

Проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические аналоги: фокус на Топамакс (обзор литературы и описание случая)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на достаточно высокую эффективность лечения эпилепсии (в целом у 65–70 % пациентов удается достичь ремиссии или значительного снижения частоты приступов), сохраняются проблемы, связанные с необходимостью длительного и регулярного приема антиэпилептических препаратов: приверженность терапии, правильное выполнение рекомендаций врача, переносимость лечения и влияние терапии на качество жизни пациента.

Один из аспектов этой проблемы — очень распространенная тенденция к замене оригинальных антиэпилептических препаратов на их генерические аналоги, имеющие менее высокую стоимость, но и менее предсказуемые эффективность и переносимость. Авторы представляют обзор литературы, посвященной проблеме взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов, и описание собственного наблюдения.

Ключевые слова: эпилепсия, антиэпилептический препарат, оригинальный препарат, генерический препарат, биоэквивалентность, эффективность лечения, переносимость лечения

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-42-51

THE PROBLEMS ASSOCIATED WITH SWITCHING BRAND-NAME ANTIPILEPTIC DRUGS TO GENERICS: A FOCUS ON TOPAMAX: A REVIEW OF LITERATURE AND A CASE REPORT

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia;

Despite the rather high efficiency of treatment for epilepsy (overall, 65–70 % of patients can achieve remission or show a considerable decrease in the frequency of seizures), there remains a challenge due to the need to use antiepileptic drugs long and regularly: therapy adherence, compliance, treatment tolerability, and impact of therapy on quality of patient's life.

One of the aspects of this problem is a very common tendency to switch brand-name antiepileptic drugs to their generics that are less expensive, but also less predictably effective and tolerable. The authors review the literature on the interchangeability of brand-name and generic drugs and describe their case.

Key words: epilepsy, antiepileptic drug, brand-name drug, generic drug, bioequivalence, efficiency of treatment, tolerability of treatment

Несмотря на достаточно высокую эффективность лечения эпилепсии (в целом у 65–70 % пациентов удается достичь ремиссии или значительного снижения частоты приступов) [1, 2], сохраняются проблемы, связанные с необходимостью длительного и регулярного приема антиэпилептических препаратов (АЭП): приверженность терапии, правильное выполнение рекомендаций врача, переносимость лечения и влияние терапии на качество жизни пациента (в целом и на разные аспекты качества жизни).

Один из аспектов этой проблемы — очень распространенная тенденция к замене оригинальных АЭП на их генерические аналоги, имеющие менее высокую стоимость, но и менее предсказуемые эффективность и переносимость.

Общие закономерности, объясняющие возможность ухудшения эффективности и/или переносимости терапии при применении генерических антиэпилептических препаратов

Принципиальное отличие между оригинальным и генерическим препаратами состоит в том, что оригинальный препарат регистрируют с предоставлением всех данных по клинической эффективности и безопасности, полученных на всех стадиях исследования молекулы. Генерический препарат регистрируют по результатам исследования его биоэквивалентности оригинальному или другому генерическому препарату. Генерический препарат должен содержать те же активные вещества, что и оригинальный препарат (бренд), в той же дозе и той же лекарственной форме, однако

может отличаться способом производства, входящими в состав вспомогательными веществами и внешним видом, что может приводить к изменению уровня абсорбции в желудочно-кишечном тракте и сказываться на фармакокинетике препарата в целом.

Постановлениями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency) определены стандарты, касающиеся лицензирования генерических препаратов. Генерический препарат можно считать эквивалентным оригинальному, если 90 % доверительные интервалы (ДИ) средних значений нескольких основных фармакокинетических параметров генерического препарата не выходят за пределы 80–125 % от аналогичных показателей для оригинального препарата. Генерический препарат считается терапевтически эквивалентным оригинальному препарату, если он содержит то же количество активного вещества в той же лекарственной форме и соответствует тем же стандартам силы действия, качества, чистоты и идентичности [5–9, 11, 17, 18, 23, 25]. Для определения биоэквивалентности используют 2 основных фармакокинетических показателя: площадь под кривой концентрации вещества (у генерического препарата она может составлять 90 % от показателя оригинального препарата) и максимальную концентрацию (у генерического препарата она может колебаться от 80 до 125 % от максимальной концентрации оригинального препарата) [7–9, 11].

Биоэквивалентность генерических препаратов чаще всего оценивают на здоровых добровольцах, которые не получают других лекарственных средств. Таким образом, вывод о биоэквивалентности делают без учета возможных лекарственных взаимодействий и изменения фармакокинетики в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Пациенты с эпилепсией получают АЭП длительно, а биоэквивалентность исследуется главным образом при однократном приеме препаратов. В связи с этим экстраполяция полученных данных на популяцию пациентов с эпилепсией и заявленная биоэквивалентность генерического препарата оригинальному достаточно относительны. Особенно опасны колебания концентрации для препаратов с узким терапевтическим диапазоном (небольшая разница между терапевтической и токсической концентрациями препарата в сыворотке). В итоге колебания концентрации препарата в крови могут быть клинически значимыми.

Переход с оригинального препарата на более дешевый генерический может снизить стоимость лечения (что возможно и допустимо во многих сферах медицины), однако в отношении АЭП следует соблюдать особую осторожность [10, 14, 21]. Это связано с опре-

деленными особенностями течения эпилепсии и ее лечения, которые осложняют переход с оригинальных препаратов на генерические [9, 17, 24], включая следующие.

1. Необходимость длительного (многолетнего, а иногда пожизненного) и регулярного приема препарата — в связи с этим очень важна доступность препарата в аптечной сети, и особое значение приобретают стабильность терапевтического ответа и безопасность длительной терапии.

2. Изменение дозы АЭП должно проводиться очень медленно и постепенно, поскольку пациенты с эпилепсией крайне чувствительны к изменению концентрации АЭП в крови как в сторону повышения, так и в сторону снижения.

3. Узкий терапевтический диапазон АЭП — необходимым условием достижения терапевтической эффективности препарата является поддержание его концентрации в узких границах. Отклонения, даже небольшие, от этого терапевтического диапазона могут повышать риск неблагоприятных исходов лечения. Колебания концентрации АЭП в крови приводят к ухудшению эффективности или переносимости лечения.

4. Возможно появление побочных реакций (например, аллергических реакций на красители) при изменениях во вспомогательных компонентах препарата.

5. Исследования биоэквивалентности генерических препаратов проводят на здоровых добровольцах, не получающих других лекарственных средств; как правило, оценивают однократное, а не многократное и длительное введение препарата. Следовательно, результаты этих исследований не могут быть прямо экстраполированы на больных эпилепсией.

6. Эпилептические приступы непредсказуемы, причина их развития часто неясна, а установить причинно-следственную связь между заменой препаратов и рецидивом приступов непросто. С этими сложностями ученые сталкиваются при попытках подтвердить целесообразность перехода на генерические АЭП, и негативное влияние замены АЭП может недооцениваться.

7. Пациенты с эпилепсией часто получают поли-терапию, а также принимают препараты других групп (не считая АЭП). Таким образом, большое значение имеют лекарственные взаимодействия, которые в случаях замены оригинального препарата на генерический трудно предсказуемы (особенно с учетом того, что вывод о биоэквивалентности генерического препарата оригинальному делается на основании результатов исследования у здоровых добровольцев, не получающих других АЭП).

8. Группы риска — дети, пожилые больные, пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями (в том числе принимающие другие препараты), жен-

щины детородного возраста – обладают определенными особенностями фармакодинамики и фармакокинетики АЭП и особенно уязвимы к проявлению негативных последствий замены препаратов.

9. Ремиссия на фоне приема АЭП не является стойким состоянием, возобновление приступов может произойти по многим причинам, и замена торговой версии АЭП может вызвать срыв ремиссии в результате изменения концентрации препарата в крови.

10. Значительное негативное социально-экономическое влияние и последствия для здоровья, связанные с возобновлением приступов и проявлением токсического действия препарата (на фоне изменения концентрации АЭП в плазме при замене препарата).

Особенно проблематична замена одного генерического препарата другим: теоретически два разных генерических препарата могут считаться биоэквивалентными по значениям основных фармакокинетических параметров, но эти значения могут соответствовать противоположным границам диапазона 80–125 %, что вызовет значительные колебания концентрации активного вещества в плазме при замене одного препарата другим.

Особенности АЭП, повышающие риск, связанный с переходом на генерические препараты, и особые группы риска представлены в табл. 1 и 2.

Данные исследований, выявивших проблемы, связанные с применением генерических форм антиэпилептических препаратов

В одном из первых крупных исследований, посвященных последствиям замены оригинального препарата на генерический, проведенном в Великобритании (P. Stawford и соавт., 1996) и включавшем 1333 пациента с эпилепсией, 29 % участников отметили ухудшение состояния при замене препарата. Проблемы (рецидив, увеличение частоты приступов, появление побочных эффектов) чаще возникали при переводе с оригинального препарата на генерические (68 %), чем при переводе с генерического препарата на оригинальный (12 %) или с одного генерического препарата на другой (20 %). У многих пациентов наблюда-

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики антиэпилептических препаратов, которые могут увеличить вероятность возникновения проблем при замене оригинального препарата на генерик [8]

Антиэпилептический препарат	Терапевтический уровень в крови	Фармакокинетические параметры		
		узкий терапевтический индекс	плохая растворимость в воде	нелинейная фармакокинетика
Карбамазепин	4–12 мкг/мл	+	+	+
Фенитоин	10–20 мкг/мл	+	+	+
Вальпроат	50–100 мкг/мл	+	–	+
Фенобарбитал	20–40 мкг/мл	+	–	–
Этосуксимид	40–100 мкг/мл	+	–	+
Габапентин	4–20 мкг/мл	+	–	+
Ламотриджин	4–20 мкг/мл	–	+	–
Леветирацетам	5–40 мкг/мл	+	–	–
Оскарбазепин	10–40 мкг/мл	+	+	–
Топирамат	10–20 мкг/мл	+	+	–
Тиагабин	100–300 нг/мл	+	–	–
Вигабатрин	0.8–36 мкг/мл	+	–	–
Примидон	5–10 мкг/мл	+	+	–
Фелбамат	30–100 мкг/мл	+	+	–
Зонисамид	10–40 мкг/мл	+	+	+

лось сочетание нескольких проблем (например, ухудшение эффективности и переносимости лечения). Проводя экстраполяцию полученных данных на общую популяцию, авторы отметили, что из приблизительно 360 000 людей, получающих лечение по поводу эпилепсии, 106 000 отметят какие-либо проблемы при замене АЭП, что будет сопряжено с огромными экономическими потерями [12].

Таблица 2. Особые категории пациентов, заболеваний и препаратов, для которых замена оригинальных препаратов на генерические не рекомендована в связи с высоким риском ухудшения в результате замены [8]

Категория	Примеры
Пациенты «высокого риска»	Пациенты детского и пожилого возраста; беременные женщины; пациенты, страдающие различными заболеваниями и получающие многочисленные препараты разных групп; одинокие пациенты и др.
Заболевания «высокого риска»	Хронические заболевания; заболевания, течение которых ухудшается после введения препаратов, назначенных для лечения сопутствующих расстройств, и др.
Препараты «высокого риска»	Препараты с узким терапевтическим индексом; требующие индивидуального подбора дозы; вступающие в значимые лекарственные взаимодействия; требующие четкого соблюдения режима приема; требующие титрации дозы

В исследовании M.J. Berg и соавт. (2008) 293 (65 %) из 451 врача сообщили об ухудшении состояния пациентов (срыв ремиссии, увеличение частоты приступов, увеличение частоты визитов к врачу) при замене оригинального АЭП на генерический. В 92 % случаев пациенту вновь был назначен оригинальный препарат, но у 9 % для достижения прежнего контроля над приступами потребовалось увеличить суточную дозу; несмотря на это, у некоторых пациентов приступы сохранялись. Концентрация АЭП в крови при переводе с оригинального карбамазепина на генерический аналог снижалась в среднем на 20–40 %. Из пациентов, имевших водительские права, 88 % после рецидива утратили способность к вождению, 1 больной потерял работу, 9 пропустили несколько рабочих или учебных дней; страх и тревога отмечались в 7 случаях, неудобства для членов семьи – в 4 случаях [11]. Близкие результаты получены в европейском исследовании G. Kramer и соавт. (2007): замена оригинального АЭП на генерический вызывала учащение приступов, а также дополнительные телефонные звонки и визиты к врачу, дополнительные госпитализации и обращения за неотложной помощью, затруднения во взаимоотношениях врача и пациента, недомогания пациента, травмы и другие осложнения (потеря водительских прав, работы, увеличение срока госпитализации). В результате более половины врачей изменили свои представления об идентичности оригинальных и генерических препаратов [18, 19]. В аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в США (A.N. Wilner, 2004), 67,8 % неврологов отметили рецидив приступов у своих пациентов при переходе с оригинального АЭП на генерический, а 56 % – ухудшение переносимости лечения (повышение частоты побочных эффектов) [26].

L.S. Haskins и соавт. (2005) обобщили результаты исследований, проведенных в разных странах: при замене оригинального препарата на генерический чувство дискомфорта возникло у 58 % больных, увеличение частоты приступов отмечалось у 52 %, при этом в половине случаев ухудшение течения эпилепсии оказало, по мнению больных, серьезное негативное влияние на их жизнь. Ухудшение течения эпилепсии 23 % пациентов и 27 % врачей связывали именно с заменой АЭП. Как оказалось, не все пациенты и врачи понимали, что означает термин «генерический препарат». Авторы заключают, что врачи, фармацевты и пациенты должны быть полностью информированы о преимуществах и недостатках перехода с оригинального препарата на генерический [16].

Результаты других исследований [7, 20] показывают, что после перехода на генерический препарат пациенты, получающие антиконвульсанты, значительно чаще возвращаются к оригинальному препарату (более 20 % случаев) по сравнению с получавшими препара-

ты других групп (1,5–2,9 %). Таким образом, именно для пациентов с эпилепсией замена оригинального препарата на генерический сопряжена с наиболее неблагоприятными последствиями. Переход на генерический препарат приводил также к достоверному увеличению дозы АЭП, частоты назначения других АЭП, частоты назначения препаратов других классов, частоты обращения пациента за медицинской помощью, длительности пребывания в стационаре.

Зарубежные научные исследования, в которых были зарегистрированы проблемы (ухудшение эффективности или переносимости лечения) при переходе на другой аналог препарата, представлены в табл. 3.

Проблемы, связанные с переходом на генерические препараты топирамата

Целью исследования M.S. Duh и соавт. (2009) было изучение клинических и экономических последствий перехода на генерические формы топирамата. Проведен анализ данных об исках к медицинским и фармацевтическим учреждениям, поступивших в регистр Régie de l'Assurance-Maladie du Québec с января 2006 г. по октябрь 2007 г. В анализ включали данные о пациентах с эпилепсией, получавших топирамат. Сравнивали данные у пациентов, получавших оригинальный Топамакс, получавших 1 форму генерического топирамата и переходящих на разные формы генерического топирамата [13]. Получены данные о 948 пациентах за 1105 пациенто-лет применения оригинального топирамата, за 233 пациенто-года применения 1 генерической формы топирамата и за 92 пациенто-года применения нескольких форм генерических препаратов. В целом 23 % пациентов, получавших генерики, получали не менее 2 разных форм генерических препаратов. По сравнению с применением оригинального Топамакса использование многочисленных генерических форм ассоциировалось с более высокой частотой обращения к врачу (0,48 против 0,83 визита/пациенто-год; отношение частоты события (incidence rate ratio, IRR) 1,65; 95 % ДИ 1,28–2,13) и увеличением длительности пребывания в стационаре (2,6 против 3,9 дня/пациенто-год; IRR 1,43; 95 % ДИ 1,27–1,60). Те же эффекты наблюдались, хотя и были менее выражены, при употреблении только 1 формы генерического препарата (частота госпитализаций: IRR 1,08; 95 % ДИ 0,88–1,34; длительность госпитализаций: IRR 1,12; 95 % ДИ 1,03–1,23). Риск травмы головы или перелома был почти в 3 раза выше (отношение рисков 2,84; 95 % ДИ 1,24–6,48) после перехода с одного генерика на другой по сравнению с применением оригинального препарата. Общая годовая стоимость медицинского обслуживания в расчете на 1 пациента была выше в период приема генериков по сравнению с приемом оригинальных препаратов ($p = 0,042$).

Таблица 3. Возможные проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические, по данным зарубежных исследований [8]

Антиэпилептический препарат	Потенциальные проблемы, связанные с переходом с оригинального на генерический препарат (которые были зарегистрированы в исследованиях)	Исследования
Карбамазепин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Sachdeo, Belendiuk (1987), Welty et al. (1992), Koch, Allen (1987), Hartley et al. (1991), Berg et al. (2008), Hartley et al. (1990)
	Неэффективность терапии	Meyer et al. (1992), Welty et al. (1992), Jain (1993)
	Проявления токсического воздействия и повышение уровня препарата в крови	Gilman et al. (1993), Jumaos et al. (1989), Reunanen et al. (1992)
	Появление побочных эффектов	Neuvonen (1985), Hartley et al. (1990), Olling et al. (1999), Garnett et al. (2005)
Фенитоин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Yamada, Welty (2011), Berg et al. (2008)
	Проявления токсического воздействия и повышение уровня препарата в крови	Soryal, Richens (1992)
	Появление побочных эффектов	Chen et al. (1982)
Вальпроат	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Berg et al. (2008)
	Неэффективность терапии	Margolese et al. (2010), Sherr, Kelly (1998)
	Проявления токсического воздействия и повышение уровня препарата в крови	Levine et al. (2000)
	Появление побочных эффектов	Margolese et al. (2010), Sherwood et al. (1998), Wassef et al. (2005), Zarate et al. (1999), Schwartz et al. (2000)
Леветирацетам	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Armstrong et al. (2010), Fitzgerald, Jacobson (2011), Chaluvadi et al. (2011)
	Появление побочных эффектов	Chaluvadi et al. (2011)
Топирамат	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Duh et al. (2009)
	Появление побочных эффектов	Pineyro-Lopez et al. (2009)
Габапентин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Berg et al. (2008)
Фенобарбитал	Неэффективность терапии	Bankstahl et al. (2013)
Оскарбазепин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Cook et al. (2009)
Ламотриджин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Makus, McCormick (2007), Nielsen et al. (2008)
	Проявления токсического воздействия и повышение уровня препарата в крови	Srichaiya et al. (2008), Sabroe, Sabers (2008), Nielsen et al. (2008)
	Появление побочных эффектов	Andermann et al. (2007), Makus, McCormick (2007)
Примидон	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Wyllie et al. (1987)
Зонисамид	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Berg et al. (2008)

Таким образом, результаты исследования M.S. Duh и соавт. (2009) показали, что замена оригинального Топамакса на генерики и применение разных форм генерического топирамата могут приводить к повышению частоты госпитализаций, времени пребывания в стационаре, риска черепно-мозговых травм и переломов, а также общих расходов на лечение больного [13].

P.E. Paradis и соавт. (2009) изучали фармако-экономические последствия замены оригинального топирамата на генерический препарат в Канаде с дальнейшей экстраполяцией полученных данных и расчетом затрат, связанных с введением генерического топирамата, в 4 странах Европы (Франция, Германия, Италия и Соединенное Королевство). Проведен анализ данных об исках, поступивших в базу

данных Régie de l'Assurance Maladie du Québec с января 2006 г. по сентябрь 2008 г., и данных, предоставленных IMS Health (1998–2008 гг.). В исследование были включены пациенты, получившие не менее 2 различных торговых версий топирамата. Проведено открытое когортное исследование для сравнения фармакоэкономических последствий применения оригинального и генерического топирамата. Под наблюдением находились в целом 1164 пациента (средний возраст 39,8 года, 61,7 % женщин), средняя продолжительность периода наблюдения – 2,6 года. После поправки на коварианты период применения генерического топирамата ассоциировался с увеличением количества назначений лекарственных препаратов (другие АЭП: +0,95/пациенто-год; препараты других групп, кроме АЭП: +12,28/пациенто-год; $p < 0,001$), увеличением числа госпитализаций (+0,08/пациенто-год; $p = 0,015$) и продолжительности пребывания в стационаре (+0,51 дня/пациенто-год; $p < 0,001$). Добавочная стоимость лечения (исключая затраты на топирамат) была значительно выше при приеме генерического топирамата ($p = 0,005$). Затраты на лечение в расчете на 1 пациента (исключая затраты на топирамат) были значительно выше при приеме генерического топирамата по сравнению с оригинальным препаратом во всех европейских странах (различия по добавочной стоимости из расчета на пациенто-год: 706–815 евро; $p < 0,001$ по всем критериям сравнения). Общие расходы на лечение после введения генерического топирамата возрастают на 3,5–24,4 % в год [22]. Результаты исследования показали, что введение генерического топирамата приведет к значительному увеличению медицинских затрат в европейских странах.

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании А. Piñeyro-López и соавт. (2009) проводилось сравнение генерической и оригинальной форм топирамата у 28 здоровых добровольцев (мужчины в возрасте 18–45 лет, средний возраст 22,21 года) в Мексике. Участники исследования были рандомизированы для приема оригинального или генерического топирамата (в дозе 100 мг). Препарат вводили однократно утром после 12-часового периода голодания. Далее, после 3 нед, свободных от приема препарата, участники принимали альтернативную форму топирамата (генерический или оригинальный соответственно). После введения препарата в течение 144 ч проводили анализ фармакокинетических показателей, включая максимальную концентрацию препарата C_{max} и площадь под кривой концентрации препарата. В исследовании не было получено достоверных различий по основным фармакодинамическим показателям, в результате препараты были расценены как биоэквивалентные. Однако отмечено некоторое ухудшение переносимости генерического топирамата. Это может

иметь большее значение с учетом регулярного приема АЭП при эпилепсии по сравнению с однократным приемом у здоровых добровольцев. Кроме того, это исследование биоэквивалентности с традиционным дизайном, традиционно малым числом участников (здоровых добровольцев мужского пола) и однократным введением каждого из 2 аналогов демонстрирует сложность экстраполяции полученных данных на популяцию больных эпилепсией в целом (включающую пациентов разного возраста и пола, принимающих препарат регулярно и длительно) [23].

И.Г. Рудакова и соавт. (2011) провели количественный анализ причин срыва медикаментозной ремиссии длительностью более года у 220 взрослых больных эпилепсией (99 мужчин и 121 женщина в возрасте 18–62 лет). Был проведен сравнительный анализ результатов перевода 160 больных с оригинальной формы топирамата (Топамакса) на его генерики (тореал и топсавер). Группу контроля составили 52 больных (31 женщина и 21 мужчина в возрасте от 20 до 58 лет), продолжившие принимать оригинальный препарат Топамакс.

В результате замены препарата срыв ремиссии наступил у 75,6 % пациентов, эпилептический статус – у 3,75 %, неотложная помощь или госпитализация потребовалась 51,9 %. Обратный перевод на оригинальный препарат проведен у 86,2 % пациентов, после этого исходные дозы Топамакса увеличились на 58,0 %. Переход от монотерапии к политерапии проведен у 60,0 %, исходный уровень контроля над приступами был достигнут только у 32,9 % больных [6].

В статье И.Г. Рудаковой (2013) представлены отсроченные результаты переключения с брендовой формы на генерические аналоги топирамата у взрослых больных симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией. Катамнестические данные получены в течение 18–29 мес после переключения у 110 пациентов (49 мужчин и 61 женщина в возрасте от 21 до 70 лет) и 22 пациентов из группы сравнения. Более чем у 50 % пациентов состояние после переключения на генерический топирамат ухудшилось. У 37 % больных с исходной ремиссией сформировалась фармакорезистентная эпилепсия. Пациенты 2 групп, у которых была достигнута ремиссия после стартовой терапии Топамаксом и у которых ремиссия наступила после 2–4 попыток лечения через 18–29 мес после переключения, имели одинаковую частоту фармакорезистентности ($p = 0,803$) и возврата к ремиссии. Увеличение числа АЭП и увеличение доз потребовалось у 73 и 92 % соответственно [5].

В качестве иллюстрации представляем историю болезни наблюдаемого нами пациента.

Пациент К.С., мальчик, 2 года 3 мес, наблюдается в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свя-

тителя Луки (ИДНЭ) с возраста 1 года с диагнозом: предположительно симптоматическая мультифокальная эпилепсия с приступами по типу аксиальных тонических эпилептических спазмов (часть приступов — с аутоиндукцией), генерализованными судорожными приступами. Задержка психомоторного развития. Аутистикоподобное поведение.

Родители ребенка обратились, когда мальчику был 1 год, с жалобами на приступы в виде коротких кивков, ежедневно, до 10–15 приступов в день.

Мальчик родился от 2-й беременности, в срок, массой тела 3200 г, ростом 52 см. Сразу не закричал, диагностирована церебральная ишемия II степени. После рождения находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, 5 сут на искусственной вентиляции легких, затем переведен в отделение патологии беременности. В возрасте 1 мес выписан домой под наблюдение невролога. Отмечался беспокойный сон. Физически развивался по возрасту, хорошо прибавлял в весе. Наблюдался неврологом с диагнозом: последствия перинатального поражения центральной нервной системы, синдром мышечной дистонии, задержка психомоторного развития. В 6 мес госпитализирован в неврологическое отделение для прохождения курса реабилитации, где получил массаж, лечебную физическую культуру, электрофорез и магнитотерапию, а также медикаментозную терапию сосудистыми и ноотропными препаратами (включая кортексин, актовегин). Научился держать голову, переворачиваться на живот и обратно, брал игрушки, интересовался окружающим. В 7 мес после курса реабилитации дебютировали приступы по типу инфантильных спазмов (сначала в виде кивков, затем в виде складывания туловища). Приступы постепенно участились до 20 раз в серию, в день до 5–7 серий. Диагностирован синдром Веста. Начало антиэпилептической терапии в возрасте 8 мес с препарата вальпроевой кислоты (конвулекс), затем переведен на депакин хроносфера; приступы стали реже, но продолжались. В неврологическом статусе у ребенка наблюдался регресс ранее приобретенных навыков, развилась диффузная мышечная гипотония. В возрасте 1 года впервые возник генерализованный тонико-клонический приступ.

При проведении рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) в возрасте 1 года: мультирегиональная высокоамплитудная пик-волновая активность с акцентом в левой затылочной области, периодически с появлением коротких диффузных разрядов.

По данным магнитно-резонансной томографии: умеренная вентрикуломегалия; локальные нарушения отсутствуют.

На консультации в ИДНЭ в возрасте 1 года ребенку был назначен топирамат в капсулах с микрогранулами. Принимал оригинальный Топамакс, с постепенным повышением дозы до 7 мг/кг/сут (75 мг в 2 приема). После достижения полной дозы Топамакса в возрасте 1 года

1 мес приступы были купированы. Мальчик начал переворачиваться на живот и обратно, пытаться ползать, играл игрушками, появился эмоциональный лепет.

При проведении контрольного видео-ЭЭГ-мониторинга сохранялась мультирегиональная эпилептиформная активность с тенденцией к диффузному распространению. Клиническая ремиссия сохранялась на протяжении 6 мес, продолжалось приобретение новых навыков.

В возрасте 1 года 7 мес по месту жительства проведена замена Топамакса на генерический топирамат в той же дозе. После этого произошел срыв ремиссии с постепенным нарастанием частоты тонических спазмов до 20 в сутки. Также появились тонические аксиальные приступы. Одновременно при сохранении моторных навыков у ребенка наблюдался аутистический регресс: мальчик перестал реагировать на речь и отзываться на имя, утратил глазной контакт, перестал интересоваться игрушками. Появилось множество стереотипных манипуляций. Интересно, что при видео-ЭЭГ-мониторинге был выявлен новый для ребенка тип приступов — аксиальные приступы с самоиндукцией (ребенок подносит руку к лицу, играет ей, ритмично водит перед глазами, затем замирает, после этого происходит тонический спазм мышц шеи и верхнего плечевого пояса, сопровождающийся коротким кивком). Повышение дозы топирамата до 9 мг/кг/сут, депакина до 50 мг/кг/сут, добавление левитирацетама до 80 мг/кг/сут, а затем и возврат к Топамаксу результата не дали. Приступы сохраняются в прежнем объеме: 10–15 тонических спазмов и 40–60 коротких аксиальных приступов с самоиндукцией. В настоящее время проводится дальнейший подбор противосудорожной терапии.

Таким образом, замена оригинального препарата Топамакс на генерический аналог топирамата привела к срыву ремиссии (сохранявшейся в течение 6 мес именно при назначении Топамакса и сопровождавшейся прогрессом в развитии) и значительному ухудшению в течении заболевания в целом, включая прогрессирующее ухудшение развития ребенка. Важно отметить, что, как это нередко встречается в клинической практике, после срыва ремиссии на фоне изменения терапии у пациентов с тяжелыми формами эпилепсии дальнейшие попытки возврата к предыдущей терапии могут оказаться неэффективными, что и наблюдалось в описанном нами случае.

К сожалению, в нашей стране тенденция к замене оригинальных АЭП на более дешевые генерики принимает большой размах, что влечет за собой драматические последствия для пациентов с эпилепсией.

В 2012 г. вышел Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные пре-

параты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». Согласно ему врачи должны назначать и выписывать рецепты по международному непатентованному названию (МНН) лекарственного средства, а не по его торговому наименованию. С 1 июля 2013 г. данный приказ вступил в силу. Изначально в нем шла речь только об указании МНН в рецептах. Однако 2 декабря 2013 г. было издано приложение (Приказ от 02.12.2013 № 886н), в котором указывается, что и назначения врачей должны делаться по МНН, а не по торговым названиям препаратов [3].

Эти требования значительно ограничивают возможности назначения и применения оригинальных АЭП и, напротив, открывают широкие перспективы для замены оригинальных препаратов на генерики, что при эпилепсии может привести к драматическим последствиям как в отношении ухудшения здоровья и качества жизни больных, так и с точки зрения последующих материальных затрат для пациента и для российского здравоохранения, связанных с ухудшением течения и осложнениями эпилепсии.

Безусловно, прежде всего речь идет о получении бесплатных лекарств для пациентов, имеющих соответствующие льготы. Оригинальные АЭП с катастрофической быстротой исчезают из списка льготных препаратов, уступая место дешевым генерикам. Пациенты могут продолжать самостоятельно покупать помогающий и жизненно необходимый препарат за свои средства, однако не для всех это доступно.

С другой стороны, ограничения уже затрагивают сферу деятельности врача и ограничивают возможности назначения и фиксации в медицинских документах того препарата, который он считает наиболее эффективным (в связи с требованием об указании не только в рецептах, но и в назначениях препарата по МНН).

Между тем назначение АЭП – ответственность и прерогатива врача (S. Shorvon, 2006) [25]. Врач всегда может полагаться на свой опыт и принимать собственное решение при выборе АЭП, наиболее подходящего для конкретного больного (T. Glauser et al., 2006) [15].

В соответствии с Рекомендациями экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии: «У больного в ремиссии следует избегать любой замены препарата (оригинального на дженерик, дженерика на дженерик и дженерика на оригинальный). Замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные явления и социальные последствия для больного» [4].

В Приказе Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н предложен путь защиты права пациента принимать оригинальный препарат: «...в случае индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии медицинской организации назначение и выписывание лекарственных препаратов, в том числе не входящих в стандарты медицинской помощи, осуществляется по торговым наименованиям. Решение врачебной комиссии медицинской организации фиксируется в медицинских документах пациента и в журнале врачебной комиссии» [3].

Однако на практике реализация этих возможностей затруднена, сложна и доступна лишь в отдельных государственных медицинских учреждениях.

Результаты многочисленных исследований и собственные наблюдения демонстрируют сложности, связанные с переходом на другой аналог АЭП. В итоге замена оригинального препарата на генерический может привести не к уменьшению, а к увеличению расходов на медицинское обслуживание. Исследования показали, что замена АЭП на их генерические формы имеет значительные негативные последствия как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. Анализ крупных баз данных судебных исков, предъявленных к медицинским учреждениям, показал, что замена АЭП на их генерические версии связана с увеличением заболеваемости и использования ресурсов системы здравоохранения [24]. В то время как однократное переключение с оригинального препарата на генерический может сочетаться с небольшим увеличением общих медицинских затрат, многократные переключения ассоциируются с более выраженным увеличением расходов, возможно, в связи с тем, что различные препараты не биоэквивалентны по отношению друг к другу [24]. Несмотря на различие подходов к решению этой проблемы в разных странах, большинство официальных рекомендаций во всем мире запрещают замену на генерический аналог АЭП в случае хорошего терапевтического эффекта, особенно при достижении ремиссии. Замена на другой аналог АЭП может проводиться только при согласии врача и пациента (получившего полную доступную информацию об особенностях препарата и рисках, связанных с переходом на другой аналог). Также нужно соблюдать осторожность при необходимости перехода на другой аналог препарата у особых категорий пациентов (включая маленьких детей, пожилых больных, беременных женщин, пациентов, страдающих несколькими заболеваниями и получающими множественные препараты разных групп). Рекомендации ведущих мировых научных сообществ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендации по применению оригинальных и генерических антиэпилептических препаратов, включая переход на другой аналог препарата [8]

Страна	Организация	Основные рекомендации
США	Американская академия неврологии (American Academy of Neurology)	Применение генерических антиэпилептических препаратов возможно по рекомендации лечащего врача (перед заменой препарата на другой аналог пациенту рекомендовано проконсультироваться с лечащим врачом)
	Фонд США по изучению эпилепсии (Epilepsy Foundation)	Замена на генерические препараты требует информированности и согласия как врача, так и пациента
	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration)	Можно ожидать, что терапевтически эквивалентные препараты (оригинальные и генерические) будут иметь клинически эквивалентный эффект
	Американское общество исследования эпилепсии (American Epilepsy Society)	Врач, имеющий знания и практический опыт в сфере лечения эпилепсии, на основании современных научных рекомендаций и клинического опыта принимает решение о выборе антиэпилептического препарата и его дозы в целях значительного снижения частоты или прекращения приступов и предупреждения появления значимых побочных эффектов. Замена между аналогами антиэпилептических препаратов запрещена без получения одобрения лечащего врача и согласия пациента
Великобритания	Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (National Institute of Health and Clinical Excellence)	Необходимо соблюдать особую осторожность при применении генерических форм антиэпилептических препаратов, имеющих сложную фармакокинетику, так как замена формы препарата в этом случае может вызвать значительное изменение терапевтического эффекта даже при минимальном изменении абсорбции.
Германия	Германская секция Международной противозепилептической лиги	Необходимо избегать замены на другой аналог препарата у пациентов с хорошо контролируруемыми приступами. Рассматривать замену антиэпилептического препарата на более дешевый генерический можно только в случае недостаточной эффективности лечения, у пациентов с плохо контролируруемыми приступами. Лучше начинать лечение с антиэпилептического препарата с менее высокой стоимостью. При замене на другой аналог антиэпилептического препарата необходимо контролировать уровень препарата в крови, кроме того, пациент должен быть информирован о возможных рисках, связанных с заменой препарата
Италия	Итальянская секция Международной противозепилептической лиги	Переход на генерический антиэпилептический препарат возможен в том случае, когда прием оригинального препарата не обеспечивает полный контроль над приступами (достигается лишь частичный эффект лечения). Пациент должен быть информирован об особенностях принимаемого препарата. Замена препарата у пациентов с хорошим контролем приступов не рекомендована
Франция	Противозепилептическая лига Франции	Антиэпилептические препараты относятся к классу препаратов, ассоциированных с возможными проблемами при замене лекарственных форм. Рекомендовано избегать перехода с оригинальных антиэпилептических препаратов на генерики
Польша	Эпилептологическое общество Польши (Polish Society of Epileptology)	В связи с имеющимся риском ухудшения у пациентов с эпилепсией замена на другой аналог антиэпилептического препарата противопоказана. Фармацевты не должны проводить замену препарата, не информируя лечащего врача. Лечащий врач несет ответственность за предоставление пациенту информации о возможных рисках, связанных с заменой препарата
Шотландия	Шотландское межуниверситетское методическое сообщество (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Не следует проводить замену на другой аналог антиэпилептического препарата, так как различные аналоги не являются взаимозаменяемыми
Швеция	Государственное фармацевтическое управление Швеции (Swedish Medicinal Products Agency)	Замена на другой аналог антиэпилептического препарата может вызвать ухудшение контроля над приступами
Нидерланды	Общество детской неврологии Нидерландов (Netherlands Society of Child Neurology)	Замена на другой аналог антиэпилептического препарата не рекомендуется

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб.: Речь, 2000. 201 с. [Gusev E.I., Belousov Yu.B., Gekht A.B. et al. Treatment of epilepsy: rational dosage of anticonvulsants. St. Petersburg: Rech', 2000. 201 p. (In Russ.)].
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» (с изменениями и дополнениями). Система «ГАРАНТ». <http://base.garant.ru/70404898/#ixzz4D2yXlAjU>. [The Order of the Ministry of Health of Russia of 20 December, 2012 No. 1175n "On approval of the procedure of appointment and prescribing drugs, forms of prescription forms for drugs, procedures for obtaining these forms, their recording and storage" (as amended). GARANT System. <http://base.garant.ru/70404898/#ixzz4D2yXlAjU>. (In Russ.)].
4. Рекомендации Экспертного совета Российской противэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Вестник эпилептологии 2013;(1):38–40. [Recommendations of the Expert Council of the Russian League Against Epilepsy on the use of original and generic drugs to treat epilepsy. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2013;(1):38–40. (In Russ.)].
5. Рудакова И.Г. Отдаленные результаты переключения на генериковые аналоги топирамата у больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2013;5(2):6–10. [Rudakova I.G. The postpone results of switching on topiramate generics at patients with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2013;5(2):6–10. (In Russ.)].
6. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;(3):38–43. [Rudakova I.G., Kotov A.S., Belova Yu.A. The use of generic drugs in the treatment of epilepsy as an example of topiramate. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;(3):38–43. (In Russ.)].
7. Andermann F., Duh M.S., Gosselin A., Paradis P.E. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. Epilepsia 2007;48(3):464–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01007.x.
8. Atif M., Azeem M., Sarwar M.R. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. Springerplus 2016;5:182. DOI: 10.1186/s40064-016-1824-2.
9. Bazil C.W. Epilepsy: Generic substitution: are antiepileptic drugs different? Nat Rev Neurol 2009;5(11):587–8. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.162.
10. Berg M.J. What's the problem with generic antiepileptic drugs: a call to action. Neurology 2007;68(16):1245–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000262876.37269.8b.
11. Berg M.J., Gross R.A., Tomaszewski K.J. et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. Neurology 2008;71(7):525–30. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319958.37502.8e.
12. Crawford P., Hall W.W., Chappell B. et al. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? Seizure 1996;5(1):1–5.
13. Duh M.S., Paradis P.E., Latremouille-Viau D. et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology 2009;72(24):2122–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181aa5300.
14. Gidal B.E. Bioequivalence of antiepileptic drugs: how close is close enough? Curr Neurol Neurosci Rep 2009;9(4):333–7.
15. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006;47(7):1094–120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
16. Haskins L.S., Tomaszewski K.J., Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. Epilepsy Behav 2005;7(1):98–105. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.04.005.
17. Heaney D.C., Sander J.W. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. Lancet Neurol 2007;6(5):465–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70105-9.
18. Kramer G., Biraben A., Carreno M. et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2007;11(1):46–52. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.03.014.
19. Kramer G., Steinhoff B.J., Feucht M. et al. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. Epilepsia 2007;48(3):609–11. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01084_1.x.
20. LeLorier J., Duh M.S., Paradis P.E. et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. Neurology 2008;70(22 Pt 2):2179–86. DOI: 10.1212/01.wnl.0000313154.55518.25.
21. Liow K., Barkley G.L., Pollard J.R. et al. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. Neurology 2007;68(16):1249–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000259400.30539.cc.
22. Paradis P.E., Latremouille-Viau D., Moore Y. et al. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. Curr Med Res Opin 2009;25(7):1793–805. DOI: 10.1185/03007990903044374.
23. Piñeyro-López A., Piñeyro-Garza E., Gómez-Silva M. et al. Bioequivalence of single 100-mg doses of two oral formulations of topiramate: an open-label, randomized-sequence, two-period crossover study in healthy adult male Mexican volunteers. Clin Ther 2009;31(2):411–7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.02.001.
24. Sander J.W., Ryvlin P., Stefan H. et al. Generic substitution of antiepileptic drugs. Expert Rev Neurother 2010;10(12):1887–98. DOI: 10.1586/ern.10.163.
25. Shorvon S. We live in the age of the clinical guideline. Epilepsia 2006;47(7):1091–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00584.x.
26. Wilner A.N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy Behav 2004;5(6):995–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.05.011.