Карлов В.А., Власов П.Н., Жидкова И.А.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Открытое проспективное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата леветирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых при применении референтной и воспроизведенной форм препарата

Цель *исследования – сравнительная оценка клинической эффективности и переносимости монотерапии леветирацетамом (ЛЕВ) – референтным препаратом (рЛЕВ; кеппра, UCB Pharma, Бельгия) и воспроизведенным (вЛЕВ; эпитерра, TEVA, Израиль) – у подростков старше 16 лет и взрослых, больных фокальной эпилепсией (ФЭ), за период наблюдения 1 год.*

Пациенты и методы. *Пациенты были разделены на две группы: принимающих рЛЕВ (1-я группа, n=143) и вЛЕВ (2-я группа, n=63). Пациенты 2-й группы получали воспроизведенный препарат в монотерапии исходно, либо перешли на него с другого в пределах международного непатентованного наименования, либо были переведены на ЛЕВ с монотерапии другим противоэпилептическим препаратом (ПЭП) вследствие его неэффективности и/или плохой переносимости. Медиана дозы рЛЕВ составила 1000 мг/сут, вЛЕВ – 1500 мг/сут.*

Результаты и обсуждение. *Результаты клинического исследования свидетельствуют о высокой эффективности и отличной переносимости ЛЕВ в терапии ФЭ. Клиническая эффективность ЛЕВ в виде референтной и воспроизведенной форм на протяжении 12 мес наблюдения оказалась высокой и составила 82,5% для обеих лекарственных форм. Частота нежелательных явлений (НЯ) составила 17,5% как для рЛЕВ, так и для вЛЕВ. Медиана дозы ЛЕВ для 1-й группы пациентов составила 1000 мг/сут, а для второй – 1500 мг/сут. Более высокие дозы ЛЕВ во второй группе испытуемых были, вероятно, обусловлены большей длительностью заболевания у пациентов данной группы. У всех пациентов, получавших ЛЕВ, качество жизни было отличным или хорошим, а при переводе с других ПЭП даже наблюдалось его улучшение.*

Заключение. *Сопоставимость клинических результатов предполагает возможную взаимозаменяемость рЛЕВ и вЛЕВ, особенно при вынужденных ситуациях, связанных с перебоями в лекарственном обеспечении, однако эта замена должна производиться только после обязательного обсуждения данного вопроса с пациентом и освещения всех возможных последствий данной замены.*

Ключевые слова: *фокальная эпилепсия; взрослые пациенты; подростки старше 16 лет; леветирацетам; референтная форма; воспроизведенная форма; эффективность; переносимость; нежелательные явления; качество жизни.*

Контакты: *Владимир Алексеевич Карлов;* ***v_karlov@barnsly.ru***

Для ссылки: *Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Открытое проспективное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата леветирацетам в монотерапии фокальной эпилепсии у взрослых при применении референтной и воспроизведенной форм препарата. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):12-17.*

An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults

Karlov V.A., Vlasov P.N., Zhidkova I.A.

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473

Objective: *to comparatively evaluate the clinical efficacy and tolerability of monotherapy with levetiracetam (LEV), a brand-name drug (bLEV; Keppra, UCB Pharma, Belgium) and its generic (gLEV; Epiterra, TEVA, Israel) in adolescent (over 16 years of age) and adult patients with focal epilepsy (FE) during a one-year follow-up period.*

Patients and methods. *The patients were divided into two groups: 1) bLEV (n = 143) and 2) gLEV (n = 63). Group 2 received monotherapy with gLEV at baseline, or was switched to it from another drug within the international nonproprietary name, or to LEV from monotherapy with another antiepileptic drug (AED) due to inefficiency and/or poor tolerability. The median doses of bLEV and gLEV were 1000 and 1500 mg/day, respectively.*

Results and discussion. *The results of the clinical trial suggest that LEV shows high efficacy and excellent tolerance in FE therapy. The clinical efficacy of bLEV and gLEV at 12-month follow-up was high and amounted to 82.5% for the two dosage forms. The frequency of adverse events was 17.5% for both bLEV and gLEV. The median dose of LEV was 1000 mg/day for Group 1 and 1500 mg/day for Group 2. Higher*

LEV doses in Group 2 patients were probably due to their longer disease duration. All patients taking LEV had an excellent or good quality of life and, when switched from other AEDs, showed even an improvement. The comparability of clinical results suggests that there may be bLEV to gLEV and gLEV to bLEV switches, especially during forced drug supply disruptions; however, this substitution should be done only after mandatorily discussing this matter with the patient and telling him about all possible consequences of this substitution.

Keywords: *focal epilepsy; adult patients; adolescents over 16 years of age; levetiracetam; brand-name formulation; generic formulation; efficacy; tolerability; adverse events; quality of life.*
Contact: *Vladimir Alekseevich Karlov;* ***v_karlov@barnsly.ru***
For reference: *Karlov VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. An open-label prospective clinical study of the efficacy and tolerability of brand-name and generic levetiracetam in the monotherapy of focal epilepsy in adults. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; (Special Issue 1):12-17.*
doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-12-17

Леветирацетам (ЛЕВ) в настоящее время занял одно из лидирующих мест среди противоэпилептических препаратов (ПЭП), несмотря на то что клиническое применение его в Российской Федерации насчитывает всего около полутора десятков лет (применяется в России с 2003 г.). Это стало возможным благодаря тому, что препарат обладает широким спектром терапевтической эффективности, имеет благоприятный фармакокинетический профиль и отличается редкой встречаемостью серьезных побочных эффектов при их редкости в целом. В соответствии с рекомендациями Международной противоэпилептической лиги, препарат входит в группу ПЭП первой линии терапии фокальной эпилепсии (ФЭ) наряду с карбамазепином (КБЗ), фенитоином и зонисамидом [1]. ЛЕВ показал высокую эффективность при ФЭ и генерализованных эпилепсиях, а также при миоклонических припадках в виде как моно-, так и дополнительной терапии [2, 3].

Благоприятный фармакокинетический профиль: высокая биодоступность при пероральном назначении (>90%), независимо от времени приема пищи, быстрое достижение пиковой концентрации (уже через 1,3 ч), низкая связываемость с белками плазмы (<10%), линейная фармакокинетика, практически полное отсутствие лекарственных взаимодействий (в том числе с другими ПЭП), элиминация через почки в неизменной форме (>65%), период полувыведения около 8 ч – привели к широкому применению ЛЕВ в практической работе невролога/эпилептолога [4, 5]. Введение препарата может быть осуществлено очень быстро, так что ЛЕВ можно применять при частых и серийных приступах, скорость титрации ПЭП при которых может играть решающее значение. В наших исследованиях ЛЕВ применен у детей раннего возраста – 1,5 и 2,5 года (препарат официально разрешен к применению у детей старше 1 мес) с тяжелой перинатальной энцефалопатией и структурной фокальной эпилепсией в качестве монотерапии в дозе от 20 мг/кг, а также у мальчика 2 лет с эпилептическим статусом в медленноволновом сне. Во всех наблюдениях эффект монотерапии достиг 100%.

Частой проблемой, с которой приходится сталкиваться эпилептологу на амбулаторном приеме, является возможная замена ПЭП одного фармпроизводителя в рамках международного непатентованного названия (МНН) на ПЭП другой фармацевтической фирмы. Причиной этой замены может быть отсутствие данного препарата в аптеке; закупки медицинским департаментом ПЭП другой фирмы-производителя для лекарственного обеспечения системы дополнительного лекарственного обеспечения, высокая цена оригинального препарата и др. Эта реальная проблема, с которой достаточно часто сталкивается практический врач, существенно влияет на эффективность терапии, удержание стойкой медикаментозной ремиссии, возникновение нежелательных явлений (НЯ) и рассматривается обычно в тандеме переключения оригинальный препарат – генерик, генерик – генерик, генерик – оригинальный препарат. Наряду с эпилептологическими сообществами других стран экспертным советом Российской противоэпилептической лиги закреплено положение о необходимости бережного отношения к ремиссии эпилепсии, согласно которому настоятельно не рекомендуется заменять ПЭП по МНН на ПЭП другого производителя, особенно в случае достижения медикаментозной ремиссии заболевания [6].

В данный момент существует несколько определений «генерика». Согласно определению ВОЗ, генерик – это лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным производителем без лицензии разработчика [7]. В России на официальном уровне законодательно закреплен 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 [8]. При этом понятие «референтный лекарственный препарат» заменило ранее существовавший термин «оригинальный лекарственный препарат». На практике более часто применяются термины «оригинальный = бренд» и «дженерик = генерик = воспроизведенный препарат». В практической работе часто врач бывает поставлен перед выбором, стоит ли «назначить/заменить имеющийся препарат в рамках одного МНН, лишь бы пациент не оказался без жизненно необходимого лекарства».

В настоящей публикации анализируется собственный опыт использования ЛЕВ в качестве монотерапии при ФЭ у подростков старше 16 лет и взрослых в двух группах пациентов с ФЭ. В 1-й группе проводилась монотерапия референтным ЛЕВ (рЛЕВ; результаты исследования были представлены нами раньше [4]), во второй – воспроизве-

денным (вЛЕВ). В подавляющем большинстве случаев в 1-й группе пациенты получали ЛЕВ в качестве препарата первой либо второй линии монотерапии. Во 2-й группе более половины пациентов исходно получали ЛЕВ различных производителей, в единичных наблюдениях – КБЗ, а около 40% сразу изначально стали принимать вЛЕВ. Длительность приема ЛЕВ как в 1-й, так и во 2-й группе составила более 1 года, при этом анализировались эффективность, переносимость и удержание на препарате за период наблюдения 12 мес.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка эффективности и переносимости монотерапии ЛЕВ (рЛЕВ – кеппра, производитель UCB Pharma, Бельгия, и вЛЕВ – эпитерра, производитель фирма TEVA, Израиль) у подростков старше 16 лет и взрослых, больных ФЭ, за период наблюдения 1 год.

Пациенты и методы

В группе пациентов, принимающих рЛЕВ, было 143 пациента с ФЭ (56 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 16 до 73 лет [медиана (Me) – 23 года]. Материал был опубликован ранее [4] и включал две подгруппы пациентов. Пациенты 1-й подгруппы исходно получали рЛЕВ, 2-й подгруппы – были переведены на рЛЕВ с монотерапии другим ПЭП вследствие его неэффективности и/или плохой переносимости. Для настоящего исследования эти подгруппы пациентов, получавших монотерапию рЛЕВ, были объединены в одну группу.

В группе получающих вЛЕВ было 63 пациента с ФЭ сходного возраста (Me – 22 года). Все они получали указанный генерический препарат в монотерапии исходно, либо перешли на него с другого ПЭП в пределах МНН, либо были переведены на ЛЕВ с монотерапии другим ПЭП вследствие его неэффективности и/или плохой переносимости. В обеих группах преобладали лица женского пола, что отражает специфику научного направления кафедры.

Критериями включения в исследование были: прием ⩾12 мес ЛЕВ двух различных фирм-производителей в виде монотерапии, ФЭ, возраст старше 16 лет. При этом в обеих группах пациентов монотерапия ЛЕВ была исходной либо осуществлялся перевод на ЛЕВ с другого ПЭП, а во 2-й группе замена производилась в том числе в рамках одного МНН. В исследование не включали больных с грубыми интеллектуальными расстройствами и при текущем церебральном процессе (опухоль либо другое прогрессирующее поражение головного мозга). Пациентам 2-й группы проводилась оценка качества жизни (КЖ) по 5-балльной аналоговой шкале (5 баллов – отлично, 4 – хорошо, 3 – плохо, 2–1 – неудовлетворительно [9]) исходно и через 1 год проводимой терапии вЛЕВ. Основные клинические характеристики в проанализированных группах представлены в табл. 1–3.

Таблица 1. *Распределение пациентов обеих групп по этиологии ФЭ, n (%)*

Показатель	1-я группа – рЛЕВ	2-я группа – вЛЕВ
ФЭ с неизвестной/неподтвержденной этиологией (криптогенная)	94 (65,7)	34 (54)
Структурная (симптоматическая) ФЭ	49 (34,3)	29 (46)
Всего	143 (100)	63 (100)

Таблица 2. *Локализация эпилептического очага при ФЭ, n (%)*

Локализация эпилептиформного очага	1-я группа	2-я группа
Лобная доля	38 (26,6)	19 (30,2)
Височная доля	81 (56,6)	38 (60,3)
Теменно-затылочная локализация	7 (4,9)	3 (4,8)
Очаг точно не идентифицирован	17 (11,9)	3 (4,8%)

Таблица 3. *Клиническая характеристика больных ФЭ, n (%)*

Показатель	1-я группа	2-я группа
Длительность заболевания, годы:		
<1	63 (44)	5 (7,9) (p<0,05)
1–3	61 (42,7)	23 (35,5)
3–5	19 (13,3)	19 (30,2)
5–10		12 (19)
>10		4 (6,4)
Тип припадков:		
фокальные (фокальные без вторичной генерализации)	14 (9,8)	5 (7,9)
билатеральные тонико-клонические (вторично-генерализованные)	26 (18,2)	22 (34,9)
сочетание фокальных и билатеральных тонико-клонических (фокальных и вторично-генерализованных)	103 (72)	36 (57,1)

Как видно из табл. 1, при ФЭ преобладали случаи криптогенной и, в меньшей степени, структурной (симптоматической) эпилепсии. Различия в группах наблюдения были недостоверными. Структурные находки при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) были представлены преимущественно рубцово-атрофическими изменениями головного мозга.

По локализации в обеих группах преобладала височная эпилепсия, с меньшей частотой встречалась лобная локализация эпилептического очага, что отражает реальную распространенность данных форм эпилепсии у взрослых. Можно констатировать, что у пациентов во второй группе (получавших вЛЕВ) улучши-

Таблица 4. *Суммарные показатели терапии ЛЕВ за 12 мес наблюдения, n (%)*

Группа	Ремиссия	Эффективность >50%	Отмена в связи с недостаточной эффективностью	Отмена в связи с НЯ	Отмена в связи с другими причинами	Удержание
1-я	105 (73,4)	13 (9,1)	15 (10,5)	4 (2,8)	6 (4,2)	118 (82,5)
2-я	49 (77,8)	3 (4,8)	6 (9,5)	2 (3,2)	3 (4,8)	52 (82,5)

лась идентификация эпилептического очага в связи с появившейся возможностью использования за последние годы МРТ высокого разрешения.

Основная масса пациентов в обеих группах по длительности заболевания достоверно не различалась, однако во 2-й группе встречались случаи с анамнезом по эпилепсии от 5 до 10 лет, а также >10 лет, а в 1-й группе максимальная длительность заболевания составила 5 лет при наивысшей частоте встречаемости до 1 года ($p<0,05$). Исходная частота фокальных и генерализованных эпилептических припадков в группах, получавших терапию рЛЕВ и вЛЕВ, достоверно не различалась: приступы регистрировались, как правило, ежемесячно, фармакорезистентных эпилепсий в обеих группах наблюдения не было.

Дозировки ЛЕВ были в диапазоне 750–3000 мг/сут при двукратном приеме. Больше половины пациентов 2-й группы (58,7%; n=37) исходно получали ЛЕВ различных производителей (4/5 из них – кеппру); остальные 26 (41,3%) изначально принимали вЛЕВ (эпитерру). Стартовая доза ЛЕВ составляла 500–1000 мг/сут при двукратном приеме, наращивание дозы проводилось еженедельно по 500–1000 мг в зависимости от переносимости. Медиана эффективной терапевтической дозы ЛЕВ для 1-й группы составила 1000 мг/сут, для 2-й группы – 1500 мг/сут. При припадках сна суточная дозировка ЛЕВ была распределена неравномерно, с максимальной дозой вечером/перед сном.

Результаты

Показатель удержания представляет собой интегральный показатель суммарной эффективности терапии (ремиссия + уменьшение более чем на 50% частоты приступов) за вычетом всех случаев отмены ПЭП. Процент удержания на монотерапии ЛЕВ в группах пациентов, получающих рЛЕВ и вЛЕВ на протяжении 12 мес, оказался идентичным (до десятых долей процента).

Как следует из табл. 4, ремиссия на период 12 мес была достигнута в обеих группах пациентов с фокальной эпилепсией в 73,4 и 77,8% случаев соответственно, что свидетельствует о высокой эффективности ЛЕВ при ФЭ. Дополнительно в 5–10% случаев эффективности удалось добиться за счет снижения частоты эпилептических припадков более чем на 50% (рис. 1).

Отмена ЛЕВ в связи с его недостаточной эффективностью произведена в обеих группах наблюдения в среднем в 10% случаев. Как правило, она производилась после 6 мес терапии. Также в обеих группах пациентов были зарегистрированы случаи учащения (два в 1-й и один – во 2-й) эпилептических припадков в начальный период титрации ЛЕВ, потребовавшие его отмены. НЯ были легкими, наблюдались преимущественно в период титрации дозы ЛЕВ и характеризовались раздражительностью, сонливостью и/или трудностью засыпания. В рубрику «Отмена в связи с другими причинами» были включены пациенты, связь с которыми была потеряна; пациенты, самостоятельно изменявшие терапию, либо те, кому назначалась битерапия, что автоматически исключало данного больного ФЭ из исследования (рис. 2). Суммарно отмена ЛЕВ за исследованный период была проведена с частотой 17,5% как для 1-й (10,5+2,8+4,2%), так и для 2-й (9,5+3,2+4,8%) группы наблюдения (табл. 4), причем в 1-й группе часть пациентов отменили ЛЕВ самостоятельно в связи с высокой стоимостью препарата, тогда как во 2-й группе отмена ЛЕВ по этой причине ни в одном случае произведена не была.

При возникновении раздражительности отмену ЛЕВ не производили. В этой ситуации дозировка ЛЕВ снижалась до исчезновения НЯ, и если приходилось комбинировать ЛЕВ с другим ПЭП, то данное наблюдение также исключа-

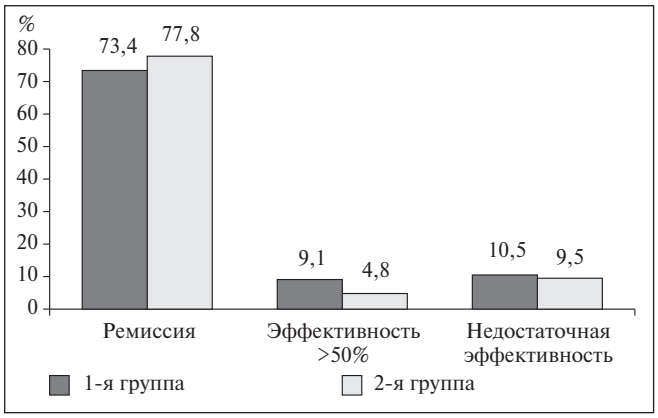

Рис. 1. *Показатели эффективности ЛЕВ при длительности его применения 12 мес*

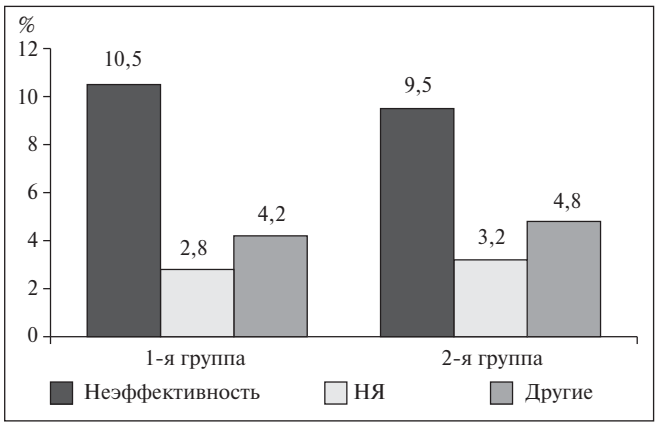

Рис. 2. *Причины отмены ЛЕВ в течение первого года*

лось из анализа и проводилась по рубрике «отмена в связи с другими причинами».

Во всех наблюдениях у пациентов, достигших ремиссии заболевания, либо с улучшением более чем на 50% КЖ оценивалось на 4–5 баллов по 5-балльной аналоговой шкале. При замене на ЛЕВ ПЭП из других фармакологических групп отмечен практически облигатно положительный клинический эффект в виде повышения КЖ, что, вероятно, можно объяснить исчезновением НЯ, которые наблюдались при применении исходных ПЭП, и ноотропным действием ЛЕВ.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о высокой эффективности и отличной переносимости ЛЕВ в терапии ФЭ. Эффективность ЛЕВ в виде референтной и воспроизведенной форм на протяжении 12 мес наблюдения оказалась высокой и составила 82,5% и в том, и в другом случае. Результаты согласуются и дополняют ранее полученные данные мультицентрового открытого рандомизированного исследования в параллельных группах Komet, в котором была проанализирована эффективность ЛЕВ при впервые выявленной эпилепсии в сравнении с пролонгированными формами вальпроевой кислоты (ВК) и КБЗ также на протяжении 1 года [10]. В исследовании E. Trinka и соавт. 2013 г. [10] ЛЕВ была продемонстрирована не меньшая эффективность в сравнении с пролонгированными формами ВК и КБЗ. В настоящем наблюдении эффективность ЛЕВ оказалась значительно выше; медиана ЛЕВ для 1-й группы пациентов составила 1000 мг/сут, а для 2-й – 1500 мг/сут. Более высокие дозы ЛЕВ во 2-й группе испытуемых были, вероятно, обусловлены большей длительностью заболевания, так как в ранее проведенном нами пилотном исследовании дозировки рЛЕВ и вЛЕВ при одинаковой эффективности были идентичными [11].

Частота случаев отмены препарата вследствие недостаточной эффективности, в связи с НЯ или вследствие других причин в группах пациентов настоящего исследования была одинаковой и составила по 17,5% в обеих группах.

Во всех наблюдениях КЖ пациентов не ухудшилось, а при переводе с других ПЭП даже наблюдалась тенденция к его улучшению за счет лучшей переносимости, положительного эмоционального настроя, повышения скорости мышления, как было отмечено ранее [3]. Применение ЛЕВ приводило к улучшению КЖ у большинства пациентов, а также к снижению уровня тревоги и депрессии и коррелировало с клиническим улучшением [12].

Вопросы взаимозаменяемости ПЭП в пределах одного МНН вызывают бурные дебаты на страницах профессиональных журналов [13, 14] и в материалах конгрессов и конференций [15] в связи с высокой актуальностью проблемы. Практически во всех публикациях доказаны преимущества референтного ПЭП [14, 16]. Существует несколько общепринятых подходов к проблеме сопоставимости ПЭП в пределах одного МНН. Прежде всего, это определение фармацевтической и биоэквивалентности сравниваемых препаратов разных производителей. В соответствии с этим положением Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) с 1984 г. не требует проведения клинических испытаний воспроизведенного препарата, достаточно лишь исследования фармакокинетических показателей (AUG, C_{max}) оригинального и воспроизведенного препаратов на небольшой группе здоровых испытуемых. Существует методика исследования фармакокинетических показателей, а также эффективности/переносимости оригинального и воспроизведенного ПЭП путем последовательного приема (обычно по 4 нед) одинаковых дозировок препарата одними и теми же пациентами. Настоящее исследование проводилось в условиях реальной клинической практики: оценивались клинический эффект, частота развития НЯ и показатель удержания при применении монотерапии рЛЕВ (1-я группа пациентов, n=143) и вЛЕВ (2-я группа, n=63). Полученные результаты свидетельствуют о сравнимых эффективности, переносимости и удержании на препарате независимо от того, принимали пациенты с ФЭ референтный или воспроизведенный ЛЕВ. Отсутствие достоверных различий клинической эффективности, частоты развития НЯ и КЖ в двух группах пациентов, получавших рЛЕВ и вЛЕВ, вероятно, обусловлено тем, что, несмотря на то что ЛЕВ входит в группу ПЭП с узким терапевтическим диапазоном, он относится к третьей категории [17]. Согласно рекомендациям Британской комиссии по лекарственным препаратам, для ПЭП этой категории, в которую входят ЛЕВ, лакосамид, тиагабин, габапентин, прегабалин, этосуксимид и вигабатрин, замена бренда не требует тщательного контроля [17].

Полученные в настоящем исследовании результаты указывают на отсутствие достоверных различий эффективности/переносимости рЛЕВ и вЛЕВ у пациентов с ФЭ подросткового возраста (старше 16 лет) и взрослых на протяжении 12 мес. Сопоставимость клинических результатов предполагает их возможную взаимозаменяемость, особенно при вынужденных ситуациях, связанных с перебоями в лекарственном обеспечении, однако эта замена должна производиться только после обязательного обсуждения данного вопроса с пациентом и освещения всех возможных последствий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54(3):551-63. doi: 10.1111/epi.12074

2. Власов ПН, Карлов ВА, Камелькова ЕГ. Результаты монотерапии леветирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых. Журнал невропатологии и психиатрии. 2010;(11):15-20 [Vlasov PN, Karlov VA, Kamel'kova EG. Results of monotherapy of levetiracetam of partial epilepsy in adults. *Zhurnal Nevropatologii i Psikhiatrii.* 2010;(11):15-20 (In Russ.)].

3. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 718 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adults, women and men]. Moscow: Meditsina; 2010. 718 p. (In Russ.)].

4. Карлов ВА, Власов ПН, Камелькова ЕГ, Шахабасова ЗС. Длительная монотерапия леветирацетамом парциальной эпилепсии у взрослых. Неврология, нейропсихиатрия психосоматика. 2012;(спецвыпуск 1):43-7 [Karlov VA, Vlasov PN, Komelkova EG, Shakhabasova ZS. Long-term levetiracetam monotherapy for partial epilepsy in adults. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika = Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks.* 2012;4(1S):43-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2498
5. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:119-40. doi: 10.1586/ern.09.136
6. Карлов ВА, Авакян ГН, Калинин ВВ и др. Псевдофармакорезистентность эпилепсии – современное состояние, проблемы и пути решения. Заключение совета экспертов по эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015;(1):69 [Karlov VA, Avakyan GN, Kalinin VV, et al. Pseudopharmacoresistance of epilepsy – the current state, problems and solutions. Conclusion of the Council of Experts on Epileptology. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya.* 2015;(1):69 (In Russ.)].
7. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. *WHO Technical Report Series.* 2006;937 Ann 7:347-90.
8. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ от 12.04.2010 (ред. от 03.07.2016) [The Federal Law "On the circulation of medicinal products" No. 61-ФЗ of 12.04.2010 (as amended on 03.07.2016)].
9. Карлов ВА, Власов ПН, Хабибова АО. Возможности формализованых методов в объективизации динамики тяжести течения эпилепсии. Неврологический вестник (Казань). 1998;29(1-2):30-3 [Karlov VA, Vlasov PN, Khabibova AO. Possibilities of formalized methods in the objectivization of the dynamics of the severity of epilepsy. *Nevrologicheskiy Vestnik (Kazan').* 1998;29(1-2):30-3 (In Russ.)].
10. Trinka E, Marson AG, van Paesschen W, et al.; KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(10):1138-47. doi: 10.1136/jnnp-2011-300376
11. Карлов ВА, Власов ПН, Жидкова ИА. Предварительные результаты эффективности генерического препарата леветирацетама (эпитерра) в монотерапии эпилепсии у взрослых пациентов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(спецвыпуск 1):36-40 [Karlov VA, Vlasov PN, Zhidkova IA. Efficacy of generic levetiracetam (epiterra) in monotherapy for epilepsy in adult patients: Preliminary results. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika = Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks.* 2015;(1S):36-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-1S-36-40
12. Hagemann A, May TW, Nieder E, et al. Quality of life, anxiety and depression in adult patients after add-on of levetiracetam and conversion to levetiracetam monotherapy. *Epilepsy Res.* 2013;104(1-2):140-50. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.08.005
13. Markoula S, Chatzistefanidis D, Gatzonis S, et al. Brand-to-generic levetiracetam switch in patients with epilepsy in a routine clinical setting. *Seizure.* 2017;48:1-6. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.012
14. Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкребнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов – клиническая эффективность, безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;(спецвыпуск 1):4-10 [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebneva II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;(1S):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10
15. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomised controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):365-72. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00014-4
16. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Эффективность лечения эпилепсии в Московской области в современных условиях лекарственного обеспечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(3):10-4 [Rudakova IG, Belova YuA. Efficiency of epilepsy treatment in the Moscow Region under the present-day conditions of drug provision. *Nevrologiya, Neyropsikhiatriya, Psikhosomatika = Nevrology, Neiropsikhiatry, Psikhosomatiks.* 2015;7(3):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2015-3-10-14
17. Antiepileptic drugs: new advice on switching between different manufacturers' products for a particular drug. Available from: www.gov.uk/

Поступила 14.03.2018

Исследование поддержано ООО «Тева». 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.