



ТОПАМАКС®
мікрогранули топірамату



ТОП довіри МАКСимум життя*

- ✓ Діє на всі відомі механізми епілептогенезу^{1,2}
- ✓ Передбачуваний профіль безпеки²
- ✓ Зручна лікарська форма (капсули) дає можливість застосування дітям і пацієнтам літнього віку³



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТОПАМАКС® (ТОРАМАХ®)

Склад: діюча речовина: topiramate; 1 капсула містить топірамату 25 мг або 50 мг;
Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X11.

Показання. Як монотерапія для лікування дорослих та дітей віком від 6 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів та первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів. Як додаткова терапія для лікування дорослих та дітей віком від 2 років з парціальними нападами з або без вторинно генералізованих нападів або первинно генералізованих тоніко-клонічних нападів та лікування нападів, асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто.

Для профілактики нападів мігрені у дорослих, після ретельної оцінки можливостей альтернативного лікування. Топірамат не рекомендований для лікування гострих станів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Профілактика мігрені у вагітних та жінок репродуктивного віку, якщо тільки вони не застосовують високоефективні методи контрацепції.

Спосіб застосування та дози. Див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. Монотерапія епілепсії. Застосовувати дітям віком від 6 років. Додаткова терапія (парціальні напади з або без вторинної генералізації, первинні генералізовані тоніко-клонічні напади чи напади, асоційовані з синдромом Леннокса-Гасто). Застосовувати дітям віком від 2 років. Мігрень. Топамакс® не рекомендується для лікування або профілактики мігрені у дітей через недостатність даних щодо безпеки та ефективності.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями з частотою появи > 5 % та більшою частотою, ніж у групі плацебо, у ході досліджень із застосуванням топірамату були: анорексія, зниження апетиту, брадифренія, депресія, порушення експресивного мовлення, безсоння, порушення координації рухів, порушення концентрації уваги, запаморочення, дизартрія, спотворення смаку, гіпестезія, летаргія, порушення пам'яті, ністагм, парестезія, сонливість, тремор, диплопія, розмитість зору, діарея, нудота, втома, роздратованість та зменшення маси тіла. Стосовно повного профілю безпеки див. повну інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/4144/01/02 та № UA/4144/01/03 від 11.01.2016 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 11.01.2016 року зі змінами від 08.12.2017 року.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

04070, м. Київ, вул. Спаська, 30;

Тел. (044) 490 64 64, факс (044) 490 64 65.

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

И.А. Марценковский, д. мед. н., профессор, Украинский научно-исследовательский институт социальной и судебной психиатрии и наркологии МЗ Украины, г. Киев

К вопросу о балансе эффективности и безопасности при выборе топирамата в качестве основного или дополнительного средства терапии эпилепсии

Топирамат (оригинальное название – Топамакс) – антиэпилептический препарат (АЭП) нестандартной химической структуры и широкого спектра действия, введенный в клиническую практику в середине 1990-х годов [1]. На сегодняшний день имеется убедительная доказательная база его эффективности в качестве монотерапии или дополнительной терапии взрослых и детей старше 2 лет с генерализованными тонико-клоническими припадками, парциальными припадками с или без вторичной генерализации, а также припадками при синдроме Леннокса-Гасто. Все соответствующие показания зарегистрированы в Украине. Кроме того, топирамат рекомендован как препарат для профилактики приступов мигрени у взрослых, что также отражено в официальной инструкции по применению.

По механизмам противосудорожного действия топирамат отличается от таких классических АЭП, как фенитоин и карбамазепин. Обладая свойствами блокатора нейрональных натриевых каналов и проявляя, подобно многим другим АЭП, мембраностабилизирующую активность, топирамат, кроме того, взаимодействует с рецепторами GABA-A (гамма-аминомасляной кислоты) и рецепторами глутамата каинат/AMPA (рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) [2]. Считается, что сложный рецепторный профиль определяет широкий спектр эффективности топирамата в отношении разного типа припадков, хотя клиническое значение некоторых механизмов действия еще не до конца раскрыто.

Топирамат характеризуется привлекательной с точки зрения безопасности фармакокинетикой: выводится большей частью в неизменном виде, без образования фармакологических активных метаболитов; практически не влияет на активность печеночных ферментов в терапевтическом диапазоне доз. Отсюда минимальные взаимодействия с другими АЭП. Высокая пероральная биодоступность лекарственного средства определяет возможность его применения независимо от приемов пищи [2].

В педиатрической практике применение топирамата сопровождается дискуссией о взаимозаменяемости оригинального препарата Топамакс с генериками.

Небольшие различия между терапевтическими и токсичными дозами обуславливают необходимость очень осторожной титрации и тщательного мониторинга побочных эффектов АЭП. Как показывает мировая практика, отраженная в постмаркетинговых проспективных реестрах и результатах обсервационных исследований, данных о биоэквивалентности недостаточно, чтобы отождествлять генерики с оригинальными АЭП, с которыми проводились все регистрационные контролируемые исследования [3, 4]. Необоснованным также является перенос данных, полученных в ходе исследований с участием взрослых пациентов, на детей. Для безопасного и эффективного применения АЭП у детей разного возраста необходимо учитывать высокую вариабельность индивидуальных показателей фармакокинетики и фармакодинамики, проводить медленную титрацию дозы лекарственного средства до достижения минимальной эффективной с приемлемым уровнем побочных эффектов. Дозы, рекомендованные для одного препарата, не следует автоматически переносить на его генерик в случае замены.

Обеспокоенность также вызывает доступность на рынке сразу нескольких генериков, что создает «соблазн» использовать тот препарат, который в настоящий момент доступнее по цене. Так пациент может менять препарат многократно в течение года. Переключение с одного аналога лекарственного средства на другой происходит в лучшем случае путем консультации с лечащим врачом, без повторной титрации дозы, без учета периода времени, необходимого для восстановления стабильной терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови. В эти периоды нестабильности пациент находится в зоне риска возврата или учащения припадков. На сегодняшний день нет научной базы, которая обосновывала бы безопасность перехода с одного генерика АЭП на другой без ущерба для эффективности [5].

Генерики топирамата получили распространение в европейских странах с 2009 года, а на североамериканском континенте – с 2006-го. За прошедшее время накопилось достаточно данных, чтобы констатировать, что оригинальная и генерическая молекулы топирамата различаются по клинической эффективности и безопасности. Более того, переводение с оригинального на генерические топираматы повышает частоту побочных эффектов и госпитализаций, а преследуемая экономическая выгода может неожиданно обернуться ущербом.

В когортном исследовании в области Квебек (Канада) с использованием базы данных медицинского страхования за период 2006-2007 годов [5] изучали клинические и экономические последствия замещения оригинального топирамата генерическим. В общей сложности были проанализированы

данные 948 пациентов, 1105 пациенто-лет терапии брендовым топираматом, 233 пациенто-года после перехода на первый генерик и 92 пациенто-года терапии несколькими последовательно применяемыми генериками. 23% пациентов, которых переводили на генерический топирамат, принимали в результате как минимум два генерика. По сравнению с опытом терапии оригинальным топираматом, применение генериков ассоциировалось с более частым использованием других рецептурных препаратов (отношение частоты случаев, ОЧС 1,27; 95% доверительный интервал, ДИ 1,24-1,31), учащением госпитализаций (0,48 против 0,83 визита за 1 пациенто-год; ОЧС 1,65; 95% ДИ 1,28-2,13), а также увеличением времени, проведенного пациентами в стационаре (2,6 против 3,9 дня за пациенто-год; ОЧС 1,43; 95% ДИ 1,27-1,60). Риск травм головы или переломов после перехода на второй генерик по сравнению с периодом лечения оригинальным препаратом возрастал почти в 3 раза (относительный риск 2,84; 95% ДИ 1,24-6,48). Общие ежегодные затраты на лечение одного пациента увеличились в среднем на 1716 канадских долларов (отношение расходов 1,21; $p=0,042$).

В еще одном исследовании [6] канадский опыт применения генериков топирамата методами математического моделирования экстраполировали на европейские страны (в которых на тот момент ожидалось появление генериков) с учетом различий в системах здравоохранения. Применение генериков в Канаде у 1164 пациентов за 2,6 года наблюдения ассоциировалось с достоверным повышением частоты назначений других препаратов (других АЭП $+0,65$ на 1 пациенто-год; не АЭП $+12,28$ на 1 пациенто-год; $p<0,001$), учащением госпитализаций и увеличением их длительности. Без учета стоимости топирамата расходы на лечение одного пациента увеличились в среднем на 1060 долларов ($p=0,005$).

Согласно результатам моделирования применения генериков топирамата в четырех европейских странах (Франции, Германии, Италии и Великобритании) исследователи спрогнозировали подобный рост расходов на лечение пациентов с эпилепсией. За исключением стоимости самого топирамата, различия расходов на одного пациента составили 706-815 евро за год с учетом поправок на специфику систем здравоохранения (все сравнения достоверны; $p<0,001$). Общий прогнозируемый прирост расходов – от 3,5 до 24,4% через год после внедрения генериков.

АЭП широкого спектра действия, к которым относится топирамат, имеют множественные механизмы действия, которые объясняют высокую эффективность при припадках различных типов, но в то же время могут обуславливать нежелательные изменения эмоций и поведения. При неправильной титрации ожидаемого противоэпилептического эффекта топирамата можно не достичь из-за появления неприемлемых побочных эффектов. Самыми распространенными среди таких побочных эффектов являются замедление психомоторных реакций, утомляемость, нарушения вербальной памяти, речи, внимания, расстройства поведения и настроения. Эти когнитивные и эмоциональные нарушения, как правило, зависят от дозы и являются полностью обратимыми [7]. Прием топирамата может сопровождаться нарушением аппетита и снижением массы тела. Потеря веса обычно появляется в первые 3 мес приема и достигает своего пика через 1-1,5 года [8]. Последний эффект многими пациентами рассматривается как положительный. Стоит напомнить, что в некоторых странах комбинация фентермина с топираматом уже получила регистрацию как средство для лечения ожирения.

Одним из возможных, но часто недооцениваемых побочных эффектов топирамата является депрессивное расстройство. Частота депрессивных симптомов демонстрирует четкую зависимость от дозы; их испытывает каждый пятый пациент в результате слишком быстрой титрации. Marco Mula и соавт. [9] изучали, как темп титрации топирамата влияет на частоту появления депрессии с учетом других известных факторов риска – перенесенных в прошлом эпизодов депрессивного расстройства, фебрильных судорог и склероза гиппокампа.



И.А. Марценковский

В исследование включили 423 пациента (51,8% женщин; средний возраст – $35,5 \pm 11,8$ года) с длительностью эпилепсии в среднем $22,2 \pm 11,5$ года. У 44 пациентов (10,4%) за время терапии топираматом были зафиксированы периоды времени, когда выполнялись диагностические критерии депрессивного эпизода (большого депрессивного расстройства). На момент начала приема топирамата 27% пациентов получали монотерапию, 48,7% принимали два АЭП, 24,3% – три и более АЭП. В большинстве случаев (70%) топирамат добавляли к предыдущей терапии, а у 30% пациентов замещали им предыдущую схему лечения, преимущественно при недостаточной эффективности политерапии. Стандартный режим титрации дозы топирамата предполагал стартовую дозу 25 мг/сут с повышением на 25 мг каждые 1-2 нед. Такое медленное наращивание дозы применяли у 73,8% пациентов. У остальных пациентов стартовая доза составляла 50 мг с шагом титрации также 50 мг. Быстрая титрация привела к пятикратному увеличению риска развития депрессии у пациентов без учета дополнительных факторов риска. При наличии в анамнезе фебрильных судорог риск развития депрессии увеличился в 12,7 раза; при наличии перенесенных эпизодов депрессии в прошлом – в 23,3 раза, у пациентов с гиппокампальным склерозом – в 7,6 раза.

Таким образом, ускоренная титрация дозы топирамата при лечении эпилепсии приводит к достоверному повышению вероятности развития депрессивного расстройства. При наличии в анамнезе перенесенных депрессивных эпизодов или фебрильных судорог противопоказано начинать лечение топираматом с 50 мг/сут и увеличивать дозу на 50 мг.

Вместе с тем, по данным многоцентровых исследований, при рекомендованном темпе титрации побочные эффекты топирамата в значительной степени сглаживаются и не приводят к преждевременному отказу от лечения [10, 11]. Начиная терапию с 25 мг/сут и повышая дозу на 25 мг за неделю, можно достигать средней терапевтической дозы 300 мг, сохраняя приемлемый уровень побочных эффектов. Самыми частыми побочными эффектами при терапии топираматом были головокружение (10%), сонливость (3,3%), анорексия (2,3%) и потеря 1-2 кг массы тела (2,3%), но они не приводили к отмене препарата [11].

При применении топирамата в педиатрической практике следует придерживаться рекомендованного режима дозирования с пересчетом на массу тела. Также рекомендуется применять формы выпуска препарата, которые позволяют как можно точнее подобрать необходимую минимальную клинически эффективную дозу.

Литература

1. Lyseng-Williamson K.A., Yang L.P. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs*, 2007; 67 (15): 2231-56.
2. Shank R.P., Gardocki J.F., Streeter A.J., et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: Pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*, 2000; 41 (Suppl. 1): S3-S9.
3. Besag F.M. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? *Drug Safety*, 2000; 23: 173-182.
4. Borgherini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin. Ther.* 2003; 25: 1578-1592.
5. Duh M.S., et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*, 2009; 72: 2122-2129.
6. Paradisa P.E., Latremouille-Viau D., et al. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. *Current medical research and opinion*, 2009; 25 (7): 1793-1805.
7. Coppola G., Verrotti A., Resicato G., et al. Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects. *Epilepsy Behav.* 2008; 12 (2): 253-256.
8. Verrotti A., Scaparrotta A., Agostinelli S., Di Pillo S., Chiarelli F., Grosso S. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res.* 2011 Aug; 95 (3): 189-199.
9. Mula M., Hesdorffer D.C., Trimble M., Sander J.W. The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50 (5): 1072-1076.
10. Kaneko S., Inoue Y., Sasagawa M., Kato M. Titration comparative study of TOPINA Tablets in patients with localization related epilepsy: double-blind comparative study by rapid and slow titration methods. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2012; Apr. 32 (2): 73-83.
11. Korean Topiramate Study Group. Low dose and slow titration of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial epilepsies: a multicentre open clinical trial. *Seizure*, 2002; 11: 255-260.