

ВАРТІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ МІГРЕНІ ПРЕПАРАТАМИ ТОПІРАМАТУ

Ярина Гриньків

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Вступ

Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, мігрень є одним із 20 захворювань, які найбільше обмежують життєдіяльність людини [1].

Природа головного болю мігрені, що викликає недієздатність спричиняє часті відвідування сімейних лікарів, лікарів неврологів, відділень невідкладної допомоги, що створює значний тягар для здоров'я та економіки. Головні болі входять до п'ятірки головних причин відвідування відділення невідкладної допомоги та до 20 причин амбулаторного відвідування лікарів. Поширеність мігрені становить приблизно 16%; частіше зустрічається у жінок, з піковим співвідношенням поширеності за статтю 3:1. Приблизно 38% людей, які мають епізодичну мігрень, отримали б користь від профілактичного лікування, але лише від 3% до 13% отримують його [2].

Лікарські засоби (ЛЗ) першої лінії вибору для превентивної терапії мігрені, які визнані ефективними на основі клінічних даних, включають вальпроєву кислоту та її солі, топірамаат, метопролол, пропранолол і тимолол [2].

Цілі (завдання) наукового дослідження.

Проаналізувати:

- інформацію в інструкціях лікарських засобів топірамаату, які представлені на фармацевтичному ринку України щодо можливості превентивного лікування мігрені;
- які лікарські форми, дозування топірамаату та яких виробників є на фармацевтичному ринку України;
- який лікарський засіб (дозування, лікарська форма, виробник) економічно найбільш вигідний для застосування пацієнтами для профілактики мігрені;
- вартість профілактичної терапії мігрені топірамаатом відповідно до рекомендацій, які затверджені в інструкціях для медичного застосування (розрахунок на 1 місяць).

Матеріали та методи

Дані інформаційно-довідкової та наукової літератури, інформаційного фонду «Державний реєстр лікарських засобів України» (ДРЛЗУ), інформаційно-пошукового сайту tabletki.ua. Методи дослідження – вебметричний, порівняльний аналізи, систематизація даних, фармакоеконічний аналіз (мінімізація витрат).

Результати дослідження

Згідно з рекомендаціями Американської академії неврології, топірамаат є ефективним засобом для профілактики мігрені (рівень доказів А), значно

зменшуючи частоту та тяжкість нападів мігрені. Рекомендований діапазон доз становить 25-50 мг. Пацієнти зі сприятливою відповіддю на превентивну терапію топірамаатом протягом 4-8 тижнів повинні продовжувати лікування принаймні шість місяців для досягнення максимального ефекту. Деяким пацієнтам може знадобитися підвищення дози до 200 мг [3].

Топірамаат є протисудомним препаратом, який був схвалений FDA (Food and Drug Administration - Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)) у 1996 році для монотерапії епілепсії, додаткової терапії епілепсії та мігрені, а у 2012 році для профілактики мігрені [3].

Даних про механізм лікувального впливу топірамаату у пацієнтів з мігренню сьогодні недостатньо, проте передбачається, що протиепілептичні засоби, включаючи топірамаат, мають властивості нейромодуляторів та нейростабілізаторів, чим і пояснюється їхній протимігренозний ефект. За даними досліджень механізму дії, лікувальні ефекти топірамаату при цефалгіях можуть бути пов'язані з: підвищенням ГАМК-ергічної нейротрансмісії; блокадою натрієвих та кальцієвих каналів; пригніченням ефектів глутамату; слабким інгібуючим впливом на активність карбоангідази [4].

Згідно з Кокранівським оглядом, який включає 17 досліджень, топірамаат зменшує частоту головних болів і вдвічі частіше знижує частоту головного болю на 50% або більше порівняно з плацебо. У клінічних дослідженнях топірамаат був таким ж ефективним, як амітриптилін і пропранолол. В одному дослідженні не було виявлено суттєвої різниці в зниженні середньомісячної кількості епізодів мігрені порівняно з початковим рівнем між топірамаатом і амітриптиліном. На основі об'єднаних даних двох досліджень, у яких порівнювали топірамаат і пропранолол, не було суттєвої різниці в частоті головного болю [2].

Відповідно до Настанови на засадах доказової медицини, створеної DUODECIM Medical Publications, Ltd та затвердженої МОЗ України, топірамаат призначають для профілактики мігрені дуже обережно, починаючи з 15–25 мг один раз на день зі збільшенням дози до 50 мг двічі на день (рівень доказів А) [5].

Відповідно до наказу МОЗ України від 16.06.2023 № 1102 «Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів...» топірамаат включено в розділ «неврологія» - лікарський засіб для профілактики мігрені.

Проаналізувавши дані, представлені в ДРЛЗУ, встановлено, що станом на жовтень 2023 року на фармацевтичному ринку України зареєстровано 14 торгових назв топірамаату, враховуючи лікарську форму, дозування, виробника.

Надалі проаналізовано наявність ЛЗ топірамаату в аптеках м. Львова за допомогою інформаційно-довідкового сайту tabletki.ua. Отриману інформацію представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Дані інформаційно-пошукового сайту tabletki.ua про ЛЗ топірамаду.

Торгова назва	Доза топірамаду	Фасування	Вартість 1 упаковки, грн		Вартість 1 дози, грн	
			Мінімальна-Максимальна	Середня	Мінімальна-Максимальна	Середня
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою (генеричні ЛЗ)						
Епімат	50 мг	№100 (10x10)	-	-	-	-
Епімат	100 мг	№100 (10x10)	-	-	-	-
Топіле-псин 25	25 мг	№30 (10x3)	-	-	-	-
Топіле-псин 50	50 мг	№30 (10x3)	-	-	-	-
Топіле-псин 100	100 мг	№30 (10x3)	352,70	352,70	11,76	11,76
Топіра-мін	25 мг	№60	455,31 - 524,16	489,74	7,58 - 8,74	8,16
Топіра-мін	100 мг	№ 100	-	-	-	-
Топіра-мін	200 мг	№ 100	-	-	-	-
Топіро-макс 25	25 мг	№30 (10x3)	246,13 - 322,67	284,40	8,20 - 10,76	9,48
Топіро-макс 100	100 мг	№30 (10x3)	441,15 - 555,90	498,35	14,70 - 18,53	16,61
Капсули (оригінальний ЛЗ)						
Топі-макс®	25 мг	№ 28	396,00 - 568,99	482,50	14,14 - 20,32	17,23
Топі-макс®	50 мг	№ 28	607,43 - 722,30	664,86	21,69 - 25,79	23,74

Встановлено, що на сайті tabletki.ua немає інформації про наявність ЛЗ Епімат в дозуванні 50 та 100 мг, виробництва Торрент Фармасьютикалс Лтд. (Індія) ні у м. Львові, ні загалом в Україні.

ЛЗ Топілепсин, виробництва ТзОВ "ФК "Здоров'я"/ТзОВ "ФАРМЕКС ГРУП" (Україна) наявний лише у дозуванні по 100 мг в одній аптеці у м. Львові, проте в інших містах України більше аптек мають даний ЛЗ у своєму асортименті. Інформація про наявність Топілепсину по 25 та 50 мг відсутня на вказаному сайті.

ЛЗ Топірамін по 25 мг, виробництва Фармасайнс Інк., (Канада) наявний у 133 аптеках м. Львова, але у дозуваннях по 100 та 200 мг немає.

ЛЗ Топіромакс (виробник ТОВ "Фарма Старт" (Україна)) по 25 мг мають у своєму асортименті 192 аптеки, а у дозуванні по 100 мг - 172 аптеки м. Львова. Оригінальний ЛЗ Топімакс у формі капсул, виробництва Янссен-Сілаг С.п.А./Янссен Орто ЛЛС (Італія/США) у дозуванні 25 мг наявний у 16 аптеках, а у дозуванні по 50 мг у 9 аптеках м. Львова.

Очевидно, що оригінальний ЛЗ топірамаду у дозі 25 мг - Топімакс вартує в аптеках дорожче, ніж генеричні аналоги. Порівняльний аналіз вартості генеричних ЛЗ показує, що вартість 1 таблетки імпортного ЛЗ вартує у 1,16 рази дешевше, ніж вітчизняного. Дешевше в аптеках вартує Топірамін - 8,16 грн середня вартість 1 таблетки (ціна коливається від 7,58 до 8,74 грн.); найвища середня вартість 1 капсули Топімаксу - 17,23 грн (від 14,14 до 20,32 грн). Проте, дорожчою є середня вартість 1 упаковки Топіраміну, оскільки фасування - 60 таблеток, вкритих оболонкою у флаконі, а ЛЗ

Топіромакс - по 10 таблеток у блістері по 3 блістери у картонній пачці (30 таблеток...) та Топімакс по 28 капсул у флаконі коштують дешевше за 1 упаковку.

ЛЗ топірамаду по 50 мг є лише оригінальний Топімакс, середня вартість 1 капсули - 23,74 грн (ціна коливається від 21,69 до 25,79 грн).

В аптеках м. Львова є 2 торгові назви ЛЗ топірамаду у дозуванні по 100 мг: Топілепсин, середня вартість 1 таблетки - 11,76 грн та Топіромакс, середня вартість 1 таблетки - 16,61 грн (ціна коливається від 14,70 до 18,53 грн). Обидві торгові назви відпускаються у фасуванні по 10 таблеток у блістері по 3 блістери у картонній пачці.

Для аналізу вартості превентивної терапії тривалістю 1 місяць, враховуючи інформацію з офіційно затверджених інструкцій для медичного застосування топірамаду, обрано дозування ЛЗ по 25 та 50 мг. Таблетки, вкриті оболонкою по 100 мг поділу не підлягаю, тому для застосування двічі на день не можуть бути використані.

Отже, якщо пацієнт приймає топірамаду у дозі 50 мг двічі на день, середню вартість 1 місяця (30 днів) превентивної терапії розраховано за формулами, що представлено у таблиці 2.

Встановлено вартість одного місяця профілактичної терапії топірамадом становить:

- Топімакс, 50 мг – 1 424,40 грн;
- Топімакс, 25 мг – 2 067,60 грн;
- Топірамін, 25 мг – 979,20 грн;
- Топіромакс 25 – 1 137,60 грн;

Отже, найдешевше пацієнтам проведення превентивної терапії буде коштувати імпортним генеричним ЛЗ

Топірамін – 60 таблеток, вкритих оболонкою у флаконі по 25 мг, а найдорожче оригінальним ЛЗ у формі капсул Топамакс по 25 мг (у 2,1 рази порівняно з Топіраміном). Законом «Про Державний бюджет» з 01 січня встановлена мінімальна зарплата на 2023 рік — 6700

гривень/місяць [6]. Якщо пацієнт застосовує для превентивної терапії мігрені Топірамін 25 мг, то це буде 14,61% його мінімальної заробітної плати, а якщо Топамакс 25 мг – 30,85%.

Таблиця 2. Формули для розрахунку вартості превентивної терапії топірамом у різних дозуваннях.

50 мг топіраматы у лікарській формі	25 мг топіраматы у лікарській формі
$Pt(1)=x*30*2$, де	$Pt(2)=x*2*30*2$, де
x – середня вартість 1 дози (50 мг) топіраматы конкретного ЛЗ	x – середня вартість 1 дози (25 мг) топіраматы конкретного ЛЗ
30 – кількість днів у місяці	2 – кількість доз на 1 прийом
2 – кількість прийомів на добу.	30 – кількість днів у місяці
	2 – кількість прийомів на добу.

Висновки:

1. В інструкціях до всіх зареєстрованих в Україні ЛЗ топіраматы вказано, що препарат застосовується у дорослих осіб для превентивної терапії мігрені.
2. На фармацевтичному ринку України топірамає є у формі капсул (оригінальний імпортований ЛЗ) та таблеток, вкритих плівковою оболонкою (генеричні ЛЗ) вітчизняного та імпортованого виробництва.
3. Встановлено, що на фармацевтичному ринку, зокрема в аптеках м. Львова:
 - З поміж лікарських засобів топіраматы у дозуванні по 25 мг найменше вартує 1 таблетка, вкрита оболонкою Топірамін, виробництва Канади; найдорожче – капсула Топамакс, виробництва Італія/США.
 - топірамає по 50 мг є лише у формі капсул - Топамакс, середня вартість - 23,74 грн.
4. Вартість одного місяця (30 днів) превентивної терапії відповідно до рекомендацій з офіційно затверджених інструкцій для медичного застосування ЛЗ топіраматы (50 мг двічі на добу) становить – від 979,20 грн (Топірамін по 25 мг) до 2 067,60 грн (Топамакс по 25 мг).

Cost of migraine prevention with topiramate medicines Yarina Hrynkiv

Introduction. According to the World Health Organization, migraine is one of the 20 diseases that limit a person's life the most. The first-line medicines of choice for the preventive therapy of migraine, which are recognized as effective based on clinical data, include valproic acid and its salts, topiramate, metoprolol, propranolol, and timolol. **Materials and methods.** Data from information and reference and scientific literature, information fund "State Register of Medicinal Products of Ukraine" (SRMPU), information and search site tabletki.ua. Research methods - webometric, comparative analyses, data systematization, pharmacoeconomic analysis (cost minimization). **Research results.** According to the guidelines of the American Academy of Neurology, topiramate is an effective treatment for migraine prevention (level of evidence A), significantly reducing the frequency and severity of migraine attacks. The recommended dose range is 25-50 mg. After analyzing the

data presented in the SRMPU, it was established that as of October 2023, 14 trade names of topiramate were registered on the pharmaceutical market of Ukraine, taking into account the medicinal form, dosage, and manufacturer. The original topiramate in a dose of 25 mg - Topamax costs more in pharmacies than generic analogues. A comparative analysis of the cost of generic medicines shows that the cost of 1 tablet of imported medicine is 1.16 times cheaper than domestic medicines. Topiramine is cheaper in pharmacies - UAH 8.16, the average cost of 1 tablet (the price ranges from UAH 7.58 to UAH 8.74); the highest average cost of 1 capsule Topamax is UAH 17.23 (from UAH 14.14 to UAH 20.32). However, the average cost of 1 package of Topiramine is more expensive, since the packaging - 60 tablets covered with a shell in a bottle, and the drug Topiromax - 10 tablets in a blister, 3 blisters in a cardboard pack (30 tablets ...) and Topamax - 28 capsules in a bottle are cheaper for 1 package. There is only the original Topamax for 50 mg of topiramate, the average cost of 1 capsule is UAH 23.74 (the price varies from UAH 21.69 to UAH 25.79). To analyze the cost of preventive therapy lasting 1 month, taking into account the information from the officially approved instructions for the medical use of topiramate, dosages of 25 and 50 mg of selected medicines. Film-coated tablets of 100 mg are not divisible, so they cannot be used twice a day. It's established the cost of the one month of preventive therapy with topiramate: - Topamax, 50 mg – UAH 1,424.40; - Topamax, 25 mg – UAH 2,067.60; - Topiramine, 25 mg – UAH 979.20; - Topiromax 25 – UAH 1,137.60. Therefore, the cheapest for patients to carry out preventive therapy will be the imported generic medicine Topiramine - 60 coated tablets in a bottle of 25 mg, and the most expensive for the original drug in the form of Topamax capsules of 25 mg (2.1 times compared to Topiramine). **Conclusions:** 1. In the instructions for all topiramate medicines registered in Ukraine, it is indicated that it is used in adults for the preventive therapy of migraine. 2. On the pharmaceutical market of Ukraine, topiramate is available in the form of capsules (original imported medicine) and film-coated tablets (generic medicines) of domestic and imported production. 3. It has been established that on the pharmaceutical market, in particular in pharmacies of the

city of Lviv: - Among topiramate medicines in a dosage of 25 mg, the least expensive is 1 tablet coated with Topiramamin, produced in Canada; the most expensive is the Topamax capsule, produced in Italy/USA. - topiramate 50 mg is available only in the form of capsules - Topamax, average cost - UAH 23.74. 4. The cost of one month (30 days) of preventive therapy in accordance with the recommendations of the officially approved instructions for the medical use of topiramate (50 mg twice a day) is from UAH 979.20 (Topiramamin 25 mg) to UAH 2,067.60 (Topamax 25 mg each).

Keywords: migraine prevention, topiramate, cost

References

1. The Global Burden of Disease: 2004 Update/ World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization. URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.Pdf
2. Ha H, Gonzalez A. Migraine Headache Prophylaxis. *Am Fam Physician*. 2019 Jan 1;99(1):17-24. PMID: 30600979.
3. Fariba KA, Saadabadi A. Topiramate. [Updated 2023 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554530/>
4. Preventive treatment of migraine: focus on topiramate. Informatsiyni portal MozOk.ua. Dostupno pro skladni khvoroby. URL: <https://mozok.ua/migren/article/2615-proflaktichne-lkuvannya-mgrem-fokus-na-topramat>
5. Färkkilä M. manual 00792. Migraine. <https://guidelines.moz.gov.ua/>. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3573>
6. Minimum wage 2023: calculations of unified social contributions, state fines URL: <https://oblikbudget.com.ua/article/15662-minimalna-zarplata-2023-rozrakhunok-esv-dekretnikh-shtrafiv>