

Зырянов С.К.^{1,2}, Фитилев С.Б.¹, Шкробнева И.И.¹, Возжаев А.В.¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ²ГКБ №24 ДЗ г. Москвы, Москва, Россия
¹117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²127287 Москва, 4-й Вятский пер., 39

Взаимозаменяемость препаратов – клиническая эффективность, безопасность

Статья посвящена проблеме взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов. Обращаясь к официальной терминологии и нормативным документам, регулирующим регистрацию дженериков в нашей стране и за рубежом, авторы констатируют отсутствие согласованного подхода к оценке взаимозаменяемости препаратов и указывают на некоторые недостатки использования метода доказательства биоэквивалентности сравниваемых препаратов в качестве подтверждения их терапевтической эквивалентности, а также отмечают недостаточное внимание в сфере отечественного регулирования обращения лекарственных средств к вопросам надлежащего использования дженериков. Особенно остро проблема взаимозаменяемости стоит при назначении лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном, в частности противосудорожных препаратов. Результаты исследований, рассмотренных в статье, демонстрируют необходимость крайне осторожного подхода при назначении генерических препаратов в терапии эпилепсии в связи с возможным ухудшением течения заболевания. Авторы приходят к выводу, что далеко не всегда лечение более дешевыми дженериками оказывается более экономичным. Необходимо с осторожностью подходить к вопросу замены оригинального препарата на воспроизведенный, опираясь на данные надлежащим образом спланированных и проведенных исследований терапевтической эквивалентности.

Ключевые слова: оригинальный лекарственный препарат; воспроизведенный лекарственный препарат; биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность; узкий терапевтический диапазон; противосудорожные препараты; эпилепсия.

Контакты: Сергей Кенсаринович Зырянов; sergey.k.zyryanov@gmail.com

Для ссылки: Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкробнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов – клиническая эффективность, безопасность. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;(специальный выпуск 1):4–10.

Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety

Zyryanov S.K.^{1,2}, Fitilev S.B.¹, Shkrebneva I.I.¹, Vozzhaev A.V.¹

¹RUDN University of Russia, Moscow, Russia; ²City Clinical Hospital Twenty-Four, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198; ²39, Fourth Vyatsky Lane, Moscow 127287

The paper deals with the problem of the interchangeability of brand-name and generic drugs. Touching upon official terminology and the normative documents that govern the registration of generics in Russia and foreign countries, the authors state that there is no concerted approach to estimating drug interchangeability, indicate that there are some disadvantages of using a method for proving the bioequivalence of the compared drugs as evidence for their therapeutic equivalence, and point out that Russia's legal regulation of drug circulation lacks attention to the proper use of generics. The problem of interchangeability is particularly acute when prescribing narrow therapeutic range drugs, including anti-convulsant drugs. The results of the investigations discussed in the article demonstrate the need for a very cautious approach to using generic drugs in the therapy of epilepsy due to the fact that the disease may worsen. The authors come to the conclusion that treatment with less expensive generic drugs is far from always more economical. The change from a brand-name for a generic drug should be carefully approached, basing on the data of properly designed and conducted studies of therapeutic equivalence.

Keywords: brand-name drug; generic drug; bioequivalence; therapeutic equivalence; narrow therapeutic range; anticonvulsant drugs; epilepsy.

Contact: Sergey Kensarinovich Zyryanov; sergey.k.zyryanov@gmail.com

For reference: Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebneva II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; (Special Issue 1):4–10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10>

Вопрос взаимозаменяемости лекарственных средств – это один из наиболее сложных вопросов современного фармацевтического рынка, довольно активно обсуждаемый на самых разных уровнях как в нашей стране, так и за рубежом. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств все чаще начинает рассматриваться не только с традиционных и привычных позиций врачебной практики и приверженности пациентов лечению, но и с точки зрения экономических нюансов, возникающих при формировании государственного заказа и проведении конкурсов и аукционов. Правиль-

ное установление взаимозаменяемости лекарственных препаратов должно способствовать повышению не только эффективности и безопасности лекарственной терапии, но и конкуренции на рынке лекарственных средств, а также прозрачности процесса государственных закупок лекарственных средств.

Обсуждение проблемы взаимозаменяемости невозможно без дискуссии по вопросу «что такое дженерик (генерик)?», так как эти понятия неразрывно связаны между собой.

Истории этого вопроса уже более 150 лет. В 1862 г., в год отмены рабства, президент США Авраам Линкольн подписал акт, обязывающий проверять чистоту лекарственных препаратов. А одним из первых законов, регулирующих производство генерических препаратов, можно считать закон, принятый в 1938 г. также в США. Первое современное определение этого термина было предложено во Франции в 1986 г. При этом под дженериками понимались «копии оригинального лекарственного препарата, производство и сбыт которых возможны по истечении срока действия патента, защищающего инновационный препарат». Позже было введено уточнение: «препарат конкретного производителя, существенно схожий с оригинальным продуктом, представленный в той же лекарственной форме и имеющий тот же качественный и количественный состав активных ингредиентов и биоэквивалентность, как и оригинальный продукт» [1].

На настоящий момент отсутствует единое согласованное определение для данного термина. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дженерик — это лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика [2].

Согласно определению Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), дженерик — это лекарственный препарат, идентичный (или биоэквивалентный) оригинальному лекарственному препарату по лекарственной форме, безопасности, стабильности, пути введения, качеству, эффективности и показаниям к применению. Следует отметить, что в англоязычном варианте характеристики идентичности перечисляются именно в такой последовательности [3].

Эксперты Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) определяют дженерик как препарат с тем же качественным и количественным составом действующего вещества и в той же фармацевтической форме, что и оригинальный препарат, демонстрирующий биоэквивалентность референтному (эталонному) лекарственному средству при проведении тестов на биодоступность [4].

Прочно вошедший в словарный запас российских врачей и пациентов термин «дженерик», тем не менее, не имеет официального «подтверждения» в нашей стране. На официальном уровне законодательно закреплён термин «воспроизведенный лекарственный препарат» — лекарственный препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ, в такой же лекарственной форме, что и «референтный лекарственный препарат», и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого «референтному лекарственному препарату» подтверждена соответствующими исследованиями [5].

Понятие «референтный лекарственный препарат» заменило ранее существовавший термин «оригинальный лекарственный препарат».

Официальная терминология, к сожалению, не вносит ясности в обсуждаемый вопрос. Приходится констатировать, что сложившееся в России регулирование в сфере обращения лекарственных средств недостаточно затрагивает проблему надлежащего использования дженериков, а значит, и проблему взаимозаменяемости.

Что же собственно означает термин «взаимозаменяемость лекарственных средств»? На практике трактовка этого понятия очень сильно зависит от мнения разных специалистов и опыта применения ими лекарственного средства. Если вновь обратиться к официальной терминологии, то взаимозаменяемый лекарственный препарат — это лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [5].

Взаимозаменяемость лекарственных препаратов определяется на основании следующих шести параметров:

- 1) эквивалентность качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;
- 2) эквивалентность лекарственной формы;
- 3) эквивалентность или сопоставимость вспомогательных веществ;
- 4) идентичность способа введения и применения;
- 5) отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности;
- 6) соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP).

Сравнивая воспроизведенный и референтный лекарственные препараты, необходимо прежде всего установить их терапевтическую и биологическую эквивалентность, так как основное отличие первых в большинстве случаев состоит именно в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эквивалентности и безопасности препарата [4].

Под биологической эквивалентностью понимается определение скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, а также количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока.

Под терапевтической эквивалентностью понимается выявление одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличие одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении [5].

Интересно, что на практике, как и в методических рекомендациях ВОЗ, доказательство биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов является наиболее подходящим методом для подтверждения терапевтической эквивалентности.

Однако понятие биоэквивалентности не исчерпывается только сходной биодоступностью сравниваемых лекарственных препаратов. В своих рекомендациях ВОЗ, FDA, ЕМЕА указывают, что биоэквивалентность можно доказать только в отношении фармацевтически эквивалентных препаратов. В свою очередь, лекарственные препараты считаются фармацевтически эквивалентными, если они производятся в соответствии с теми же или сравнимыми фармакопейными и другими стандартами, а также требованиями GMP. Кроме того, биоэквивалентные лекарственные препараты, для того чтобы считаться терапевтически эквивалентными, должны содержать безопасные вспомогательные

вещества с хорошо установленными свойствами, поскольку, как подчеркивается в руководстве Европейского союза (ЕС), посвященном проведению клинических исследований биоэквивалентности, подтверждение биоэквивалентности еще не свидетельствует о терапевтической эквивалентности сравниваемых препаратов. Например, это касается тех случаев, когда при производстве исследуемого препарата использованы вспомогательные вещества, которые могут изменить профиль его безопасности (при этом они могут не влиять на биодоступность активного ингредиента и, соответственно, на биоэквивалентность).

Любое изменение в составе вспомогательных веществ может существенно изменить не только его биодоступность, но и качество препарата, привести к токсическим или аллергическим явлениям. В связи с этим в клинической практике нередко встречается развитие тяжелых аллергических реакций при приеме дженерика у пациентов, которые прежде долгое время принимали референтный препарат без каких-либо побочных явлений. Большое влияние на качество лекарственных препаратов оказывают и упаковочные материалы, так как они непосредственно контактируют с лекарственным средством.

Одной из причин значительных (до 20%) колебаний фармакокинетических параметров у воспроизведенных лекарственных препаратов в сравнении с референтным брендом является различие в методах синтеза активных субстанций. Не секрет, что в целях снижения затрат и себестоимости некоторые производители предпочитают закупать недорогие субстанции, часто производимые в странах третьего мира, малодоступных для инспекционного контроля. Далеко не все препараты таких компаний успешно преодолевают и один из основных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности — тест на растворимость, что также является следствием различий в производстве действующего вещества, приводящих к разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм.

В странах ЕС и Северной Америки в последние годы ужесточаются требования к регулированию состава, качества и количества вспомогательных веществ при производстве воспроизведенных лекарственных препаратов.

Кроме того, в США необходимая безопасность при работе с дженериками обеспечивается рекомендациями FDA, в соответствии с которыми не рекомендуется в качестве замены использовать лекарственные препараты с кодом «В» (данный код присваивается FDA). К категории препаратов с кодом «В» относятся лекарственные средства, которые на данный момент по разным причинам нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Код содержится в специальных ежегодных изданиях («Orange Book») в открытом доступе [6, 7].

В России такая классификация пока отсутствует. Однако, в соответствии с поправками в федеральное законодательство, с 1 января 2018 г. информация о взаимозаменяемости лекарственных препаратов подлежит обязательному включению в Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [5].

В недавнем прошлом допуск воспроизведенных препаратов на рынок осуществлялся на основе тезиса: «если состав и лекарственная форма воспроизведенного препарата весьма близки к референтному, то и терапевтические свойства также должны быть аналогичны» [1]. К счастью, дан-

ный подход с течением времени начал меняться и стали все более четко формулироваться требования подтверждения терапевтической и биологической эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств референтным, успешно прошедшим клиническую оценку.

Действующее федеральное законодательство при государственной регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов позволяет вместо отчета разработчика о результатах собственных доклинических исследований предоставлять обзор научных работ о результатах доклинических исследований референтного лекарственного препарата, а вместо клинических исследований в полном объеме — отчет о результатах исследования биоэквивалентности. Заявление о государственной регистрации воспроизведенных препаратов может быть подано по истечении 4 лет с даты государственной регистрации референтного лекарственного препарата. Вместе с тем использование для получения государственной регистрации информации о результатах доклинических и клинических исследований референтных лекарственных препаратов не допускается без согласия разработчика в течение 6 лет с даты государственной регистрации референтного лекарственного препарата [5].

Регистрация воспроизведенных лекарственных препаратов в США происходит с использованием сокращенной заявки на одобрение дженериков ANDA (Abbreviated New Drug Application). От заявителя не требуется включения в нее результатов собственных доклинических и клинических (в традиционном смысле) исследований. Терапевтическая эквивалентность препарату сравнения подтверждается результатами исследования биоэквивалентности *in vivo*.

Принцип представления сокращенной заявки (также без проведения доклинических и клинических исследований) для регистрации воспроизведенных препаратов признан также и в странах ЕС [8].

Одновременно с усилением внимания регулирующих органов к результатам исследований биоэквивалентности, все более актуальным становится вопрос надлежащего планирования и проведения таких исследований. Неправильно спланированное и проведенное исследование грозит дополнительными рисками как производителю (выпуск некачественной продукции), так и пациенту (прием некачественного лекарственного препарата, отсутствие эффекта или развитие нежелательных явлений) [9].

Несмотря на то что в разных странах используются различные методы оценки биоэквивалентности, в руководствах ВОЗ приводится общая рекомендация — включать в перекрестное исследование как минимум 12 клинически здоровых взрослых добровольцев в возрасте 18–55 лет с нормальной массой тела. На практике биоэквивалентность изучают в рандомизированных перекрестных двухэтапных исследованиях в группах из 18–24 клинически здоровых и относительно молодых добровольцев. Обычно однократную дозу воспроизведенного или референтного препарата принимают, соблюдая стандартные условия (с учетом характера питания, количества потребляемой жидкости, уровня физической нагрузки и времени приема препарата). Чтобы минимизировать вариабельность между субъектами, формируют стандартные выборки и используют стандартизированные протоколы, в результате чего любые возникающие отклонения, выходящие за рамки статистически допустимых, можно отнести на счет разницы прописей (регламен-

тированного состава лекарства), а не индивидуальных особенностей испытуемых. Поскольку одновременный прием пищи и пероральных лекарственных препаратов может повлиять на биоэквивалентность, рекомендуется (в случае лекарственных средств с пролонгированным действием) или даже требуется (в случае взаимодействия лекарственного средства и компонентов пищи) осуществлять дополнительное тестирование ингредиентов, входящих в состав стандартизированного набора продуктов питания.

Как правило, результаты исследований биоэквивалентности используются национальными органами здравоохранения для разработки регулирующих положений, однако публикуются крайне редко. Частично ограниченный доступ исключает возможность их легкого анализа и проверки широкой научной общественностью.

Выводы о биоэквивалентности тех или иных лекарств базируются, как уже было отмечено выше, в основном на результатах относительно небольших испытаний с приемом фиксированных доз препаратов, к которым привлекаются клинически здоровые добровольцы. Поэтому в ходе таких исследований не достигается равновесная концентрация лекарственных средств. Но в случае большинства хронических заболеваний для достижения терапевтического эффекта необходимо не просто достигать такой концентрации препарата, но и длительно поддерживать ее. Если пациент находится на поддерживающей терапии, то уровень лекарства в его крови обычно выше, чем после приема однократной дозы (порой в несколько раз). Таким образом, в ходе проведения исследований с привлечением клинически здоровых добровольцев получаемые данные не отражают реальных ситуаций, наблюдаемых в клинической практике. Это может вызвать определенные сложности, поскольку не исключено, что в процессе поддерживающей терапии фармакокинетика препарата меняется под действием гипотетически инертных вспомогательных веществ (наполнителей) и примесей и/или в результате накопления активных метаболитов. Кроме того, характеристики однородной группы клинически здоровых добровольцев и выборки больных, скорее всего, будут различаться, и поэтому экстраполировать данные нельзя. Следовательно, нельзя сравнивать воздействие лекарственного вещества на здорового человека и эффекты того же самого препарата в повседневной клинической практике [10].

Установление биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности особенно важно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном (УТД), т. е. имеющих небольшую разницу между минимальной эффективной концентрацией и минимальной токсической концентрацией. К этой группе относятся противосудорожные препараты, иммунодепрессанты, сердечные гликозиды (дигоксин), антикоагулянты (варфарин) и др.

В 2011 г. FDA разработало рекомендации, касающиеся как клинических аспектов применения препаратов, обладающих УТД, так и проведения исследований биоэквивалентности [11].

Если для «обычных» воспроизведенных лекарственных препаратов биоэквивалентность может колебаться в пределах значений 80–125%, т. е. 90% значений фармакокинетических показателей (площадь под кривой – AUC, C_{max}) воспроизведенного не должны выходить за указанные пределы от тех же показателей у референтного препарата, то

для воспроизведенных препаратов УТД эти пределы установлены значительно жестче – 90,00–111,11% [12].

Большое беспокойство у специалистов, занимающихся лечением больных эпилепсией, вызывает замена одного лекарственного препарата на другой, даже в пределах одного международного непатентованного наименования (МНН), без явной клинической выгоды. В настоящее время эффективность противоэпилептической терапии определяется не только прекращением или снижением частоты эпилептических приступов, но и улучшением качества жизни больных эпилепсией. В лечении большинства хронических заболеваний (не только эпилепсии) часто невозможно добиться полного выздоровления, но обязательно следует стремиться достичь максимально возможных критериев ремиссии, т. е. повлиять на качество жизни. В связи с тем что больные эпилепсией вынуждены принимать противоэпилептические препараты ежедневно, как правило, несколько раз в день, в течение длительного времени (нередко на протяжении многих лет, а иногда и пожизненно), достижение ремиссии, т. е. отсутствие приступов в течение как минимум 12 мес, может сопровождаться появлением побочных эффектов, снижающих качество жизни пациентов, их социальную адаптацию, что сводит к минимуму терапевтическую ценность противоэпилептической терапии, снижает приверженность пациентов лечению, подрывает доверие к лечащему врачу.

Неоправданная замена референтного противосудорожного препарата на воспроизведенный (или даже воспроизведенного на референтный) иногда может мгновенно перечеркнуть многолетние усилия как врача, так и пациента. Отсутствие понимания основных принципов взаимозаменяемости противосудорожных препаратов может стать роковой ошибкой для специалиста.

Серьезность данной проблемы также отметили ведущие врачи неврологи-эпилептологи на заседании рабочей группы Российской противоэпилептической лиги 7 декабря 2016 г. Результатом данного заседания стала резолюция, одно из положений которой – рекомендация избегать неконтролируемой замены противоэпилептических лекарственных средств в рамках одного МНН и даже между разными лекарственными формами одного препарата [13].

Несмотря на то что воспроизведенные копии референтных противосудорожных препаратов обязательно проходят тесты на биоэквивалентность, результаты последних не всегда отражают терапевтическую эквивалентность с точки зрения клинической практики.

Еще большую опасность таит в себе переключение с одного воспроизведенного лекарственного препарата на другой при проведении противосудорожной терапии, так как сравнение биоэквивалентности между дженериками проводится крайне редко. Такое переключение может произойти при самостоятельной покупке пациентом лекарственного препарата через аптечную сеть, когда врач вообще не будет осведомлен о замене или узнает об этом значительно позднее, в случае развития нежелательных явлений или потери эффективности. Именно поэтому Американское общество эпилепсии настоятельно рекомендует пациентам производить замену лекарственного препарата (внутри одного МНН) только после консультации с лечащим врачом и под его наблюдением [14].

По данным различных исследований, проведенных в США, до 68% пациентов с эпилепсией испытывают клиническое ухудшение при переводе с референтного противосу-

Потенциальные проблемы, описанные при переключении пациентов, получающих противосудорожные препараты, с референтного лекарственного препарата на воспроизведенный

| МНН | Описание проблемы | Источник |
|---------------|--|--|
| Карбамазепин | «Прорывные» судорожные припадки | Sachdeo R.G., Belendiuk G. [18]; Welty T.E. et al. [19]; Koch G., Allen J.P. [20]; Hartley R. et al. [21]; Berg M.J. et al. [22]; Hartley R. et al. [23] |
| | Отсутствие эффекта | Meyer M.C. et al. [24]; Welty T.E. et al. [19]; Jain K. [25] |
| | Токсичность и повышение уровня в сыворотке крови | Gliman J.T. et al. [26]; Jumao-as A. et al. [27]; Reunanen M. et al. [28] |
| | Побочные эффекты | Neuvonen P.J. [29]; Hartley R. et al. [23]; Olling M. et al. [30], Garnett W.R. et al. [31] |
| Фенитоин | «Прорывные» судорожные припадки | Yamada M., Welty T.E. [32]; Berg M.J. et al. [22] |
| | Токсичность и повышение уровня в сыворотке крови | Soryal I., Richens A. [33] |
| | Побочные эффекты | Chen S.S. et al. [34] |
| Вальпроаты | «Прорывные» судорожные припадки | Berg M.J. et al. [22] |
| | Отсутствие эффекта | Margolese H.C. et al. [35]; Sherr J.D., Kelly D.L. [36] |
| | Токсичность и повышение уровня в сыворотке крови | Levine J. et al. [37] |
| | Побочные эффекты | Margolese H.C. et al. [35]; Sherwood B.E. et al. [38]; Wassef A.A. et al. [39]; Zarate C.A. Jr. et al. [40]; Shwartz T.L. et al. [41] |
| Леветирацетам | «Прорывные» судорожные припадки | Armstrong T.S. et al. [42]; Fitzgerald C.L. and Jacobson M.P. [43]; Chaluvadi S. et al. [44] |
| | Побочные эффекты | Chaluvadi S. et al. [44] |
| Топирамат | «Прорывные» судорожные припадки | Duh M.S. et al. [45] |
| | Побочные эффекты | Pineyro-Lopez A. et al. [46] |
| Габапентин | «Прорывные» судорожные припадки | Berg M.J. et al. [22] |
| Фенобарбитал | Отсутствие эффекта | Bankstahl M. et al. [47] |
| Оскарбазепин | «Прорывные» судорожные припадки | Cook A. et al. [48] |
| Ламотриджин | «Прорывные» судорожные припадки | Makus K.G., McCormick J. [49]; Nielsen K.A. et al. [50] |
| | Токсичность и повышение уровня в сыворотке крови | Srichaya A. et al. [51]; Sabroe T.P., Sabers A. [52]; Nielsen K.A. et al. [50] |
| | Побочные эффекты | Andermann F. et al. [53]; Makus K.G., McCormick J. [49] |
| Примидон | «Прорывные» судорожные припадки | Wyllie E. et al. [54] |
| Зонисамид | «Прорывные» судорожные припадки | Berg M.J. et al. [22] |

дорожного препарата на воспроизведенный и у 56% пациентов отмечается нарастание частоты побочных эффектов. При переключении с воспроизведенного препарата на воспроизведенный аналогичные показатели составляют 33 и 27% соответственно [15].

Британская комиссия по лекарственным препаратам для медицинского применения разделила противосудорожные препараты на три категории.

Категория 1 (противосудорожные препараты, при назначении которых пациенты должны строго соблюдать приверженность конкретному бренду) – фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон.

Категория 2 (замена бренда возможна только после тщательной клинической оценки текущего состояния пациента и после обсуждения с самим пациентом) – вальпроаты, ламотриджин, перампанел, ретигабин, руфинамид, клобазам, клоназепам, окскарбазепин, эсликарбазепин, зонисамид, топирамат.

Категория 3 (замена бренда не требует тщательного контроля) – леветирацетам, лакозамид, тиагабин, габапентин, прегабалин, этосуксимид, вигабатрин.

В отдельную рекомендацию выделено предупреждение фармацевтам о возможности производить замену бренда только после обсуждения с врачом и пациентом [16].

Первые публикации, рассматривающие клинические аспекты взаимозаменяемости противосудорожных препаратов, появились более 35 лет назад, и их число с каждым годом увеличивается (см. таблицу) [17].

R.N. Hansen и соавт. [55] провели крупномасштабное (9110 пациентов) исследование по типу «случай-контроль» для оценки риска рецидива эпилептических припадков при переключении с одного препарата на другой с тем же МНН и показали наличие взаимосвязи между этими фактами, причем вне зависимости от типа лекарственного препарата и метода переключения (референтный – воспроизведенный или воспроизведенный – воспроизведенный).

Российских исследований по изучению терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов крайне мало в связи с рядом обстоятельств, главным из которых является нежелание компаний-производителей проводить подобные исследования. Однако и в тех немногочисленных исследованиях, которые проведены в нашей стране, под-

тверждается вывод о необходимости крайне осторожного подхода к осуществлению дженериковых замен.

Так, С.А. Громовым и С.Д. Табулиной [56] отмечено, что перевод больных эпилепсией с терапии референтным препаратом вальпроевой кислоты депакином на индийский воспроизведенный препарат энкорат зачастую сопровождается диспепсическими расстройствами, головокружением, сонливостью, общей слабостью. Этими же исследователями установлено (правда, в малочисленном нерандомизированном исследовании с историческим контролем, что ставит под некоторое сомнение достоверность полученных данных), что замена терапии депакином хроно (оригинальная пролонгированная форма вальпроатов) на энкорат хроно приводит к потере контроля течения эпилепсии почти у 3% больных. Резюмируя полученные данные, авторы исследования приходят к выводу о том, что назначение воспроизведенного препарата энкорат хроно возможно только при отсутствии оригинального препарата депакина.

Организация в нашей стране подобных исследований — с продуманным дизайном, сравнительных (при этом в качестве препарата сравнения обязательно должен выступать референтный препарат), по твердым конечным точкам (например, изучение качества жизни пациентов), с участием статистически обоснованного количества пациентов — позволит установить действительное соотношение терапевтической эквивалентности референтных и воспроизведенных лекарственных средств.

Совершенно очевидно, что проведение подобных исследований важно не только для пациентов, страдающих

эпилепсией, и врачей-эпилептологов, неврологов. Кардиологи, гастроэнтерологи, пульмонологи, урологи, ревматологи, нефрологи, врачи общей практики, педиатры — все практикующие врачи ежедневно и неоднократно делают выбор в пользу того или иного бренда (референтного препарата или воспроизведенного), а это значит, что доступность объективной информации о взаимозаменяемости лекарственных препаратов остается одним из самых острых вопросов практического здравоохранения.

Суммируя вышеизложенное, хотелось бы заключить следующее: несмотря на то что концепция использования более дешевых препаратов для снижения прямых расходов, связанных с использованием материальных ресурсов для лечения заболевания, лежит в основе финансирования лекарственного обеспечения в подавляющем большинстве стран мира, следует обязательно помнить, что бесконтрольное и неоправданное переключение пациентов с референтного препарата на воспроизведенный, равно как и между различными воспроизведенными препаратами и даже различными лекарственными формами в рамках одного МНН, может стремительно нивелировать весь ожидаемый экономический эффект вследствие значительного повышения не прямых расходов, обусловленных госпитализацией пациентов и увеличением количества дней нетрудоспособности по причине обострения заболевания или развития серьезных побочных эффектов. Желаемая экономия может быть достигнута только при условии использования воспроизведенных лекарственных препаратов с доказанной терапевтической эквивалентностью референтному препарату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич КГ, Мешковский АП. Определение биоэквивалентности: сравнительный подход. Москва: Октябрь; 2001. Т. 2. С. 43 [Gurevich KG, Meshkovskii AP. *Opređenje bioekvivalentnosti: sravnitel'nyi podkhod* [Definition of bioequivalence: a comparative approach]. Moscow: Oktyabr'; 2001. Vol. 2. P. 43].
2. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. *WHO Technical Report Series*. 2006;937 Annex 7:347-90.
3. Available from: www.fda.gov
4. Батищева ГА, Мубаракшина ОА, Курбатова ЕИ. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола. *Consilium Medicum*. 2016;10:50-4 [Batishcheva GA, Mubarakshina OA, Kurbatova EI. Original and reproduced drugs in cardiologists: problems of the interchangeability of bisoprolol preparations. *Consilium Medicum*. 2016;10:50-4 (In Russ.)].
5. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 03.07.2016) [Federal Law «On the circulation of medicinal products» No. 61-FZ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016)].
6. Зырянов СК, Белоусов ЮБ. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):314-20 [Zyryanov SK, Belousov YuB. Quality of Generic Drug Products and Equivalence to Original Drug Products. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2010;12(4):314-20 (In Russ.)].
7. Зырянов СК, Белоусов ЮБ. Оригинальные препараты или дженерики: как выбрать? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Эпилепсия. 2008;108(S2):43-8 [Zyryanov SK, Belousov YuB. Original drugs or generics: how to choose? *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;108(S2):43-8 (In Russ.)].
8. Мешковский АП. Зарубежный опыт упрощения выведения новых лекарств на рынок. *Фармацевтический вестник*. 2014 Июнь; №21 [Meshkovskii AP. Foreign experience of simplifying the introduction of new drugs on the market. *Farmatsevticheskii Vestnik*. 2014 June; №21 (In Russ.)].
9. Хохлов АЛ, Лилеева ЕГ. Анализ качества проведения исследований биоэквивалентности и фармакокинетики в России. *Качественная клиническая практика*. 2016;(2):64-70 [Khokhlov AL, Lileeva EG. Analysis of the quality of bioequivalence and pharmacokinetic studies in Russia. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2016;(2):64-70 (In Russ.)].
10. Meredith PA. Potential concerns about generic substitution: bioequivalence of different amlodipine salt forms. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(9):2179-89. doi: 10.1185/03007990903116867
11. Yu LX, Li B, editors. FDA Bioequivalence Standards. *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*. Springer; 2014. 194 p.
12. Yu LX, Jiang W, Zhang X, et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(3):286-91. doi: 10.1002/cpt.28
13. Резолюция заседания рабочей группы Российской противозепилептической лиги. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2016;8(4):109-11 [Resolution of the meeting of the working group of the Russian antiepileptic league. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2016;8(4):109-11 (In Russ.)].
14. Hottinger M, Liang BA. Deficiencies of the FDA in evaluating generic formulations: addressing narrow therapeutic index drugs. *Amer J Law Med*. 2012;38:667-89. doi: 10.1177/009885881203800403
15. Sankar R, Glauser TA. Understanding therapeutic equivalence in epilepsy. *CNS Spectr*. 2010 Feb;15(2):112-23. doi: 10.1017/S1092852900027358
16. Antiepileptic drugs: new advice on switching between different manufacturers' products for a particular drug. Available from: www.gov.uk/
17. Atif M, Azeem M, Sarwar MR. 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
18. Sachdeo RC, Belendiuk G. Generic versus branded carbamazepine. *Lancet*. 1987 Jun 20;1(8547):1432. doi: 10.1016/S0140-6736(87)90619-2

19. Welty TE, Pickering PR, Hale BC, et al. Loss of seizure control associated with generic substitution of carbamazepine. *Ann Pharmacother.* 1992;26:775-7. doi: 10.1177/106002809202600605
20. Koch G, Allen JP. Untoward effects of generic carbamazepine therapy. *Arch Neurol.* 1987;44(6):578-9. doi: 10.1001/archneur.1987.00520180004003
21. Hartley R, Aleksandrowicz J, Bowmer CJ, et al. Dissolution and relative bioavailability of two carbamazepine preparations for children with epilepsy. *J Pharm Pharmacol.* 1991;43(2):117-9. doi: 10.1111/j.2042-7158.1991.tb06644.x
22. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, 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
23. Hartley R, Aleksandrowicz J, Ng PC, et al. Breakthrough seizures with generic carbamazepine: a consequence of poorer bioavailability? *Br J Clin Pract.* 1990;44(7):270-3.
24. Meyer MC, Straughn AB, Jarvi EJ, et al. The bioequivalence of carbamazepine tablets with a history of clinical failures. *Pharm Res.* 1992;9(12):1612-6. doi: 10.1023/A:1015872626887
25. Jain K. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J R Soc Med.* 1993;86(3):133-6.
26. Gilman JT, Alvarez LA, Duchowny M. Carbamazepine toxicity resulting from generic substitution. *Neurology.* 1993;43(12):2696-7. doi: 10.1212/WNL.43.12.2696
27. Jumao-as A, Bella I, Craig B, et al. Comparison of steady-state blood levels of two carbamazepine formulations. *Epilepsia.* 1989;30(1):67-70. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05283.x
28. Reunanen M, Heinonen EH, Nyman L, Anttila M. Comparative bioavailability of carbamazepine from two slow-release preparations. *Epilepsy Res.* 1992;11(1):61-6. doi: 10.1016/0920-1211(92)90022-L
29. Neuvonen PJ. Bioavailability and central side effects of different carbamazepine tablets. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1985;23(4):226-32.
30. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, et al. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos.* 1999;20(1):19-28. doi: 10.1002/(SICI)1099-081X(199901)20:1<19::AID-BDD152>3.0.CO;2-Q
31. Garnett WR, Gilbert TD, O'Connor P. Patterns of care, outcomes, and direct health plan costs of antiepileptic therapy: a pharmacoeconomic analysis of the available carbamazepine formulations. *Clin Ther.* 2005;27(7):1092-103. doi: 10.1016/j.clinthera.2005.07.008
32. Yamada M, Welty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. *Ann Pharmacother.* 2011;45(11):1406-15. doi: 10.1345/aph.1Q349
33. Soryal I, Richens A. Bioavailability and dissolution of proprietary and generic formulations of phenytoin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(8):688-91. doi: 10.1136/jnnp.55.8.688
34. Chen SS, Allen J, Oxley J, Richens A. Comparative bioavailability of phenytoin from generic formulations in the United Kingdom. *Epilepsia.* 1982;23(2):149-52. doi: 10.1111/j.1528-1157.1982.tb05062.x
35. Margolese HC, Wolf Y, Desmarais JE, Beauclair L. Loss of response after switching from brand name to generic formulations: three cases and a discussion of key clinical considerations when switching. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(3):180-2. doi: 10.1097/YIC.0b013e328337910b
36. Sherr JD, Kelly DL. Substitution of immediate-release valproic acid for divalproex sodium for adult psychiatric inpatients. *Psychiatr Serv.* 1998;49(10):1355-7. doi: 10.1176/ps.49.10.1355
37. Levine J, Chengappa KN, Parepally H. Side effect profile of entericoated divalproex sodium versus valproic acid. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(9):680-1. doi: 10.4088/JCP.v61n0914h
38. Sherwood BE, Shellhorn E, Suppes T. Gastrointestinal side-effects after switch to generic valproic acid. *Pharmacopsychiatry.* 1998;31(3):114. doi: 10.1055/s-2007-979310
39. Wassef AA, Winkler DE, Roache AL, et al. Lower effectiveness of divalproex versus valproic acid in a prospective, quasi-experimental clinical trial involving 9,260 psychiatric admissions. *Am J Psychiatry.* 2005;162(2):330-9. doi: 10.1176/appi.ajp.162.2.330
40. Zarate CA Jr, Tohen M, Narendran R, et al. The adverse effect profile and efficacy of divalproex sodium compared with valproic acid: a pharmacoepidemiology study. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(4):232-6. doi: 10.4088/JCP.v60n0405
41. Schwartz TL, Massa JL, Gupta S, et al. Divalproex sodium versus valproic acid in hospital treatment of psychotic disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2000;2(2):45-8. doi: 10.4088/PCC.v02n0203
42. Armstrong TS, Choi S, Walker J, Gilbert MR. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic levetiracetam. *J Neurooncol.* 2010;98(1):137-41. doi: 10.1007/s11060-009-0066-3
43. Fitzgerald CL, Jacobson MP. Generic substitution of levetiracetam resulting in increased incidence of breakthrough seizures. *Ann Pharmacother.* 2011;45(5):e27. doi: 10.1345/aph.1P765
44. Chaluvadi S, Chiang S, Tran L, et al. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(4):810-5. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03025.x
45. Duh MS, Paradis PE, 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
46. Pineyro-Lopez A, Pineyro-Garza E, Gomez-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
47. Bankstahl M, Bankstahl JP, Löscher W. Is switching from brand name to generic formulations of phenobarbital associated with loss of antiepileptic efficacy? A pharmacokinetic study with two oral formulations (Luminal® vet, Phenoleptil®) in dogs. *BMC Vet Res.* 2013;9(1):202. doi: 10.1186/1746-6148-9-202
48. Cook A, Bensalem-Owen M, Owens-Acey T, et al. Pharmacokinetic variations and impact on seizures after brand to generic substitution of oxcarbazepine in adults with epilepsy. In: *Epilepsia.* Malden: Wiley-Blackwell Publishing, Inc.; 2009. P. 111.
49. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Ther.* 2007;29(2):334-41. doi: 10.1016/j.clinthera.2007.02.005
50. Nielsen KA, Dahl M, Tommerup E, Wolf P. Comparative daily profiles with different preparations of lamotrigine: a pilot investigation. *Epilepsy Behav.* 2008;13(1):127-30. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.02.020
51. Srichaiya A, Longchoopol C, Oo-Puthinan S, et al. Bioequivalence of generic lamotrigine 100-mg tablets in healthy Thai male volunteers: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study. *Clin Ther.* 2008;30(10):1844-51. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.10.018
52. Sabroe TP, Sabers A. Progressive anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with change of drug product. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(6):428-31. doi: 10.1111/j.1600-0404.2007.00976.x
53. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. 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
54. Wyllie E, Pippenger CE, Rothner AD. Increased seizure frequency with generic primidone. *JAMA.* 1987;258(9):1216-7. doi: 10.1001/jama.1987.03400090100043
55. Hansen RN, Nguyen HP, Sullivan SD. Bioequivalent antiepileptic drug switching and the risk of seizure-related events. *Epilepsy Res.* 2013;106:237-43. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.04.010
56. Громов СА, Табулина СД. Использование вальпроатов-дженериков (энкорат-хроно) в лечении больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005;105(4):22-6 [Gromov SA, Tabulina SD. The use of valproates-generics in the treatment of epileptic patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2005; 105(4):22-6 (In Russ.)].

Поступила 11.04.2017

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.