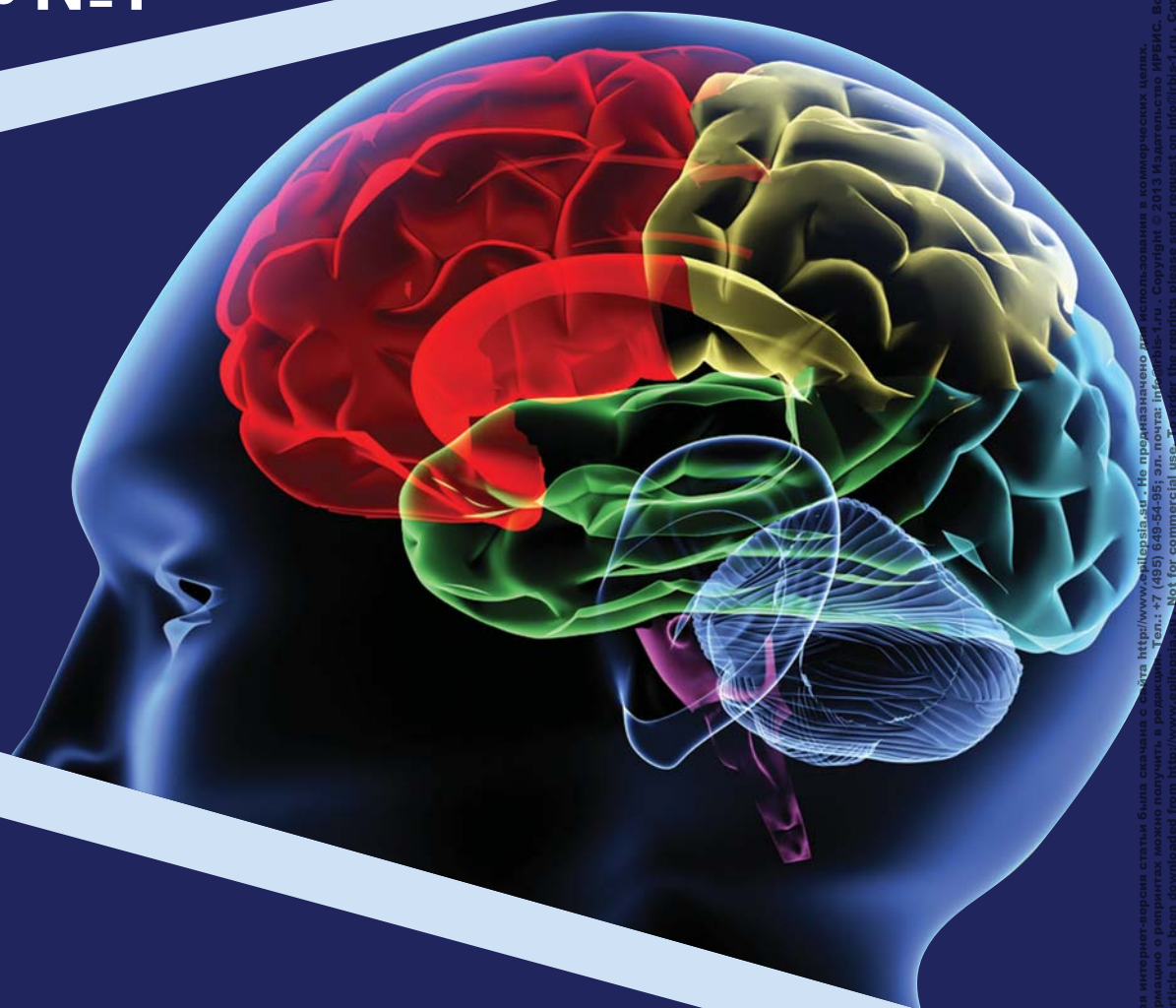


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2013 Том 5 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ НА ГЕНЕРИКОВЫЕ АНАЛОГИ ТОПИРАМАТА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Рудакова И.Г.

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Резюме: представлены отсроченные результаты переключения с брендовой формы на генериковые аналоги топирамата у взрослых больных симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией. Отслежен катамнез в течение 18-29 месяцев после переключения у 110 пациентов (49 мужчин и 61 женщина в возрасте от 21 до 70 лет) и 22 пациентов из группы сравнения. Более половины пациентов имели состояние хуже исходного. У 37% пациентов с исходной ремиссией сформировалась фармакорезистентная эпилепсия. Пациенты двух групп, которые имели ремиссию после стартовой терапии топамаксом и у которых ремиссия наступила после 2-4 попыток лечения через 18-29 месяцев после переключения, имели одинаковую частоту фармакорезистентности ($p=0,803$) и возврата к ремиссии. Увеличение количества противоэпилептических препаратов и увеличение доз потребовалось у 73 и 92%.

Ключевые слова: эпилепсия, лечение, генериковые препараты.

Переключение с оригинальных форм (ОФ) на генериковые аналоги (ГА) противоэпилептических препаратов (ПЭП) в настоящее время стало распространенной рутинной практикой в работе неврологов. Доминирующая мотивация, как правило, стандартна и заключается в стремлении снизить затраты общественного здравоохранения на результаты переключения на ГА ПЭП, что могло стать неожиданностью для практикующего невролога, впервые столкнувшегося с возникающими сложностями [11]. В настоящее время для большинства врачей они вполне предсказуемы. Накоплен достаточный практический опыт, вопрос нашел отражение в специальной отечественной и зарубежной литературе, широко обсуждается на научных и практических

симпозиумах [5,6,8]. Возникающие в связи с применением ГА проблемы выходят далеко за рамки круга вопросов только лишь медицинской направленности [14]. Психологические, социальные и этические аспекты при этом актуализируются не менее остро [12]. В то же самое время вопрос, касающийся экономической целесообразности перевода с ОФ ПЭП на ГА у больных эпилепсией и определяющий главный посыл тактики переключения, вызывает обоснованные сомнения [4].

Возникающие в результате переключений на ГА последствия многообразны. Они либо непосредственно связаны с ухудшением течения эпилепсии, проявляясь учащением или утяжелением приступов, ухудшением переносимости терапии, либо являются результатом опосредованных приступами травм, декомпенсации соматических заболеваний, психоэмоциональных расстройств, нарушений трудоспособности и социальной адаптации [29].

Среди наиболее часто обсуждаемых последствий переключения следует назвать возникающую необходимость возврата к терапии ОФ ПЭП, но уже в более высоких дозировках, увеличение количества принимаемых ПЭП и сопутствующих лекарственных средств, частоты посещений врача и длительности госпитализаций, снижение социального статуса, качества жизни больных и членов их семей [15].

Наименее изученными остаются вопросы, касающиеся отдаленных медицинских результатов переключения на ГА.

Целью настоящего проспективного наблюдательного исследования было изучение непосредственных и отсроченных результатов переключения с ОФ топирамата (ТПМ) на его ГА у больных симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией (СФЭ и КФЭ). В качестве одной из поставленных задач была оценка влияния на отдаленные результаты переключения исходных особенностей течения и лечения заболевания от его дебюта до момента переключения.

Методы исследования

Отбор пациентов осуществлялся методом сплошной выборки по обращаемости. В анализ включены мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом СФЭ и КФЭ, посетившие эпилептолога консультативно-диагностического отдела Московского областного научно-исследовательского клинического института в течение 6 мес. (январь – июль 2010 г.) после одномоментного переключения с ОФ ТПМ (Топамакс, Janssen Cilag, Бельгия-Швейцария) на один из его ГА (Тореал Lekko ЗАО, Россия или Топсавер, Pliva, Хорватия), которые на момент проведения исследования доминировали в общем объеме топирамата, предназначенного для дополнительного лекарственного обеспечения больных эпилепсией в Московской области.

Результаты переключения анализировались в трех группах больных. Первую группу (А) составили пациенты с медикаментозной ремиссией, продолжающейся не менее года до переключения. Пациенты второй группы (В) на фоне терапии ОФ ТПМ имели удовлетворительный контроль приступов, оцененный по редукции исходной частоты приступов более 50%, и получили несомненную пользу от лечения (субъективно приемлемый уровень бытовой и социальной адаптации). Группу сравнения (С) составили пациенты, продолжающие прием ОФ ТПМ, которым переключение на ГА не производилось.

Анализ состоял из двух частей. В первой части проведен анализ непосредственных результатов переключения и данных шестимесячного наблюдения после переключения [5]. Материал для изучения составили 160 пациентов (74 мужчины и 86 женщин в возрасте 18–68 лет), которым было произведено одномоментное переключение с ОФ на ГА ТПМ и 58 пациентов группы сравнения (37 женщин и 21 мужчина в возрасте от 18 до 59 лет), которым переключения на ГА ТПМ не производилось.

Во вторую часть анализа включены пациенты, у которых был отслежен катамнез в течение 18–29 месяцев: 110 (49 мужчин и 61 женщина в возрасте от 21 до 70 лет) из группы переключенных больных и 22 (8 женщин и 14 мужчин в возрасте от 25 до 54 лет) из группы сравнения. В первой части анализа количество включенных в группы А, В и С пациентов составило 82, 78 и 58 человек, во второй части – 48, 40 и 22 человека соответственно.

Результаты и их обсуждение

Непосредственные результаты переключения на ГА ТПМ продемонстрировали существенное негативное воздействие быстрой смены терапии на течение эпилепсии, проявившееся в срыве медикаментозной ремиссии у 2/3 больных и клинически значимом учащении приступов, превышающем исходную частоту на 50% и более (у 66,6%). Для половины всех переключенных больных (51,9%) потребовалась скорая неотложная помощь и/или госпитализация, у 6 паци-

ентов развился эпилептический статус. Для устранения последствий переключения у 86,2% пациентов был предпринят возврат к терапии ОФ (Топамакс®), у 58% из них с увеличением исходных доз препарата в среднем в 1,4 раза. У 60% больных произошло увеличение количества ПЭП для постоянного приема: добавление вальпроата (ВПА), карбамазепина (КБЗ) или леветирацетама (ЛЕВ). Исходного уровня контроля приступов в течение 6 месяцев терапии удалось достичь лишь у трети (32,9%) пациентов [9]. Экономические последствия переключения у данной группы пациентов представлены в работе С.К. Зырянова и соавт. (2011), которые на основе проведенных фармакоэкономических расчетов показали, что затраты на терапию в итоге увеличились за счет необходимости привлечения дополнительных средств для устранения последствий переключения. Возврат к исходной терапии потребовал 1081,27 руб. из расчета на одного переключенного пациента, дополнительные затраты на лечение и оказание медицинских услуг в связи с возобновлением приступов составили 8472,18 руб. из расчета на одного переключенного пациента [4]. Эти результаты согласуются с данными аналогичного клинико-экономического анализа Paradis P.E. с соавт. (2009) с участием 1164 пациентов, в соответствии с которыми общие расходы на лечение после назначения ГА ТПМ возросли до 24,4% в год в связи с увеличением количества принимаемых лекарств различных групп, а также числа и продолжительности госпитализаций [25].

Отдаленные результаты переключения с ОФ на ГА ТПМ у взрослых пациентов с парциальной эпилепсией через 18–29 мес. после переключения оказались не менее серьезными (см. табл. 1).

В обеих группах пациентов (А и В), переключенных на ГА ТПМ, отмечены достоверно худшие результаты лечения по сравнению с группой контроля как через 6 месяцев, так и через 1,5–2,5 года после переключения. У абсолютного большинства пациентов констатировано увеличение медикаментозной нагрузки в форме увеличения исходных дозировок или количества принимаемых ПЭП. При этом качество контроля приступов существенным образом не улучшалось. У 37,5% пациентов, имевших ремиссию, и 30% лиц с исходно удовлетворительным контролем приступов заболевание приобрело характер, соответствующий критериям фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ), в отличие от группы контроля, в которой у всех пациентов сохраняется стабильный удовлетворительный контроль приступов на протяжении всего периода наблюдения. Более половины всех переключенных пациентов групп А и В (62,5 и 57,5% соответственно) через 1,5–2,5 года после переключения имеют состояние хуже исходного.

В качестве возможной причины серьезных последствий переключения ранее нами были отмечены некоторые особенности течения и лечения заболевания у включенных в него пациентов, которые могли

Параметр оценки	Через 6 мес. [5]			Через 18-29 мес.		
	Группа А	Группа В	Группа С	Группа А	Группа В	Группа С
Всего пациентов (n)	82	78	58	48	40	22
Фармакорезистентность, n (%)	-	-	-	18 (37,5)*	12 (30)*	0
Медикаментозная ремиссия, n (%)	31 (38)*	0	40 (70)	16 (33%)*	2 (5)	15 (68)
Увеличение количества или доз ПЭП, n (%)	59 (72)*	35 (45)*	4 (7)	40 (87,5)*	36 (90)*	2 (9)
Состояние хуже исходного, n (%)	50 (62)*	57 (73)*	0	30 (62,5)*	23 (57,5)*	2 (9)

*Различия с группой С достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 1. Отсроченные результаты переключения с оригинальных форм на генериковые аналоги топирамата у взрослых пациентов с парциальной эпилепсией.

повлиять на результаты, опосредованные переключением: длительное неэффективное предшествующее лечение другими ПЭП (68%), тяжелое течение эпилепсии (25,5%), анамнез множественных смен терапии (81%), лечение в режиме политерапии (74%). В этой связи логичен вопрос: возможно негативные отсроченные последствия переключения на ГА ТПМ – результат предшествующих переключению характера терапии и особенностей течения эпилепсии?

Для оценки влияния на отдаленные результаты переключения исходных параметров лечения эпилепсии в группе пациентов с исходной ремиссией (А, $n=48$) были выделены две подгруппы для последующего анализа:

- группа А-1 ($n=22$) – пациенты, у которых ОФ ТПМ была стартовым ПЭП и, соответственно, ремиссия эпилепсии была ответом на первую терапию;
- группа А-2 ($n=26$) – пациенты, у которых ОФ ТПМ была первым эффективным ПЭП после повторных попыток (от 2 до 4) неэффективного лечения другими ПЭП.

Отсроченные результаты переключения на ГА в двух выделенных группах оказались сопоставимыми, несмотря на исходные различия в анамнезе течения заболевания и терапии. Состояние хуже исходного отмечено примерно с одинаковой частотой у 64% и 62% пациентов двух групп. Частота возврата к медикаментозной ремиссии существенно не отличалась, составив 36 и 38% в группе А-1 и А-2 соответственно. Для достижения ремиссии в группе А-2 достоверно чаще потребовалось применение более агрессивных схем фармакотерапии: увеличение доз и количества ПЭП ($p=0,0146$). В то же самое время

различий в частоте развития медикаментозной резистентности в 2 группах не обнаружено ($p=0,803$) (см. табл. 2).

Как известно, ответ на первую терапию в лечении эпилепсии является одним из наиболее благоприятных прогностических признаков заболевания и, напротив, отсутствие такого ответа – один из значимых предикторов будущей фармакорезистентности [19,21]. Настоящее наблюдательное исследование демонстрирует, что исходно благоприятные шансы на благополучное течение заболевания у больных, получивших устойчивую ремиссию уже на первой монотерапии, после одномоментного переключения на ГА уравнились с шансами тех пациентов, которые исходно имели высокий риск формирования фармакорезистентности.

Согласно данным масштабного европейского исследования 51% пациентов, испытавших переключение с ОФ на ГА ПЭП, отметили появление проблем, половина из них считают, что обострение заболевания разрушительно повлияло на их жизнь [18].

По-видимому, ятрогенный срыв медикаментозной ремиссии эпилепсии, связанный с одномоментным переключением с ОФ на ГА ПЭП, следует рассматривать среди факторов, которые могут стать предикторами будущей лекарственной резистентности приступов и основой формирования фармакорезистентной эпилепсии (ФРЭ). Фармакорезистентность эпилепсии – феномен мультифакториальный и до конца не изученный. Ее основу составляют многочисленные генетически детерминированные, средовые и приобретенные факторы, динамически изменяющиеся и взаимосвязанные [22,28]. Современные нейро-

Параметр оценки	Группа А-1 $n=22$	Группа А-2 $n=26$
Возраст	34+11,2	38+13,8
Длительность заболевания	2,2+1,5	6+3,5
Количество предшествующих ПЭП	0	1-3
Фармакорезистентность, n (%)	7 (32)	11 (42)
Медикаментозная ремиссия, n (%)	8 (36)	10 (38)
Увеличение количества или доз ПЭП, n (%)	16 (73)	24 (92)
Состояние хуже исходного, n (%)	14 (64)	23 (62)

Таблица 2. Отсроченные результаты переключения в группе пациентов с медикаментозной ремиссией до переключения на генериковые аналоги топирамата в зависимости от характера терапии (стартовая, последующая).

физиологические исследования дают представление о морфофункциональных изменениях в нейронных сетях головного мозга, возникающих в связи с эпилептическими приступами [3] и, по-видимому, играющих важную роль в формировании ФРЭ. В соответствии с этими представлениями любой вновь возникший эпилептический приступ может стать основой изменений, предопределяющих формирование ФРЭ. В частности, такой основой у части больных становится ятрогенный срыв медикаментозной ремиссии, обусловленный одномоментным переключением с ОФ ПЭП на ГА. Как показывает реальная практика, пациент с эпилепсией подвергается определенному риску возобновления приступов и даже тяжелой декомпенсации эпилепсии в форме эпилептического статуса всякий раз при переключении с ОФ на ГА ПЭП [7,9,12-15,18,25,26,29].

С точки зрения принципов адекватной терапии эпилепсии, эффективность которой во многом определяется постоянством плазменной концентрации ПЭП, переключение с ОФ на ГА или одного ГА на другой представляется абсурдным. Между тем, определение пригодности ГА в клинической практике основано на критериях доказательства биоэквивалентности с ОФ ПЭП, допускающих отклонения концентрации активной субстанции в плазме крови как в сторону ее снижения, так и в сторону увеличения от -20 до +25% [23,24]. Отсутствие данных клинических испытаний, свидетельствующих об эффективности и безопасности ГА при эпилепсии, а также данных о клинической эквивалентности ОФ и их ГА, в том числе в отдаленном периоде после переключения с ОФ ПЭП, ставит под сомнение адекватность критериев, определяющих пригодность ГА в целом [9,16,17].

По мнению ведущих специалистов и экспертов в области эпилептологии при переходе с ОФ ПЭП на более дешевый ГА с целью снижения стоимости лечения эпилепсии необходимо соблюдение особой осторожности [12,26]. Во многом это связано с высоким риском необратимой потери контроля над приступами, что и было продемонстрировано настоящим исследованием.

По заключению Американской академии неврологии (AAN, 1990), затраты, понесенные в связи с последствиями возобновления приступов, могут перевесить краткосрочную экономию, реализуемую путем замены ОФ ПЭП на его ГА [23]. По данным проведенных в последние годы российских и зарубежных исследований, общий объем затрат на лечение и реабилитацию после переключения на ГА ПЭП в среднем не только не уменьшается, но часто превосходит исходные затраты [4,15,29], что существенным образом нивелирует идею экономии материальных средств.

Известно, что основными потребителями материальных ресурсов, отведенных бюджетом на лечение эпилепсии, являются больные с фармакорезистентной эпилепсией, на которых приходится три четверти всех расходов на это заболевание. На 20-30% боль-

ных с резистентной эпилепсией, требующих частых посещений врача и непрерывного медицинского ухода, приходится 75% всех прямых (на лечение и реабилитацию) расходов [1]. Между тем прямые расходы – это лишь малая часть общих затрат. Из общей стоимости лечения эпилепсии в Европе – 15,5 млрд € в год, расходы на ПЭП составляют 400 млн €, что, в свою очередь, составляет лишь 2,6% общих расходов. Наиболее затратными статьями расходов становятся нетрудоспособность (51%), посещения врача и госпитализации (12%), затраты на адаптацию (14%) и социальный сервис (13%) [22].

Как известно, социальная активность и трудоспособность больных эпилепсией – есть прямая производная от состояния контроля приступов. В нашей стране, как и в других странах мира, достижение устойчивой медикаментозной ремиссии сопряжено с пересмотром вопроса о нетрудоспособности и, тем более, инвалидности.

Национальные стандарты ведущих европейских стран и США не рекомендуют заменять оригинальные препараты на ГА из-за возможного снижения эффективности и безопасности [8,15]. В большинстве стран Европы, США, РФ существуют национальные консенсусы экспертов, рекомендации неврологических сообществ и организаций, регламентирующие правила по применению ГА в эпилептологии [4,15]. Одним из центральных разделов всех этих документов стал пункт, определяющий отношение к больным с медикаментозной ремиссией эпилепсии. В связи с непредсказуемыми последствиями и неоправданно высоким риском потери контроля над приступами категорически не рекомендуется проводить замены различных торговых наименований ПЭП у пациентов, находящихся в ремиссии [21]. В соответствующих рекомендациях Российской противозипилептической лиги (РПЭЛ) отмечено: у больного в ремиссии следует избегать любой замены ПЭП. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные явления и социальные последствия для больного. Особые группы пациентов (дети, беременные женщины, пожилые пациенты, пациенты с нарушениями метаболизма) обладают более высоким риском неудачи терапии при замене ПЭП и требуют более осторожного отношения [4].

Заключение

В настоящее время преобладает мнение, что эпилепсия является тяжелым, но потенциально излечимым заболеванием нервной системы [2,6]. Обязательное условие успешного лечения эпилепсии – обеспечение стабильного контроля над приступами. Приступы, возникающие в результате срыва стабильного контроля, в т.ч. вследствие некомплектности или переключения на ГА, могут приводить к необратимым последствиям и развитию угрожающих жизни состояний (эпилептический статус, формирование фармакорезистентной эпилепсии, тяже-

лая травма, декомпенсация сердечно-сосудистых заболеваний).

Перспектива лечения определяется соблюдением принципов рациональной терапии и соблюдением стандартов лечения. В связи с высоким риском возникновения осложнений применение ГА ПЭП у боль-

ных эпилепсией должно быть более жестко регламентировано и стандартизировано в соответствии с принципами, основанными на целесообразности, с медицинской и экономической точек зрения, а также соблюдении этических норм, предполагающих информированное согласие пациента.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Чикина Е.С. и соавт. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. Качественная клиническая практика. 2004; 4: 89 с.
2. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 4: 12-22
3. Гуляева Н.В. Эпилепсия, гибель нейронов и нейрогенез. В кн. Эпилептология в медицине XXI века. Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М. 2009; 119-131.
4. Зырянов С.К., Петрухин А.С., Воронкова К.В., Пылаева О.А. Клинико-экономическая оценка замены оригинального топирамата в противозепилептической терапии на его генерические аналоги. Медицинские технологии. 2011;4: 25-31.
5. Куликов А.Ю., Ягудина Р.И., Демидова И.А. Результаты комбинированного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования ОРКЕСТР: оценка реальной клинической практики использования генерических лекарственных средств (на примере симвастина) в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011; 2: 26-32.
6. Мелик-Гусейнов Д.В. Фармацевтический рынок России – больше, чем рынок. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2008; 1: 22-25.
7. Рекомендации экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов для лечения эпилепсии. Педиатрия. 2011; 90: 1-2.
8. Рекомендации Экспертного совета Российской Противозепилептической Лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (джереников) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 1: 17-19.
9. Рудакова И.Г., Котов А.С. Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата. Неврология и психиатрия им. Корсакова. 2011; 111 (3): 38-43.
10. Харчук С.М., Гехт А.Б., Белоусова Е.Д. и др. Рациональная фармакотерапия эпилепсии: традиционные и новые подходы к преодолению старых проблем. Ремедиум. 2007; 11; 1: 16-17.
11. Шершев А.С., Сорокова Е.В., Лазарев А.Ю. Опыт применения сейзара в политерапии больных эпилепсией с парциальными и генерализованными тонико-клоническими судорожными припадками. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 3: 34-40
12. Berg M.J., Gross R.A., Tomaszewski K.J., Zingaro W.M., Haskins L.S. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. Neurology. 2008; 71 (7): 525-530.
13. Clinical Guideline 20 National Institute for Clinical Excellence (NICE). "The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care". October 2004; p. 73.
14. Crawford P., Feely M., Guberman A., Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure 2006; 15: 165-76.
15. Duh M.S., Paradis P.E., Latremouille-Viau D., Greenberg P.E., Lee S.P., Durkin M.B., Wan G.J., Rupnow M.F.T., LeLorier J. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology. 2009; 72: 2122-2129.
16. Furberg B.D., Furberg C.D. Are all drugs of a class interchangeable? In: Evaluating Clinical Research: All that Glitters is not Gold. New York: Springer. 2007; 115-119.
17. Gidal B.E. Bioequivalence of antiepileptic drugs: how close is close enough? Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2009; 9: 333-337.
18. Haskins L.S., Tomaszewski K.J., Crawford P. "Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy". Epilepsy & Behavior. 2005; 7: 98-105.
19. Hitiris N., Mohanraj R., Norrie J., Sills G.J., Brodie M.J. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. Epilepsy Res. 2007; 75: 192-196.
20. Kramer G., Biraben A., Cfrreno M., Guekht A. et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy&Behavior. 2007;11: 46-52.
21. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. N. Engl. J. Med. 2000; 341: 314-319.
22. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? Seizure. 2002; 11: 77-84.
23. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. Clin. Ther. 2003; 25: 2875-2590.
24. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999; 31 (Suppl. 3A): 10-12.
25. Paradis P.E., Latrimouille-Viau D., Moore Y., Mishagina N., Lefeuvre P., Lefeuvre P., Gaudig M., Duh M.S. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on 4 European countries. Curr. Med. Res. Opin 2009; 25 (7): 1793-1805.
26. Perucca E., Albani F., Capovilla G., Bernardina B.D., Michelucci R., Zaccara G. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2006; 47 (Suppl. 5): 16-20.
27. Pugliatti M., Beghi E. et al. Estimating the cost of epilepsy in Europe: A review with economic modeling. Epilepsia. 2007; 48 (12): 2224-2233.
28. Schmidt D., Locher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view Epilepsy Curr. 2009 March; 9 (2): 47-52.
29. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee, American Academy of Neurology. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. Neurology 1990; 40: 1641-1643.
30. Wilner A.N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy Behav. 2004; 5: 995-998.

THE POSPONT RESULTS OF SWITCHING ON TOPIRAMAT GENERICS AT PATIENTS WITH EPILEPSY

Rudakova I.G.

Moskow Regional Klinical Research Institute name M.F. Vladimirsky

Abstract: long-term results are presented for a switch from the brand formulation to generic topiramate preparations in adult patients suffering from symptomatic or cryptogenic focal epilepsy. A total of 110 study subjects (49 men and 61 women aged from 21 to 70 years) and 22 reference controls were followed up for a period of 18 – 29 months after the switch. Over half the patients had a clinical condition that was worse than at baseline. Drug-resistant epilepsy had formed in 37 % patients with a remission at baseline. Patients who had developed a remission following start-up Topamax therapy after 2 to 4 treatment attempts, at 18 – 29 months after the switch, had similar drug-resistance ($p=0.803$) and remission rates in the two groups. The number of anti-epilepsy medicines and their doses had to be increased in 73 % and 92 % of cases, respectively.

Key words: epilepsy, generic drugs, drug-resistance.