

Клинико-экономическая оценка замены оригинального топирамата в противозепилептической терапии на его генерические аналоги

С. К. Зырянов¹, А. С. Петрухин², К. В. Воронкова³, О. А. Пылаева⁴

¹Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия

²Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Россия

³Кафедра неврологии ФУВ Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁴Институт детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, г. Москва, Россия

Проведено клинико-экономическое исследование целесообразности смены терапии эпилепсии оригинальным топираматом на генерические аналоги (ГА). Проанализированы результаты клинического опыта смены терапии оригинальными антиэпилептическими препаратами на ГА. Рассчитаны дополнительные затраты, которые возникают на фоне срыва ремиссии, причиной которого явилась смена терапии оригинальным топираматом на ГА. Источником дополнительных затрат после смены терапии явились такие факторы, как развитие эпилептического статуса, увеличение частоты и длительности госпитализаций, вынужденный возврат к исходной терапии оригинальным топираматом с увеличением исходной дозы или переходом от монотерапии к политерапии. Дополнительные затраты, связанные со сменой терапии оригинальным топираматом на ГА, составили 8472,18 руб. в расчете на 1 пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эпилепсия, антиэпилептическая терапия, генерические аналоги, клинико-экономический анализ, дополнительные расходы.

В последние десятилетия эпилепсия вышла в ряд курабельных заболеваний, прежде всего, благодаря развитию фармакотерапии и созданию эффективных антиэпилептических препаратов (АЭП) [1, 2]. Особенность лечения эпилепсии заключается в необходимости регулярного ежедневного приема АЭП на протяжении многих лет, а иногда и на протяжении всей жизни. В связи с этим очень важна доступность препарата в аптечной сети и приобретают особое значение стабильность терапевтического ответа и безопасность длительной терапии. Один из наиболее важных аспектов длительного лечения — взаимозаменяемость оригинальных препаратов и их воспроизведенных копий, так называемых генерических аналогов (ГА) АЭП.

Воспроизведенные копии оригинальных АЭП широко используют в большинстве стран мира, и в последние годы на фармацевтическом рынке появляется все больше ГА. Системы здравоохранения разных стран нацелены на экономию материальных средств, включая расходы на лекарства. Поэтому основная причина широкого распространения ГА — их более низкая стоимость по сравнению с оригинальными АЭП.

При переходе с оригинального АЭП на более дешевый ГА с целью снижения стоимости лечения эпилепсии (что возможно и допустимо во многих других сферах медицины) следует соблюдать особую осторожность [3—5]. Это связано с тем, что большинство АЭП имеют узкий терапевтический коридор (разница между средней терапевтической и токсической дозами), что, в свою очередь, диктует необходимость тщательного титрования дозы у каждого конкретного пациента. Кроме того, замены оригинальных препаратов на ГА могут повышать риск ухудшения эффективности (учащение или возобновление эпилептических приступов) или переносимости терапии (появление побочных эффектов), что приводит к снижению приверженности к лечению. Поэтому, по мнению специалистов в области эпилепсии, окончательное решение по выбору АЭП должно оставаться именно за врачом. Кроме того, не следует проводить замены различных торговых наименований АЭП у пациентов, находящихся в ремиссии [6]. При любых заменах АЭП (с оригинального препарата на ГА, с ГА на оригинальный препарат и с ГА на ГА) рекомендуется контролировать концентрации АЭП в крови [7].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ЗАМЕНЕ ОРИГИНАЛЬНОГО АНТИЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА (АЭП) НА ГЕНЕРИЧЕСКИЙ АНАЛОГ (ГА)

Основные отличия оригинальных и воспроизведенных (генерических) антиэпилептических препаратов

Оригинальным лекарственным препаратом (ЛП) считается тот препарат, молекула которого впервые появилась в лечебной практике. Принципиальное отличие состоит в том, что оригинальный препарат регистрируется с предоставлением всех данных клинической эффективности и безопасности, полученных на всех стадиях исследования молекулы. ГА в России регистрируется по результатам исследования биоэквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом. Биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) — степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства по отношению к референтному препарату (обычно — дженерика к оригинальному патентованному средству); определяется экспериментально, *in vivo* [8]. К основным критериям биоэквивалентности относятся:

- степень и скорость всасывания лекарства;
- время достижения максимальной концентрации в крови и ее значение;
- характер распределения препарата в тканях и жидкостях организма;
- тип и скорость выведения препарата.

Необходимо отметить, что в клинической практике основным требованием взаимозаменяемости ЛП является их терапевтическая эквивалентность, которая означает, что оригинальный препарат и его воспроизведенная копия обладают одинаковым профилем эффективности и безопасности. Очевидно, что подобного рода данные могут быть получены только в реальной лечебной практике или в ходе проведения мультицентровых клинических исследований. Однако в большинстве случаев ГА поступают в клиническую практику без предварительно проведенных соответствующих клинических испытаний.

Постановлениями Управления по надзору за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency) определены стандарты, касающиеся лицензирования всех генерических препаратов. ГА можно считать эквивалентным оригинальному АЭП, если 90 % доверительных интервалов (ДИ) средних значений нескольких основных фармакокинетических параметров генерического препарата (наиболее важный из них — площадь под фармакокинетической кривой) не выходят за пределы 80—125 %

от аналогичных показателей оригинального препарата. Важно отметить, что исследования биоэквивалентности проводят с участием небольшого количества здоровых добровольцев (от 24 до 36 человек), которые не получают других ЛП. А пациенты с эпилепсией часто получают политерапию АЭП и также принимают препараты других групп. Для многих АЭП (в том числе для карбамазепина и вальпроата) известны многочисленные лекарственные взаимодействия и изменения фармакокинетики в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний, которые, безусловно, могут усилить существующие различия биодоступности. Особые группы риска — дети, пожилые пациенты, пациенты с тяжелыми соматическими нарушениями (в том числе принимающие другие ЛП), женщины детородного возраста. Пациенты, относящиеся к этим категориям, имеют особенности фармакодинамики и фармакокинетики АЭП и особенно уязвимы к проявлению негативных последствий замены препаратов. Кроме того, пациенты получают АЭП длительно, а биоэквивалентность исследуется, главным образом, при однократном приеме АЭП. В связи с этим заявленная биоэквивалентность ГА оригинальному препарату — достаточно относительна.

Роль терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) при синонимической замене АЭП не всегда значима — определения концентрации АЭП до и после замены препарата по экономическим или другим причинам не производится, а для многих «новых» АЭП оптимальный диапазон концентраций в крови не определен. Особенно опасны колебания концентрации для препаратов с «узким терапевтическим коридором» (небольшая разница между терапевтической и токсической дозами препарата). Изменение концентрации (которое может быть вызвано изменением абсорбции или другими отличиями фармакокинетических показателей ГА) приводит к ухудшению эффективности или переносимости лечения, и пациенты с эпилепсией крайне чувствительны к изменению концентрации АЭП в крови как в сторону повышения, так и в сторону снижения. При замене одного генерического препарата другим необходимо учитывать, что теоретически они оба могут считаться биоэквивалентными по значениям основных фармакокинетических параметров, но эти значения могут соответствовать противоположным границам диапазона 80—125 %, что в свою очередь вызовет значительные колебания концентрации в плазме крови у пациентов, заменяющих один ГА другим.

В состав ГА могут входить дополнительные компоненты (отсутствующие в оригинальном препарате, например, красители), которые способны вызывать аллергические реакции. Необходимо учитывать и психологические аспекты замены препаратов — подобная манипуляция может вызывать у больных беспокойство и нарушение комплаентности [9].

Обзор международного опыта замены оригинальных и генерических антиэпилептических препаратов

Согласно данным исследования Crawford P. с соавт. [9], из 1333 включенных пациентов с эпилепсией 29 % отметили ухудшение состояния при замене препарата, при этом неблагоприятные явления в виде срыва ремиссии, увеличения частоты приступов, появления побочных эффектов:

- в 68 % случаев возникали при переводе с оригинального препарата на ГА,
- в 12 % случаев — при переводе с ГА на оригинальный препарат,
- в 20 % случаев — при переводе с одного ГА на другой ГА.

По результатам исследования Berg M. J. с соавт. [3], 293 из 451 (65 %) врачей сообщили об ухудшении состояния пациентов (срыв ремиссии, учащение приступов, увеличение числа визитов к врачу) при замене оригинального карбамазепина на ГА. В 92 % случаев пациенту вновь был назначен оригинальный препарат, при этом у 9 % потребовалось увеличить суточную дозу для достижения прежнего контроля над приступами и, несмотря на это, у некоторых пациентов приступы сохранялись. Концентрация АЭП в крови при переводе с оригинального препарата на ГА снижалась в среднем на 20—40 %; 88 % пациентов, имевших водительские права, утратили способность к вождению после рецидива; отмечены также случаи потери работы или пропуска рабочих дней, проблемы в семье. Близкие результаты получены в европейском исследовании Kramer G. с соавт. [10, 11]: генерическая замена АЭП вызывала учащение приступов, дополнительные визиты к врачу, дополнительные госпитализации и обращение за неотложной помощью, затруднения во взаимоотношениях врача и пациента, травмы и другие осложнения (потеря водительских прав, работы, увеличение срока госпитализации). В результате более половины врачей изменили свои представления об идентичности оригинальных препаратов и ГА. В аналогичном по дизайну исследовании Wilner A. N. [12] 67,8 % неврологов отметили рецидив приступов у своих пациентов и 56 % — повышение частоты побочных эффектов при переходе с оригинального препарата на ГА.

В работе Haskins L. S. с соавт. [13] обобщены результаты исследований, проведенных в разных странах:

1. При замене оригинального препарата на ГА чувство дискомфорта возникло у 58 % больных.
2. Увеличение числа приступов отмечалось у 52 % пациентов, при этом в половине случаев, по мнению пациентов, ухудшение течения эпилепсии оказало серьезное («разрушительное») влияние на их жизнь.
3. 23 % пациентов и 27 % всех врачей связывали ухудшение течения эпилепсии именно с заменой АЭП.

По данным исследования с участием 948 пациентов, получавших топирамат, применение его ГА приводило к достоверному повышению частоты обращений к врачу и увеличению длительности пребывания в стационаре, особенно при применении нескольких генерических форм топирамата [14]. Риск травмы головы или перелома костей черепа был почти в 3 раза выше после переключения с одного ГА на другой по сравнению с применением оригинального препарата. Общая годовая стоимость медицинского обслуживания в расчете на одного пациента была выше в период приема ГА, по сравнению с приемом оригинальных препаратов ($p = 0,0420$). По результатам исследования Paradis P. E. с соавт. [15] с участием 1164 пациентов, получавших топирамат, период применения ГА ассоциировался со статистически значимым увеличением количества назначений ЛП как других АЭП, так и препаратов других групп ($p < 0,001$), увеличением числа и продолжительности госпитализаций ($p < 0,001$). В итоге общие расходы на лечение после назначения генерического топирамата значительно возрастают (до 24,4 % в год).

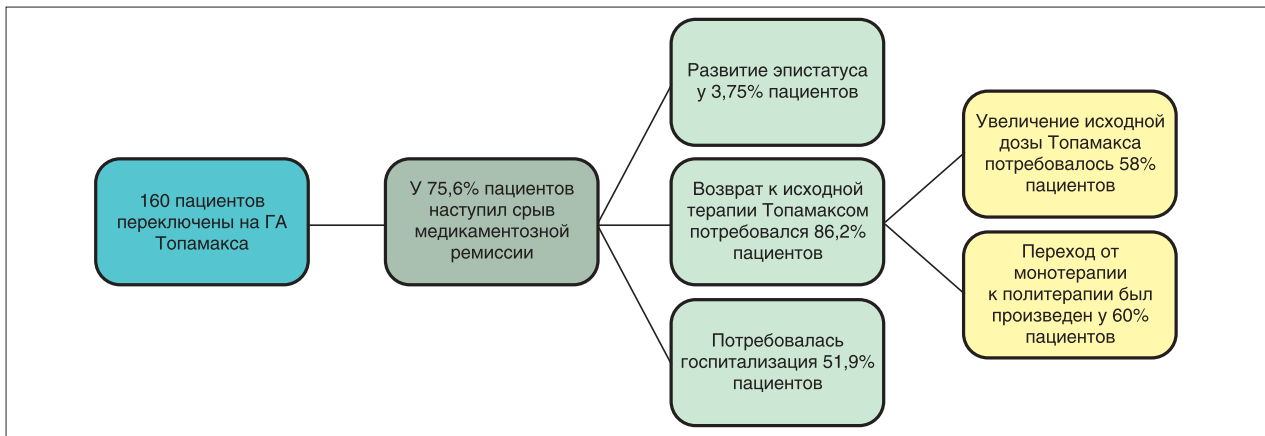
Результаты еще двух исследований [16, 17] показывают, что после перехода на ГА пациенты, получающие антиконвульсанты, значительно чаще возвращаются к исходному брендовому препарату (более 20 % случаев) по сравнению с пациентами, получавшими препараты других групп (1,5—2,9 %) [16]. Это связано с тем, что для пациентов с эпилепсией замена препарата на ГА сопряжена с наиболее неблагоприятными последствиями. Переход на ГА также приводил к достоверному увеличению дозы АЭП, частоты назначения других АЭП и препаратов других классов, частоты обращения пациента за медицинской помощью, длительности пребывания в стационаре.

Согласно данным упоминавшихся выше исследований [13, 17], установлено, что при переводе пациентов с эпилепсией с оригинальных АЭП на ГА:

- необходимость назначения других АЭП увеличивается на 16 %;
- пациенты госпитализируются на 65 % чаще;
- длительность госпитализации возрастает на 42 %.

Обобщая все вышесказанное, можно обозначить следующие основные проблемы, связанные с заменой оригинального препарата на ГА и, в конечном итоге, приводящие к увеличению расходов на медицинское обслуживание больных эпилепсией [18, 19]:

1. Возобновление приступов у пациентов, находящихся в ремиссии, или учащение, повышение тяжести приступов у больных с активной эпилепсией приводит к ухудшению контроля над приступами.
2. Появление побочных эффектов влечет за собой ухудшение переносимости терапии, а также вынужденное назначение дополнительных ЛП и/или смену суточных дозировок.



Количественный анализ последствий смены терапии оригинальным топираматом на ГА [20]

3. Вынужденное изменение режимов антиэпилептической терапии: наращивание суточных дозировок АЭП; переход на политерапию или замена дополнительного препарата приводит к ухудшению эффективности лечения, что, в свою очередь, снижает приверженность пациентов к лечению.

4. Неэффективность АЭП значительно повышает риски травматизации и летального исхода.

5. В результате ухудшения эффективности и/или переносимости лечения увеличивается количество визитов к врачу (обращение пациента за медицинской помощью в амбулаторном звене); возрастает частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре; увеличиваются расходы на проведение дополнительных методов исследования (лабораторные анализы и др.).

6. Срыв ремиссии может вызвать серьезные социально-экономические последствия для каждого конкретного пациента, такие как: утрата работы, водительских прав, психологические проблемы в семье и с близкими людьми.

Все эти факторы, взятые отдельно и в совокупности, приводят к значительным экономическим потерям. Дополнительные расходы могут превосходить первоначальную экономическую выгоду замены оригинального препарата на ГА.

Обзор российского опыта замены оригинальных антиэпилептических препаратов на ГА

Согласно результатам российского исследования, наиболее часто встречаемой (60,4 %) причиной срыва медикаментозной ремиссии у пациентов с эпилепсией явилось переключение с оригинального АЭП на ГА [20]. В результате такой замены потеря ремиссии наступила у 75,6 % пациентов, эпилептический статус развился у 3,75 %, неотложная помощь или госпитализация потребовались 51,9 %.

Для устранения последствий переключения с оригинального топирамата — Топиракса — на его ГА был

предпринят возврат к терапии оригинальным препаратом у 86,2 % больных, при этом произошло увеличение исходных доз препарата в среднем в 1,4 раза у 58 % больных и увеличение количества АЭП (добавление Депакина или Конвулекса, Финлепсина, Кеппры) для постоянного приема у 60 %. При этом исходный уровень контроля над приступами был достигнут только у 32,9 % больных.

Таким образом, по мнению авторов исследования, переключение на ГА оказалось не только бессмысленным и потенциально опасным, но и в конечном итоге привело к удорожанию медикаментозной терапии для большинства пациентов.

Результаты последствий смены АЭП у пациентов, больных эпилепсией (находящихся в медикаментозной ремиссии или имевших удовлетворительный контроль над приступами) [20], схематично представлены на рисунке.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАМЕНЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ТОПИРАМАТ ГЕНЕРИЧЕСКИМИ АНАЛОГАМИ

Целью настоящего исследования явилось определение фармакоэкономической целесообразности смены терапии эпилепсии оригинальным топираматом на ГА на основании имеющихся данных российского опыта.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор материала осуществлялся в доступных электронных медицинских базах данных: PubMed [21], регистрах контролируемых испытаний и систематических обзорах Кокрановской библиотеки [22].

В настоящей работе были проанализированы исследования и результаты клинического опыта антиэпилептической терапии оригинальными препаратами и ГА. Был проведен расчет прямых затрат на лечение пациентов с эпилепсией при замене терапии

оригинальным топираматом на его ГА. В качестве референтного препарата — генерического аналога топирамата был выбран препарат с наиболее низкой ценой — Торелал (100 мг, № 28).

Данные о цене оригинального топирамата, ГА топирамата и других АЭП были взяты с портала по ведению Государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 12.08.11 [23]. Стоимость вызовов скорой помощи и госпитализации оценивалась согласно тарифам программы государственных гарантий на 2011 г. [24].

В работе было принято допущение, что при развитии эпилептического статуса в 100% случаев к пациенту приезжает скорая помощь и в обязательном порядке больной госпитализируется, поскольку развитие эпилептического статуса является ургентным состоянием, угрожающим жизни больного. Согласно данным врачебной практики (ЦКБ РАН, ГКБ № 63), длительность госпитализации больного с эпилепсией составляет в среднем 21 день. В этой связи в работе было принято допущение, что при развитии эпилептического статуса, а также при необходимости госпитализации больного из-за смены терапии, больной проводит в стационаре 21 день.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения средняя дневная доза Топамакса составляет 300 мг [25]. Поэтому при расчете мы сделали допущение, что больные в среднем до смены терапии оригинальным препаратом на ГА получали Топамакс в дозе 300 мг в сутки.

Для адекватной оценки дополнительных затрат, связанных с переходом от монотерапии к политерапии после вынужденного возврата к лечению оригинальным топираматом, был проведен опрос мнения ведущих эпилептологов о частоте назначения топирамата при политерапии эпилепсии. Согласно результатам этого опроса Топамакс назначается в следующих комбинациях:

1. 65 % случаев: топирамат + вальпроевая кислота (Депакин, 1750 мг);

Таблица 1. Данные по стоимости различных АЭП

Наименование препарата	Стоимость упаковки, руб.	Стоимость средней суточной дозы, руб.	Стоимость годовой терапии, руб.
Топамакс (капсулы 50 мг, № 60)	2 182,85	218,30	79 679,50
Торелал (таблетки 100 мг, № 28)	533,88	57,20	20 878,00
Левитирацетам (Кеппра 500 мг, № 60)	2 774,55	231,20	84 388,00
Вальпроевая к-та (Депакин 500 мг, № 30)	551,16	64,30	23 469,50
Карбамазепин (Финлепсин 400 мг, № 50)	221,05	8,84	3 226,60

Таблица 2. Частота, длительность и стоимость госпитализации больных с эпилепсией

Исследуемый показатель	Величина	Источник
Стоимость одного койко-дня в стационаре, руб.	1380,60	[24]
Средняя продолжительность госпитализации больных с эпилепсией, дни	15	[13,17]
Максимальная продолжительность госпитализации при переводе на ГА, дни	21	данные экспертной оценки
Число больных с необходимостью госпитализации при переключении с Топамакса на ГА	63	[20]
Число больных с необходимостью госпитализации при терапии Топамаксом	38	[13,17]

2. 20 % случаев: топирамат + карбамазепин (Финлепсин, 800 мг);

3. 10 % случаев: топирамат + левитирацетам (Кеппра, 2500 мг).

В табл. 1 приведены все данные по стоимости различных АЭП.

В табл. 2 приведены данные по длительности и стоимости госпитализации больных с эпилепсией при использовании различных схем терапии.

Данные из таблиц 1, 2 будут использоваться при проведении фармакоэкономических расчетов.

Фармакоэкономические расчеты произведены с использованием метода анализа влияния на бюджет, который подразумевает оценку всех видов затрат, связанных с внедрением в реальную практику новой лечебной технологии или ЛП с учетом эффективности. Итоговый результат при данном виде фармакоэкономического анализа выражается в виде денежной суммы, которую можно либо сэкономить, либо, наоборот, дополнительно потратить на использование оцениваемой медицинской технологии по сравнению с применяемой медицинской технологией или по сравнению с отсутствием какого-либо медицинского вмешательства [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием эпилептического статуса

Данный вид затрат рассчитывался по формуле:

$$(A \times B + A \times C \times D) / 160,$$

где: А — число пациентов с эпилептическим статусом; В — стоимость вызова скорой помощи; С — средняя продолжительность госпитализации больного с эпилепсией; D — стоимость 1 койко-дня в стационаре.

Таким образом, дополнительные затраты, связанные с развитием эпилептического статуса, составляют 870,42 руб. в расчете на 1 больного.

Затраты, связанные с увеличением частоты и длительности госпитализаций после перевода пациента с оригинального топирамата на его ГА

Данный вид затрат рассчитывался по формуле:

$$(A \times B \times C - D \times E \times C) / 160,$$

где: А — число больных с необходимостью госпитализации при переключении с Топамакса на ГА; В — продолжительность госпитализации при переводе на ГА; С — стоимость 1 койко-дня в стационаре; D — число больных с необходимостью госпитализации при терапии Топамаксом; Е — средняя продолжительность госпитализации больных с эпилепсией.

Таким образом, дополнительные затраты, связанные с увеличением частоты и продолжительности госпитализации больных с эпилепсией при смене терапии с оригинального топирамата на ГА, в расчете на одного больного составили 6520,49 руб.

Затраты, связанные с возвратом к исходной терапии после срыва ремиссии

Данный вид затрат рассчитывался по формуле:

$$(A \times B \times 365 + C \times B \times 365 \times 1,4 + D \times E \times 365 + F \times G + H \times I + J \times K) / 160,$$

где: А — число больных, которым потребовался возврат терапии Топамаксом после срыва ремиссии; В — стоимость средней суточной дозы Топамакса; С — число больных, которым потребовался возврат терапии Топамаксом с увеличением дозы в 1,4 раза после срыва ремиссии; D — число больных в ремиссии без возврата терапии Топамаксом; Е — стоимость средней суточной дозы ГА; F — число больных, которым при переходе к политерапии была добавлена вальпроевая кислота; G — годовая стоимость терапии вальпроевой кислотой; H — число больных, которым при переходе к политерапии был добавлен карбамазепин; I — годовая стоимость терапии карбамазепином; J — число больных, которым при переходе к политерапии был добавлен левитирацетам; K — годовая стоимость терапии левитирацетамом.

Таким образом, затраты, связанные с возвратом к исходной терапии, составляют 1081,27 руб. в расчете на одного пациента.

Общие затраты, которые сопровождают замену терапии Топамаксом на его генерические аналоги

В табл. 3 приведены общие затраты, связанные с последствиями замены терапии Топамаксом на ГА.

Результаты проведенных расчетов показали, что помимо развития клинических осложнений смена терапии оригинальным топираматом на ГА влечет за

Таблица 3. Суммарные затраты при смене терапии топамаксом на ГА, руб.

Виды затрат	Сумма, руб.
Затраты на оказание медицинской помощи в связи с развитием эпилептического статуса	870,42
Затраты, связанные с увеличением частоты и длительности госпитализаций после перевода пациента с Топамакса на его ГА	6520,49
Затраты, связанные с возвратом к исходной терапии Топамаксом после срыва ремиссии	1081,27
Итого на одного пациента	8472,18

собой дополнительные затраты в размере 8472,18 рублей на одного пациента.

Таким образом, переключение с Топамакса на ГА фармакоэкономически не целесообразно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стабильный контроль над приступами — залог успешного лечения эпилепсии. Согласно многолетнему клиническому опыту терапии эпилепсии очень важно при достижении длительной ремиссии избегать провоцирования приступов. Появление хотя бы одного приступа влечет за собой значимые последствия для каждого пациента и для системы здравоохранения в целом: повышенный риск травматизма, развитие ургентных, угрожающих жизни состояний, неотложные госпитализации, дополнительные назначения ЛП.

Согласно данным российского клинического опыта замена оригинального АЭП на ГА является наиболее частой причиной срыва ремиссии. При этом приходится предпринимать комплекс мероприятий для устранения последствий срыва ремиссии, таких как неотложная госпитализация, возврат к исходной терапии, переход от монотерапии к политерапии и т. д. Предпринимаемые мероприятия сопровождаются дополнительным расходом ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Необходимо отметить, что далеко не всегда даже после всех затраченных усилий удается достичь у пациента исходного контроля над приступами. При этом потенциально опасная для больного эпилепсией и зачастую клинически неэффективная смена оригинального АЭП на ГА вместо ожидаемой экономии материальных ресурсов влечет за собой увеличение затрат в системе здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е. И., Белоусов Ю. Б., Гехт А. Б. и соавт. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб.: Речь. 2000; 201 с.
2. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2010; 720 с.
3. 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; V. 71 (7): 525—530.
4. Gidal B. E. Bioequivalence of antiepileptic drugs: how close is close enough? Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2009; V. 9: 333—337.

5. Liow K., Barkley G. L., Pollard J. R., Harden C. L., Bazil C. W.; American Academy of Neurology. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology*. 2007; V. 68 (16): 1249—1250.
6. 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; V. 47 (Suppl. 5): 16—20.
7. Bazil C. W. Epilepsy: Generic substitution: are antiepileptic drugs different? *Nature Reviews Neurology*. 2009; V. 5: 587—588.
8. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. М., МЗ РФ, 2001; 24 с.
9. Crawford P., Hall W. W., Chappell B., Collings J., Steward A. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? *Seizure*. 1996; V. 5: 1—5.
10. Kramer G., Biraben A., Carreno M., Guekht A., Haan G., Jedrzejczak, Josephs D., Rijckevorsel K., Zaccara G. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior*. 2007; V. 11: 46—52.
11. Kramer G., Steinhoff B. J., Feucht M., Pfafflin M., May T. W. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia*. 2007; V. 48 (3): 609—611.
12. Wilner A. N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav.* 2004; V. 5 (6): 995—998.
13. Haskins L. S., Tomaszewski K. J., Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005; V. 7. P. 98—105.
14. Duh M. S., Paradis P. E., Latremouille-Viau D., Greenberg P. E., Lee S. P., Durkin M. B., Wan G. J., Rupnow M. F., LeLorier J. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*. 2009; V. 72 (24): 2122—2129.
15. Paradis P. E., Latremouille-Viau D., Moore Y., Mishagina N., Lefebvre M. H., Lefebvre P., Gaudig M., Duh M. S. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. *Curr Med. Res. Opin.* 2009; V. 25 (7): 1793—1805.
16. Andermann F., Sheng Duh M., Gosselin A., Paradis P. E. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia*. 2007; V. 48 (3): 464—469.
17. LeLorier J., Duh M. S., Paradis P. E., Lefebvre P., Weiner J., Manjunath R., Sheehy O. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008; V. 70 (22 Pt. 2): 2179—2186.
18. González de Dios J., Ochoa-Sangrador C., Sempere A. P. [Generic drugs in the treatment of epilepsy]. *Rev Neurol*. 2005; V. 41 (11): 676—683.
19. Sander J. W., Ryvlin P., Stefan H., Booth D. R., Bauer J. Generic substitution of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010; V. 10 (12): 1887—1898.
20. Рудакова И. Г., Котов А. С., Белова Ю. А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2011; 3: 38—43.
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
22. <http://www.thecochranelibrary.com>.
23. <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/regulation/1>.
24. Постановление Правительства Российской Федерации от 4.10.10 № 782. Программа государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2011 год.
25. http://www.whoce.no/atc_ddd_index/?code=N03AX11.
26. <http://www.rspor.ru/mods/congress/15ispor/03.ppt> Куликов А. Ю. Опыт использования анализа влияния на бюджет в условиях российского здравоохранения.

Сведения об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович

кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Петрухин Андрей Сергеевич

главный внештатный детский невролог Минздравсоцразвития РФ, консультант Медицинского центра Управления делами Президента РФ, г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Воронкова Кира Владимировна

кафедра неврологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, член Европейской академии эпилепсии, вице-президент Объединения врачей-эпилептологов и пациентов, ЦКБ РАН г. Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Пылаева Ольга Анатольевна

врач-невролог Института детской неврологии и эпилепсии имени Святителя Луки, г. Москва

Адрес для переписки:

105066, г. Москва, ул. Новая Басманная, д. 26, ГКБ № 6

Телефон: +7 (499) 261-25-90

E-mail: sergei_kensarin@hotmail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Clinical and Economic Evaluation of Generic Substitution of Topiramate in the Anti-Epileptic Therapy

S. K. Zyryanov, A. S. Petrukhin, K. V. Voronkova, O. A. Pylaeva

We performed clinical and economic analysis to assess the expediency of generic substitution of topiramate in the epilepsy treatment. We evaluated the results of the clinical experience of the substitution and calculated additional costs due to remission failure cases caused by replacement of topiramate with generics. The sources of additional costs upon generic substitution of topiramate were development of status epilepticus, an increase in frequency and duration of hospitalization, enforced return to the initial treatment with topiramate with increase in dosage or change from monotherapy to polytherapy. Additional costs associated with generic substitution of topiramate amounted to 8472,18 rubles per patient.

KEYWORDS: epilepsy, antiepileptic therapy, generic drugs, pharmacoeconomic analysis, additional costs.