

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕНЕРИЧЕСКОГО ТОПИРАМАТА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЭПИЛЕПСИИ (результаты фокусного наблюдения в учреждениях амбулаторной сети городского здравоохранения г. Москвы)

Бадалян О.Л.², Богомазова М.А.², Журавлева И.И.², Исмаилов А.М.²,
Артемова И.Ю.², Комелькова Е.Г.², Лесинкер Л.Н.², Логвинов Ю.И.²,
Отческая О.В.², Петров С.В.², Соломатин Ю.В.², Теплышева А.М.²,
Удовиченко Т.Н.², Хромых Е.А.², Чуканова А.С.², Лебедева А.В.²,
Бурд С.Г.¹, Бойко А.Н.¹

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

² Городские поликлиники г. Москвы

Резюме: работа посвящена анализу опыта назначения генерического топирамата в режиме моно- и политерапии у пациентов с различными формами эпилепсии. В качестве методов оценки использовали госпитальную шкалу депрессии и тревоги (HADS), опросник качества жизни больных с эпилепсией QOLIE-10, а также первичную оценку эффективности на основании урежения числа приступов и регистрацию побочных эффектов до и после перевода пациентов на генерический аналог топирамата. В результате проведенного фокусного наблюдения было показано, что перевод на терапию Топсавером характеризовался сохранением стабильного терапевтического эффекта более чем в 80% случаев. Не было выявлено негативной динамики в изменении показателей по шкалам тревоги и депрессии и в оценке качества жизни.

Ключевые слова: топирамат, генерик, эффективность, переносимость, топсавер, топамакс, эпилепсия.

Конец 2000-х годов явился определенным рубежом для фармакотерапии эпилепсии, так как к этому моменту истекли патенты на большинство оригинальных противосудорожных препаратов (ПЭП), и на фармацевтическом рынке, в том числе российском, появилось большое количество генерических аналогов. Таким образом, перед врачами встал вопрос взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов. Большинство авторов склоняется к мнению, что замена оригинального препарата его воспроизводимым аналогом и наоборот не является безразличной для пациента и в некоторых случаях может быть даже опасной [3-5]. В то же

время имеются исследования, результаты которых не подтверждают данные выводы [5,6].

Подавляющее количество публикаций, касающихся клинических последствий замены оригинальных препаратов генериками, относится к препаратам первого поколения, например, к фенитоину, карбамазепину, вальпроатам, примидону [2-5]. Что касается генерических аналогов ПЭП нового поколения, то публикаций по опыту их клинического применения и переносимости немного. Тем не менее, актуальность подобных наблюдений растет с каждым годом и обусловлена как увеличением доли генериков на рынке ПЭП, так и нестабильной ситуацией с льготным лекарственным обеспечением, необходимостью учитывать фармакоэкономические параметры терапии, а также возможными изменениями аптечного ассортимента.

Одним из современных противосудорожных препаратов, назначаемых при лечении эпилепсии, является топирамат (Топамакс). Патент на его использование истек в 2008 г., однако FDA продлила эксклюзивное право его использования в педиатрии до 2009 г.

За последние несколько лет на российском рынке появилось несколько аналогов Топамакса, среди которых можно выделить Топсавер производства компании Тева (Израиль). Топсавер производится в соответствии со стандартом GMP и одобрен к применению в Европе. Согласно данным из официально одобренных инструкций по применению, Топамакс и Топсавер полностью идентичны по фармакокинетическим параметрам (биодоступность, связь с белками плазмы крови, средний объем распределения, время достижения равновесной концентрации, время достижения максимальной концентрации топирамата в плазме крови, период полувыведения).

Актуальность проведения фокусного наблюдения

продиктована расширением применения Топсавера у пациентов с эпилепсией, а также накоплением опыта перевода пациентов с эпилепсией с оригинального топирамата на Топсавер.

Целью настоящего наблюдения стало обобщение опыта взаимозаменяемости Топсавера с оригинальным топираматом (Топамакс, ТПМ) у пациентов с различными формами эпилепсии.

Материалы и методы

Описание клинической группы

В наблюдении приняло участие 30 пациентов с различными формами эпилепсии: 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 21 до 63 лет с различной длительностью заболевания и наличием приступов, различающихся по типу и этиологии (16 пациентов с симптоматической фокальной эпилепсией, 7 человек – с криптогенной фокальной эпилепсией и 7 пациентов – с идиопатической генерализованной эпилепсией) (см. табл. 1). Диагноз эпилепсии был установлен на основе Международной классификации эпилепсии (1989). Тип эпилептических приступов определялся согласно Международной классификации эпилептических приступов (1981).

Под наблюдением были пациенты, уже принимавшие Топамакс в капсулах в режиме моно- или политерапии с различной степенью эффективности (уровень контроля над приступами от 50% и выше, а также пациенты с медикаментозной ремиссией). Пациенты находились под наблюдением в эпилептологических кабинетах амбулаторной сети г. Москвы. Статистический анализ результатов осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США). Для определения статистической значимости различий эффективности в группах больных (урегирование приступов) применялся критерий χ^2 или точный тест Фишера с $p < 0,05$.

Критерии включения в наблюдаемую группу:

1. Больные в возрасте 18-65 лет;
2. Пациенты с верифицированным диагнозом эпилепсии или эпилептического синдрома в соответствии с классификацией эпилепсий и эпилептических синдромов (ILAE 1989);
3. Пациенты, принимающие Топамакс капсулы в режиме как поли-, так и монотерапии;
4. Максимально принимаемая доза Топамакса – 300 мг/сут. как в моно-, так и в политерапии;

Показатель	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Клиническая оценка эффективности предшествующей терапии Топамаксом	X		
Оценка профиля переносимости предшествующей терапии Топамаксом	X		
Оценка состояния пациента по шкале HADS (тревога/депрессия) и QOLIE-10	X		
Инициация терапии Топсавером с пошаговой титрацией	X		
Оценка эффективной дозы Топсавера		X	X
Клиническая оценка моно- или политерапии Топсавером		X	X
Оценка профиля переносимости Топсавера			X
Оценка эффективности терапии Топсавера			X
Оценка состояния пациента по шкале HADS (тревога/депрессия) и QOLIE-10			X

Таблица 2. Дизайн наблюдения.

Основные характеристики пациентов на период включения в наблюдение	Количество пациентов
Общее количество пациентов	30
Количество мужчин	14
Количество женщин	16
Количество пациентов с СФЭ	16
Количество пациентов с КФЭ	7
Количество пациентов с ИГЭ	7
Количество пациентов в монотерапии	15
Количество пациентов в политерапии	15
Количество пациентов в клинической ремиссии	6
Количество пациентов с 75% контролем над приступами	16
Количество пациентов с 50% контролем над приступами	7
Количество пациентов с 25% контролем над приступами	1

Таблица 1. Основные характеристики пациентов на базовой линии.

5. Стабильная частота приступов на протяжении последних трех месяцев на фоне приема оригинального препарата;
6. Получение информированного согласия у пациента за несколько дней до визита 1 или в день визита 1.

Критерии исключения из наблюдаемой группы:

1. Беременность;
2. Период лактации;
3. Женщины репродуктивного возраста, не применяющие оральные и барьерные контрацептивы;
4. Хронический алкоголизм или токсикомания в течение последних двух лет;
5. АД диаст. менее 60 мм рт. ст. или более 105 мм рт. ст.;
6. ЧСС – менее 45 уд. в мин или более 110 уд. в мин;
7. Анафилактические реакции в анамнезе;
8. Заболевания крови в анамнезе;
9. Неэпилептические или психогенные судороги;
10. Эпилептический статус за последние 12 мес.

Дизайн наблюдения

Наблюдение состояло из трех визитов (визит 1, визит 2 и визит 3), на каждом из которых проводили

клиническую оценку эффективности терапии и регистрировали возможные побочные эффекты (см. табл. 2). Продолжительность периода наблюдения составила 2 мес.

Корректировка назначенных доз Топсавера

Согласно схеме замена Топамакса на Топсавер осуществлялась с шагом титрования 25-50 мг в течение 1-2 недель и подбором эффективной дозы в течение месяца.

Анализ эффективности

Клиническая оценка эффективности проводилась на основании изменения частоты приступов после перевода на моно- и политерапию Топсавером. К окончанию наблюдения, на визите 3, распределение эффективности при терапии Топсавером было представлено следующими значениями.

Полное отсутствие приступов было отмечено у 8 (26,6%) пациентов, что на 2 (6,6%) пациента больше по сравнению с началом наблюдения. Увеличение количества пациентов в медикаментозной ремиссии связано с коррекцией дозы топирамата при замене на Топсавер в сторону увеличения. Стоит отметить, что у включенного в наблюдение пациента с урежением приступов на 25%, увеличение дозы со 100 до 150 мг/сут. позволило добиться медикаментозной ремиссии. Количество пациентов с урежением приступов на 75% составило 15 (50%) человек по сравнению с 16 пациентам на базовой линии (у одного больного удалось добиться медикаментозной ремиссии). У 5 пациентов с 50% контролем над приступами, количество приступов осталось прежним. Пациенты данных групп требуют дальнейшего динамического наблюдения и при коррекции принимаемой дозы топирамата возможно также улучшение клинической картины. У 2 (6,6%) пациентов из группы 50% контроля над приступами на фоне перевода на Топсавер было отмечено ухудшение состояния: у 1 пациента произошла аггравация приступов, что потребовало полной отмены топирамата, а у другого данный перевод привел к учащению приступов, что потребовало возобновления приема Топамакса. Сводные данные представлены в таблице 3. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в большинстве случаев смена терапии не повлияла на стабильность состояния пациентов, что



Рисунок 1. Анализ эффективности применения Топсавера.

может считаться позитивной клинической оценкой эффективности Топсавера (см. рис. 1).

В таблице 3 представлена детальная характеристика пациентов до и после перевода на Топсавер.

Анализ эффективности включал в себя и оценку показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале (HADS), а также оценку качества жизни. Данные показатели оценивались дважды – на визите 1 и визите 3 и при получении результатов сопоставлялись с результатами клинической эффективности терапии и наличием/отсутствием нежелательных явлений. Распределение баллов по шкале тревоги и депрессии отдельно на период наблюдения представлено в таблице 4.

Из приведенной таблицы следует, что после перевода на Топсавер средний балл по оценке депрессии у пациентов с различным контролем приступов несколько снизился, однако не имел достоверных различий ($p > 0,05$). Та же позитивная динамика наблюдалась и для среднего значения по шкале тревоги.

Еще один параметр, который оценивался в данном наблюдении, – это изменения по шкале качества жизни пациентов до и после перевода на Топсавер. Анализ проводился с учетом того, что на качество жизни влияет частота приступов, а также психологический дискомфорт из-за замены препарата с одним торговым названием и формой выпуска на другой (см. табл. 5). К сожалению, ввиду ограниченного размера выборки, нет возможности сделать заключение о статистической значимости изменения показателя качества жизни после перевода на Топсавер. Однако в целом после перехода на Топсавер не было отмечено негативной динамики в показателе качества жизни пациентов с эпилепсией.

Анализ безопасности и переносимости

Оценка безопасности проводилась у всех пациентов, включенных в наблюдение и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. В ходе статистического анализа оценивалось также число пациентов, выбывших из наблюдения из-за побочных эффектов.

Зарегистрированные в ходе наблюдения нежелательные явления

Зарегистрированные в ходе наблюдения нежелательные явления (любой неблагоприятный объективный или субъективный симптом или заболевание, которые появляются или усиливаются после начала приема исследуемого препарата, даже если эти явления, по мнению исследователя, не связаны с приемом исследуемого препарата) распределились следующим образом. В проведенном наблюдении были использованы стандартные опросники, разработанные с учетом возможных нежелательных явлений, которые могут возникнуть у больного при приеме топирамата (см. табл. 6).

Как видно из таблицы 6, после перевода пациентов на Топсавер наблюдалось снижение частоты и выраженности ряда нежелательных явлений (снижение случаев агрессивности, нарушений концентрации внимания, чувства усталости). Изменение ука-

№	Доза ТПМ, мг/сут.	Контроль над приступами, %	Доза ТПВ на 1 визит, мг/сут.	Изменения в контроле над приступами	Доза ТПВ на визит 2, мг/сут.	Доза ТПВ на визит 3, мг/сут.	Контроль над приступами, %
1	300, поли	Ремиссия	300	Нет	300	300	Ремиссия
2	125, поли	75	125	Нет	125	125	75
3	50, моно	Ремиссия	50	Нет	50	50	Ремиссия
4	300, моно	50	300	Нет	300	300	50
5	100, поли	75	100	Нет	100	100	75
6	250, поли	50	250	Агgravация приступов	Препарат отменен	-	-
7	200, моно	75	200	Нет	200	200	75
8	100, поли	25	100	Нет	150	150	Ремиссия
9	150, моно	75	200	Нет	200	200	Ремиссия
10	150, моно	50	150	Нет	200	150	50
11	150, поли	Ремиссия	150	Нет	150	150	Ремиссия
12	150, моно	75	200	Нет	200	200	75
13	200, поли	50	300	Нет	300	350	50
14	100, поли	75	200	Нет	150	200	75
15	100, поли	50	200	Учащение на 50%	100	100	25
16	300, моно	Ремиссия	300	Нет	300	300	Ремиссия
17	150, моно	75	200	Нет	100	100	75
18	300, поли	Ремиссия	150	Нет	300	300	Ремиссия
19	300, моно	50	300	Нет	300	300	50
20	100, моно	Ремиссия	100	Нет	100	100	Ремиссия
21	300, поли	75	300	Нет	300	300	75
22	200, поли	75%	200	Нет	200	200	75
23	250, поли	75	250	Нет	250	250	75
24	100, моно	75	100	Нет	100	100	75
25	100, моно	75	100	Нет	100	100	75
26	100, моно	75	100	Нет	100	100	75
27	200, поли	75	200	Нет	200	200	75
28	250, моно	75	200	нет	250	250	75
29	150, моно	75	150	нет	150	150	75
30	300, поли	50	300	Нет	300	300	50

Таблица 3. Характеристика группы наблюдения.

Средний балл	Значения среднего по шкале депрессии на ТПМ	Значения среднего по шкале тревоги на ТПМ	Значения среднего по шкале депрессии на ТПВ	Значения среднего по шкале тревоги на ТПВ
Медикаментозная ремиссия	3; n=6	4,5; n=6	4,4; n=8	4,8; n=8
Урежение приступов на 75%	6,2; n=16	8,3; n=16	4,4; n=12*	6,9; n=12*
Урежение приступов на 50%	8; n=7	8,7; n=7	7,6; n=5	9,3; n=5
Урежение приступов на 25%	11; n=1	11; n=1	-	-

Таблица 4. Распределение среднего балла по шкале депрессии и тревоги (HADS) до и после перевода на Топсавер.

* У 3 из 15 пациентов с 75% контролем над приступами после перевода на Топсавер отсутствовали данные по шкалы HADS.

Изменения в контроле над приступами	Средний балл по QOLIE-10 на Топамаксе	Средний балл по QOLIE-10 после перевода на Топсавер
Медикаментозная ремиссия	17,8; n=6	18,9; n=8
Урежение приступов на 75%	24,3; n=16	21,3; n=12
Урежение приступов на 50%	24,7; n=6	28,8; n=7
Урежение приступов на 25%	24; n=1	-

Таблица 5. Распределение среднего балла по шкале QOLIE-10 у пациентов до и после перевода на Топсавер.

Нежелательные явления	Частота (п, пациентов) на Топамаксе (капсулы)	Частота (п, пациентов) после перевода на Топсавер (таблетки)
Головокружение	7	5
Усталость	17	9
Головная боль	9	8
Сонливость	7	7
Двигательная заторможенность	4	4
Нарушения концентрации внимания	12	4
Нарушение координации	1	2
Двоение в глазах	1	1
Агрессивность	6	3
Нервозность	11	11
Эмоциональная лабильность	10	9
Нечеткость мышления	7	7
Депрессия	5	4
Парестезии	3	4

Таблица 6. Распределение нежелательных явлений после перевода с Топамакса на Топсавер.

занных показателей не имело достоверных различий и не может быть напрямую связано с действием Топсавера, однако в определенных условиях, при выраженном клиническом эффекте может служить аргументом в пользу перевода пациентов с Топамакса на Топсавер при наличии выраженных НЯ.

Зависимость эффективности терапии Топсавером от дозы препарата

Распределение респондеров в зависимости от дозы Топсавера представлено в таблице 7.

Сравнение средних эффективных доз Топамакса и Топсавера иллюстрирует незначительное увеличение дозы в группах с 75 и 50% контролем над приступа-

Критерии объединения	Средняя эффективная доза Топамакса	Средняя эффективная доза Топсавера
Медикаментозная ремиссия	250 мг/сут., n=6	218,75 мг/сут., n=8
Урежение приступов на 75%	164,1 мг/сут., n=16	171,67 мг/сут., n=15
Урежение приступов на 50%	228,6 мг/сут., n=7	250 мг/сут., n=7
Урежение приступов на 25%	100 мг/сут., n=1	-

Таблица 7. Распределение средних эффективных доз Топсавера в зависимости от эффективности терапии.

ми, тогда как у пациентов с медикаментозной ремиссией доза средняя эффективная доза Топсавера была ниже, чем на фоне терапии Топамаксом. Указанные различия не имели статистической значимости и находились в пределах средних показателей принимаемых доз при указанной эффективности.

В результате проведенного наблюдения было показано, что перевод на терапию Топсавером характеризовался сохранением стабильного терапевтического эффекта более чем в 80% случаев. Не было выявлено негативной динамики в изменении показателей по шкалам тревоги и депрессии и в оценке качества жизни. Перевод на терапию Топсавером не потребовал увеличения средней терапевтической дозы. В то же время, в своей клинической практике врачи часто сталкиваются с жалобами пациентов на изменения в состоянии, которые связывают с заменой одного препарата другим. Таким образом, данное наблюдение позволяет констатировать, что тревоги, как правило, не связаны с действием препарата, а обусловлены психологическим влиянием смены его названия или формы выпуска.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о перспективности назначения Топсавера пациентам с различными формами эпилепсии.

Литература:

- Дробижев М.Ю. Психиатрия и психофармакотерпия. Том 09/Н 3/2007
- Майковский Й., Ладсон В., Даниэль В., Йеннджейчак И., Рыглевич Д., Стельмашак
- З., Майковска-Звилинска Б., Мотта Э., Йожьяк С., Вендорфф Я. Международный Неврологический журнал. 2006; 6 (10).
- Andermann F., Duh M.S., Gosselin A., Paradis P.E. *Epilepsia*. 2007 Mar; 48 (3):464-9.
- Borgherini, Clin Ther. 2003 Jun; 25 (6):1578-92. Review.
- Buck T.C., Schmedes A., Brandslund I., Ugeskr Laeger. 2007 May 21; 169 (21): 2013-5.
- Shaw S.J., Krauss G.L. *Curr Treat Options Neurol*. 2008 Jul; 10(4): 260-8.

EXPERIENCE OF TREATMENT OF DIFFERENT FORMS OF EPILEPSY WITH GENERIC TOPIRAMATE (The results of focus observation in out-patientclinics network of Moscow city public healthcare services)

Badalyan O.L.², Bogomazova M.A.², Zhuravleva I.I.², Ismailov A.M.², Komelkova E.G.², Lesinker L.N.², Logvinov Yu.I.², Otchetskaya O.V.², Petrov S.V.², Solomatin Yu.V.², Teplysheva A.M.², Udovuchenko T.N.², Khromykh E.A.², Chukanova A.S.², Lebedeva A.V.², Burd S.G.¹, Boiko A.N.¹

¹ GBOU VPO RNIMU named after N.I. Pirogov, Moscow

² City polyclinics, Moscow

Abstract: current work is dedicated to analysis of treatment with generic topiramate in mono- as well as in polytherapy in patients with different forms of epilepsy. For clinical assessments Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), quality of life questionnaire for patients with epilepsy (QOLIE-10) and efficacy primary assessment based on decrease in frequency of seizures and adverse events before and after switching to generic topiramate were used. As a result of focus investigation switch to Topsisaver was associated with maintenance of stable therapeutic effect in more, than 80% of cases. No negative dynamics in changes of HADS and QOLIE-10 points were observed.

Key words: topiramate, generic, efficacy, tolerance, topsaver, topamax, epilepsy.