25 кг - 5-15 мг/кг/сут, затем эту дозу постепенно повышают на 5-10 мг/кг/нед. Максимальная доза - 30 мг/кг/сут (может быть увеличена при возможности организации контроля за концентрацией в плазме до 60 мг/кг/сут).

При комбинированной терапии у взрослых - 10-30 мг/кг/сут с последующим повышением дозы на 5-10 мг/кг/нед.

В/в струйно, по 400-800 мг или в/в капельно, из расчета 25 мг/кг в течение 24, 36, 48 ч. При решении перейти на в/в введение после перорального применения, первое введение проводят в дозе 0,5-1 мг/кг/ч через 4-6 ч после последнего приема внутрь.

У пациентов, не получавших лечения другими противозипептическими средствами, клинически эффективная доза должна быть достигнута через 1 неделю. Пациентам, которые получают другие противозипептические средства, перевод на прием вальпроевой кислотой следует проводить постепенно, достигая клинически эффективной дозы через 2 недели. Затем проводят постепенную отмену других противозипептических средств.

Отмена препарата должна производиться под контролем врача и возможна только при отсутствии эпилептических припадков на протяжении не менее 3 лет и эпилептической активности на электроэнцефалографии.

DDD=1,5 г (парентерально, перорально, ректально).

12. Симптомы: тошнота, рвота, головокружение, диарея, нарушение функции дыхания, мышечная гипотония, гипорефлексия, миоз, кома (на электроэнцефалографии увеличение медленных волн и фоновой активности).

Лечение: промывание желудка (не позже 10-12 ч), прием активированного угля, форсированный диурез, поддержание жизненно важных функций, гемодиализ.

13. Во время лечения необходимо проведение контроля активности "печеночных" трансаминаз, билирубина, картины периферической крови, тромбоцитов крови, состояния системы свертывания крови, амилазы каждые 3 мес.

Возможна комбинация с другими противосудорожными средствами.

Следует иметь в виду, что риск развития побочных эффектов со стороны печени повышен при проведении комбинированной противосудорожной терапии. У детей повышен риск развития тяжелого или угрожающего жизни гепатотоксического действия (особенно до 2 лет).

При развитии спонтанных гематом и кровотечениях и возникновении таких симптомов, как выраженная слабость, летаргическое состояние, отечность, рвота и желтуха, следует немедленно прекратить применение препарата.

14. Применение при беременности не рекомендуется. Следует иметь в виду, что вальпроевая кислота может вызывать различные врожденные аномалии, особенно spina bifida. Женщинам репродуктивного возраста в период лечения рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

Категория влияния на плод – D (FDA)

(<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/18081s44,18082s27,18723s33,19680s22,20593s15,21168s14lbl.pdf>).

Детям при массе тела менее 25 кг средняя суточная доза при монотерапии - 15-45 мг/кг, максимальная - 50 мг/кг. В зависимости от возраста: новорожденным - 30 мг/кг, от 3 до 10 лет - 30-40 мг/кг/сут, до 1 года - в 2 приема, у более старших в 3 приема. При комбинированной терапии - 30-100 мг/кг/сут.

Детям при массе тела менее 20 кг не следует применять таблетки с контролируемым высвобождением.

У детей повышен риск развития тяжелого или угрожающего жизни гепатотоксического действия (особенно до 2 лет). При почечной недостаточности не применяется.

15. Редко - изменения поведения, настроения или психического состояния (депрессия, чувство усталости, галлюцинации, агрессивность, гиперактивное состояние, психозы, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность), атаксия, головокружение, сонливость, головная боль, энцефалопатия, дизартрия, энурез, ступор, нарушение сознания, кома; диплопия, нистагм, мелькание "мушек" перед глазами; тошнота, рвота, гастралгия, анорексия или повышение аппетита, диарея, гепатит; редко - запоры, панкреатит, вплоть до тяжелых поражений с летальным исходом (в первые 6 мес лечения, чаще на 2-12 недели); анемия, лейкопения; тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена, агрегации тромбоцитов и свертываемости крови; снижение или увеличение массы тела; периферические отеки, алопеция; гиперкреатининемия, гипераммониемия, гиперглицинемия, гипербилирубинемия, незначительное повышение активности "печеночных" трансаминаз, лактатдегидрогеназы (дозозависимое); дисменорея, вторичная аменорея, увеличение молочных желез, галакторея; аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, фотосенсибилизация, синдром Стивенса-Джонсона.

16. При одновременном применении вальпроевой кислоты с этанолом и другими препаратами, угнетающими центральную нервную систему, возможно усиление депрессии центральной нервной системы; с барбитуратами или примидоном - повышение их концентрации в плазме крови; с салицилатами - усиление эффектов вальпроевой кислоты (вытеснение из связи с белками плазмы).

При совместном применении с фенобарбиталом, фенитоином (и, возможно, другими противосудорожными средствами - производными гидантоина), карбамазепином, мефлохином снижается содержание вальпроевой кислоты в сыворотке крови (ускорение метаболизма).

Сочетание с антикоагулянтами (производные кумарина и индандиола), гепарином, тромболитическими средствами и антиагрегантами (производные ацетилсалициловой кислоты и другие ингибиторы агрегации тромбоцитов) увеличивает риск развития кровотечений.

При одновременном применении с вальпроевой кислотой, в дополнение к усилению депрессии центральной нервной системы, следующие препараты могут снижать порог судорожной активности: трициклические антидепрессанты, бупропион, клозапин, галоперидол, локсапин, мапротилин, молиндон, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины, пимозид, тиоксантены.

Одновременный прием трициклических антидепрессантов (имипрамин) или фенитоина может вызвать генерализованные эпилептические припадки, клоназепама - абсанс.

Этанол и другие гепатотоксические средства увеличивают вероятность поражения печени.

Вальпроевая кислота усиливает эффекты, в т.ч. побочные, других противосудорожных препаратов (фенитоин, ламотриджин), антидепрессантов, нейролептиков, транквилизаторов, барбитуратов, ингибиторов моноаминоксидазы, тимолептиков, этанола.

Вальпроевая кислота не вызывает индукции печеночных ферментов и не снижает эффективности пероральных контрацептивов.

Фелбамат повышает концентрацию вальпроевой кислоты в плазме на 35-50% (необходима коррекция дозы).

Вальпроевая кислота увеличивает $T_{1/2}$ ламотриджина (ингибирует ферменты печени, вызывает замедление метаболизма ламотриджина, вследствие чего $T_{1/2}$ его удлиняется до 70 ч у взрослых и до 45-55 ч - у детей).

Снижает клиренс зидовудина на 38%, при этом $T_{1/2}$ не изменяется.

17. Не применяется.

18. В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Капли для приема внутрь 300 мг/мл (флаконы темного стекла) – 60 мл (в комплекте с капельницей); таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150, 300 мг; сироп (флаконы) 50 мг/мл – 100 мл; таблетки (упаковки ячейковые контурные) 300 мг; лиофилиз. порошок для приготовления раствора для инъекций (ампулы 4 мл) 400 мг (в комплекте с растворителем – вода для инъекций (ампулы); сироп (флаконы темного стекла) 5,7% - 150 мл (в комплекте с мерной ложкой); таблетки с кишечнорастворимой оболочкой 300 мг; таблетки пролонгированного действия покрытые оболочкой (флаконы полипропиленовые) 300 мг, 500 мг; таблетки покрытые оболочкой 200 мг; раствор-капли для приема внутрь (флаконы) 300 мг/мл – 100 мл; капсулы 150, 300, 500 мг; сироп для детей (флаконы) 50 мг/мл – 100 мл; таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150, 300, 600 мг; таблетки покрытые кишечнорастворимой оболочкой с контролируемым высвобождением 300 мг; сироп (флаконы) 300 мг/5 мл – 250 мл.

Фирмы: KRKA d.d., Словения; San Pharmaceutical Industries Ltd, Индия; Desitin Arzneimittel Dresden GmbH, Германия; Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Германия; Gerot Pharmazeutika GmbH, Австрия; ICN Polfa Rzeszow S.A., Польша; Sanofi Winthrop, Франция.

21. В недоступном для детей месте.