



АКТУАЛНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ ПРИ ЕПИЛЕПСИЯ, НЕЗАДОВОЛЕНИ ПОТРЕБНОСТИ НА БОЛНИТЕ, ВЪЗДЕЙСТВИЕ НА ГЕНЕРИЦИТЕ

Актуални терапевтични подходи при епилепсия, незадоволени потребности на болните, въздействие на генериците

Акценти

Настоящите възможности на лечението при епилепсия са в широка гама и този пазар наскоро достигна състояние на зрялост. В близък и средносрочен план промените в този пазар се свързват с изтичане на патентите на оригиналните продукти и навлизане на нови лекарствени продукти.

През следващия десетгодишен период, най-голямата очаквана промяна ще е все по-конкурентния характер на пазара на антиепилептични средства, поради наличието на генерични версии на второто поколение антиконвулсанти и навлизане на пазара на обещаващи нови лекарства. Въпреки наличието на голям брой нови антиепилептични медикаменти (АЕМ), които потискат или предотвратяват гърчове, около 30 до 40 процента от пациентите в детска възраст, както и възрастни болни, остават терапевтично резистентни.

Ситуацията се влошава и от наличието на тежки, свързани с епилепсия синдроми в детството и юношеството. До момента не съществува антиепилептично лечение, което да възпрепятства развитието на епилепсия или еволютивния ѝ ход. Навлизането на

Current epilepsy treatments, uncovered patients' needs and the impact of generics

Highlights

The current epilepsy market boasts a wide range of treatment options and has recently reached a state of maturity. However, imminent change to the market in the near to midterm will be brought about by the occurrence of key patent expiries and new drugs launches.

The greatest change over the next ten year period is set to be the increasingly competitive nature of the epilepsy market owing to the presence of generic versions of second generation anticonvulsants and several promising novel drugs. Although a large number of new antiepileptic drugs (AEDs) that suppress or prevent seizures are now available, about 30 to 40 percent of the patients, children as well as adults, remain resistant to drug treatment.

The situation is even worse for a range of severe epilepsy syndromes of infancy and adolescence. So far, we have no antiepileptogenic treatments that prevent the development of epilepsy or modify its detrimental course. The introduction of each new AED into the market raises valid

всеки нов лекарствен продукт на пазара поражда основателни очаквания у пациентите и лекарите за по-ефективно лечение на епилепсия.

Въпреки че безопасността, поносимостта, както и липсата на взаимодействия са важни, по-добрата ефикасност е основна характеристика за всеки АЕМ. Въпреки старта на генерични еквиваленти на антиконвулсанти от второ поколение през 2008-09, оригиналните са предпочитани за лечение от невролозите.

Вероятно невролозите не са склонни да променят терапията към генерични продукти, поради опасения за непълен контрол на гърчовете. Невролозите започват лечение на епилепсия с първо поколение антиконвулсанти и при неповлияване преминават към второ поколение.

Все пак по-малко пациенти с генерализирана епилепсия в сравнение с болни с парциални пристъпи преминават на лечение с второто поколение антиконвулсанти. Важен фактор е положителната оценка от невролозите и пациентите за това кой от медикаментите притежава най-добра ефикасност и поносимост и е настоящият златен стандарт във фармакотерапията при епилепсия.

Биполарните разстройства, профилактиката на мигрена, фибромиалгията и невропатната болка представляват най-добрите възможности за разширяване на индикациите за приложение на антиконвулсивни медикаменти.

expectations in patients and physicians for more effective treatment of epilepsy.

Although safety, tolerability, and lack of interactions are important, better efficacy is a crucial feature for each AED. Despite the launch of generic equivalents of second generation anticonvulsants over 2008-09, branded anticonvulsants are the clear treatment of choice for neurologists when treating epilepsy patients.

Probably neurologists are reluctant to switch epilepsy patients to generic products due to concerns over compromised seizure control. Neurologists initiate treatment of epilepsy with first generation anticonvulsants before progressing to second generation products.

However fewer generalized epilepsy patients than partial onset epilepsy patients receives treatment with second generation anticonvulsants. The important key is the favorable perception of neurologist and patients about that which drug possess the best overall efficacy and tolerability, and as such is positioned as the current gold-standard pharmacotherapy.

Bipolar disorders, migraine prophylaxis, fibromyalgia and neuropathic pain represent the most attractive indication expansion opportunities for anticonvulsant drugs.

Ключови въпроси

Каква е числеността на болни с диагностицирана епилепсия? Какъв е основния терапевтичен подход при тези болни?

Кои антиконвулсанти са най-често предписвани и какъв е техният терапевтичен ефект? Как може това да промени втората и третата линия на терапия?

Кои фактори най-много повлияват решението на невролога за избор на лечение?

Как са позиционирани на пазара оригиналните АЕМ и каква е оценката на лекарите и пациентите за тези медикаменти в лечението на епилепсията?

Каква е оценката на невролозите за ефикасност и поносимост на генеричните АЕМ?

Има ли непокрита нужда на болните в хода на болестта?

Виждат ли невролозите възможности за разширяване на индикациите на съществуващите на пазара АЕМ?

Key questions

How large is the population of patients with diagnosed active epilepsy? How do these patients progress through the care pathway?

Which anticonvulsants are prescribed the most and what is their most common therapeutic role? How does this change at second- and third-line therapy?

Which factors influence neurologists' prescribing decisions the most?

How marketed brands are positioned and how do physicians and patients rate these drugs in the management of epilepsy?

How do neurologists perceive the efficacy and tolerability of generic AEDs?

Are there uncovered needs for the patients in the course of the disease?

Do the neurologists see the opportunities to extend the indications of the existent at the market AEDs?



СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ	5
Изследователски задачи и хипотези	7
Методология на изследването	10
Обща структура на наблюдението	14
ЧАСТ 1	15
Проучване по документи	15
Основни изводи от предходно статистическо изследване на състоянието на практики , свързани с лечението на епилепсия	66
ЧАСТ 2	76
Инструменти за обработка на данните	76
Обща структура на извадката	79
Първи раздел	82
Честота на случаите на епилепсия в практиките на респондентите	82
Промени в честота на епилепсия и формите на болестта	83
Причини за симптоматична епилепсия	97
Разпределение на формите на епилепсия по възрастови групи в практиките на включените в анкетата лекари	105
Честота на случаите на епилепсия, при които е необходима политерапия и случаите с фармакорезистентност	106
Изводи по първи раздел	109
Втори раздел	112
Преобладаващ тип пристъпи в практиките на респондентите	112
Преобладаващ тип пристъпи при случаите на симптоматична епилепсия	112
Оценка на честотата на отделните форми на болестта	113
Преобладаващ форми на епилепсия с фармакорезистентност	126
Изводи по втори раздел	135
Трети раздел	137
Предпочитан избор на първа монотерапия при епилепсия	137
Изискванията на НЗОК като фактор влияещ върху избора на първа монотерапия	179
Предпочитания към конкретен лекарствен продукт при започване на първа монотерапия	183
Предпочитан избор на втора монотерапия при епилепсия	185
Изискванията на НЗОК като фактор повлияващ избора на втора монотерапия	201
Формата на болестта като фактор повлияващ избора на монотерапия при епилепсия	204
Честота на включване на медикаменти от групата на новите АЕМ	206

Терапевтичен подход при случаи на епилепсия с непълно контролиране на пристъпите	212
Оценка на АЕМ по предварително зададени критерии: контрол на пристъпите и удобен прием	224
Оценка на честотата на развитие на НЛР	252
Оценка на генеричните АЕМ	259
Основни проблеми при провеждане на лечението	274
Възможности за разширяване на терапевтичните индикации на АЕМ	284
Изводи по трети раздел	286
ЧАСТ 3	298
Инструменти за обработка на данните	298
Обща структура на извадката	299
Първи раздел	303
Задоволство от провежданото лечение	303
Необходимост от честа промяна на лекарствата	308
Честота на посещения при невролог	313
Фактори, които възпрепятстват правилното провеждане на лечението	314
Изводи по първи раздел	326
Втори раздел: QOLIE-31	329
ПРИЛОЖЕНИЯ	333



ПРИМЕРНИ СТРАНИЦИ

на значенията на осредняваните величини и техните тегла към сумата от теглата;

средна аритметична от интервален вариационен ред .

Средната аритметична е основната средна величина, свързва се с центъра на статистическите емпирични разпределения. Средната аритметична притежава важни математически свойства, които имат значение при ситуационното изследване.

В нашето изследване за статистическите анализи са използвани основните формули, прилагани при дисперсионния анализ:

Статистическият ред (x_i) на разпределението съдържа величините, съответстващи на кодовете и притежава средна аритметична (\bar{x}) , изчислена по формулата $\bar{x} = \frac{\sum}{\Sigma}$.

Новата средна аритметичната притеглена е изчислена по формулата $\bar{x}_{пр} = \frac{\sum}{\Sigma}$

Статистическият ред (f_i) съдържа честотата, с която се срещат анализиранияте величини.

Модата (Mode) е най – често срещаното значение за променливата.

Дисперсията (G) като точен измерител на разсейването се основава на това, че сумата от квадратите на индивидуалните значения е минимално. Тя е изчислена

по формулата $G = \sqrt{\frac{\sum -}{\Sigma}}$

Интервалът на статистическа достоверност (в редица научни източници наречен доверителен интервал, Tv) се определя като:

☒ лявата граница се изчислява по формулата $\bar{x} - G$;

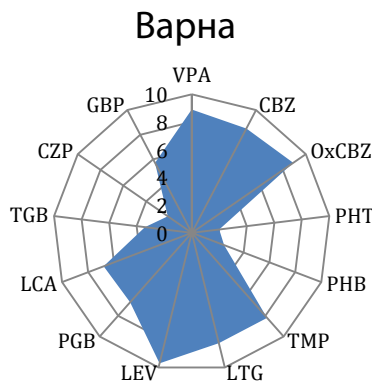
☒ дясната граница се изчислява по формулата $\bar{x} + G$.

По този начин се покрива и обичайното изискване при изследвания в социално – икономическата област да се работи с гаранционна вероятност 95 %. Така с гаранционна вероятност 95 % можем да твърдим, че получените резултати са достоверни за генералната съвкупност.

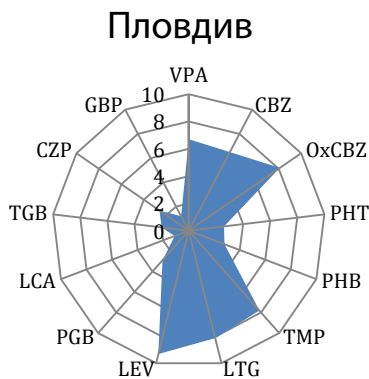
Сравнителният анализ в извадката за лекари невролози е осъществен при използване на статистически групировки по вариационни, категорийни и териториални признаци. За улеснение на читателя, при представянето им в



- ☒ невролозите от район Варна оценяват най-високо VPA, OхCBZ, LTG и LEV, а най-ниско CZP;



- ☒ невролозите от район Пловдив оценяват най-високо OхCBZ, TPM и LEV, а най-ниско GBP и LCA.



Анкетираните невролози оценят като най-висока честота на НЛР при INN VPA и INN TPM. С оценка над 5 е изразено и мнението им за честотата на НЛР при INN CBZ. Средна честота на развитие на НЛР се наблюдава при INN PHT, LTG и PHB, а като ниска е оценена честотата на НЛР при INN LEV, TGB, CZP, PGB, LCA, GBP и OхCBZ.

При съпоставяне на получените оценки за ефективност на АЕМ и оценките за честота на НЛР, най-голямо

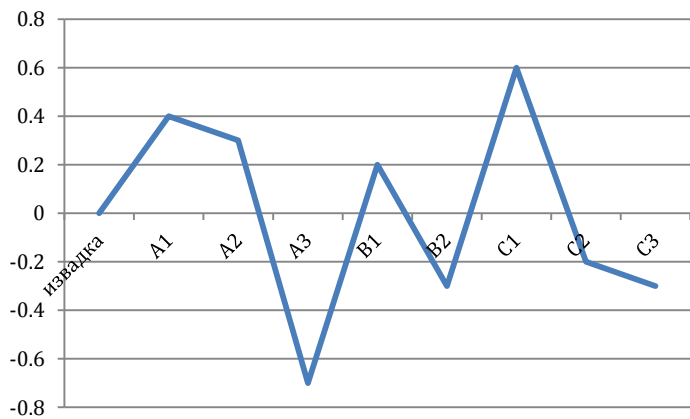


на разпределение на величините, т.е. статистически достоверна характеристика е $m=9$.

C1				C2				C3			
xi	fi	xi.fi	*	xi	fi	xi.fi	*	xi	fi	xi.fi	*
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	2	32	1	0	0	0	1	0	0	0
2	2	4	18	2	0	0	0	2	0	0	0
3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
4	0	0	0	4	1	4	1	4	0	0	0
5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
6	0	0	0	6	2	12	2	6	5	30	5
7	0	0	0	7	4	28	16	7	2	14	8
8	6	48	54	8	10	80	90	8	7	56	63
9	14	126	224	9	12	108	192	9	4	36	64
10	15	150	375	10	7	70	175	10	10	100	250
5	39	330	703	5	36	302	476	5	28	236	390
$\bar{x}_{np}=8,5$ $S^2=18,5$ $G=4$ $Tv=[4;13]$ нова $\bar{x}_{np}=9,3$				$\bar{x}_{np}=8,4$ $S^2=13,6$ $G=4$ $Tv=[5;12]$ нова $\bar{x}_{np}=8,5$				$\bar{x}_{np}=8,4$ $S^2=14,4$ $G=4$ $Tv=[5;12]$ нова $\bar{x}_{np}=8,4$			
$\sum (xi - \bar{x})^2 \cdot fi$											

Таблица 3.4. Задоволство на болните от предписваното лекарство. Сравнителен анализ по показател С (давност на лечението).

При сравнение на отклонението на нова средна аритметична притеглена за всеки от районите към средна аритметична притеглена не се установяват статистически достоверни разлики (гр. 3.7).



Графика 3.7. Оценка на фактора „подходящо за състоянието лекарство“ Отклонение от нова средна аритметична притеглена за отделните гнезда към цялата извадка.

Тревожност по отношение на гърчове: табл. 1.1							
	1	2	3	4	5	6	общо
11	0	20	40	60	80	100	
21	0	33.3	66.7	100			
22	0	50	100				
23	0	33.3	66.7	100			
25	100	75	50	25	0		

Общо качество на живота: табл. 1.2								
	1	2	3	4	5	6	общо	
1	вписва се числото по 10							
14	100	75	50	25				

Емоционално състояние: табл. 1.3							
	1	2	3	4	5	6	общо
3	0	20	40	60	80	100	
4	0	20	40	60	80	100	
5	100	80	60	40	20	0	
7	0	20	40	60	80	100	
9	100	80	60	40	20	0	

Енергия/умора: табл. 1.4							
	1	2	3	4	5	6	общо
2	100	80	60	40	20	0	
6	0	20	40	60	80	100	
8	0	20	40	60	80	100	
10	0	20	40	60	80	100	

Когнитивна сфера: табл. 1.5							
	1	2	3	4	5	6	общо
12	0	20	40	60	80	100	
15	0	33.3	66.7	100			
16	0	20	40	60	80	100	
17	0	20	40	60	80	100	
18	0	20	40	60	80	100	
26	100	75	50	25	0		

Лекарства: табл. 1.6							
	1	2	3	4	5	6	общо
24	0	33.3	66.7	100			
29	100	75	50	25			
30	100	75	50	25	0		

Социална сфера: табл. 1.7							
	1	2	3	4	5	6	общо
13	0	20	40	60	80	100	
19	0	25	50	75	100		
20	0	25	50	75	100		
27	100	75	50	25	0		
28	100	75	50	25	0		

Таблица 3.21. Конвертиране на оценките по QOLIE 31.

За да се получи цялостната оценка по QOLIE 31 към оценките на седемте сфери се прилага коефициент на тежест (табл. 3.22).

сфера	оценка	коэффициент на тежест	субтотално
тревожност по отношение на гърчове	-----	x	0.08 = -----
общо качество на живота	-----	x	0.14 = -----
емоционално състояние	-----	x	0.15 = -----
енергия/умора	-----	x	0.12 = -----
когнитивна сфера	-----	x	0.27 = -----
лекарства	-----	x	0.03 = -----
социална сфера	-----	x	0.21 = -----
Обща оценка QOLIE 31: Сбор от субтоталните оценки			

Таблица 3.22. Изчисляване на общата оценка QOLIE 31.

