

Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Затолочина К.Э.  
 Кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО  
 «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия  
 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

## Генерические замены противосудорожных препаратов: можно ли поставить точку в дискуссии?

Политика генерических замен лекарственных средств с целью снижения стоимости фармакотерапии была предложена ВОЗ в конце прошлого века, однако дискуссия об их экономических преимуществах не прекращается до настоящего времени. Наиболее активная дискуссия о целесообразности переключения пациента с эпилепсией с оригинатора на генерик развернулась в отношении противосудорожных препаратов. В статье приводятся данные отечественных и зарубежных исследований о терапевтической эффективности и безопасности генериков антиконвульсантов по сравнению с оригинаторами и о влиянии генерических замен на стоимость противосудорожной терапии. Подчеркивается значение качества генериков, их лекарственных форм и регуляторных требований, предъявляемых при регистрации генериков. Обсуждается проблема «генерической неустойчивости».

**Ключевые слова:** противосудорожные препараты; генерические замены.

**Контакты:** Елена Андреевна Ушкалова; [eushk@yandex.ru](mailto:eushk@yandex.ru)

**Для ссылки:** Ушкалова ЕА, Зырянов СК, Затолочина КЭ. Генерические замены противосудорожных препаратов: можно ли поставить точку в дискуссии? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):75–80.

*Generic substitutions of antiepileptic drugs: Is it possible to put an end to the discussion?*

*Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Zatolochina K.E.*

*Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University of Russia, Moscow, Russia  
 6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198*

A policy on generic substitutions, which is aimed at reducing the cost-effectiveness of pharmacotherapy, was proposed by the WHO at the end of the 20<sup>th</sup> century; however, but the debate about their economic benefits has continued until now. There have been the most active discussions of whether an epileptic patient may be switched from brand-name to generic antiepileptic drugs. The paper gives data obtained in Russian and foreign studies of the therapeutic efficacy and safety of anticonvulsant generics versus their brand-name drugs, as well as the impact of generic substitutions on the cost-effectiveness of antiepileptic therapy. Emphasis is placed on the importance of the quality of generic medicines, their dosage forms, and regulatory requirements for registration of generics. The problem of generic instability is under discussion.

**Keywords:** antiepileptic drugs; generic substitutions.

**Contact:** Elena Andreevna Ushkalova; [eushk@yandex.ru](mailto:eushk@yandex.ru)

**For reference:** Ushkalova EA, Zyryanov SK, Zatolochina KE. Generic substitutions of antiepileptic drugs: Is it possible to put an end to the discussion? Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;(Special Issue 1):75–80.

**doi:** 10.14412/2074-2711-2018-1S-75-80

Постоянный рост цен на лекарственные средства (ЛС) и медицинские услуги уже в 90-х годах прошлого века привел к ситуации, когда, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ни в одной стране не осталось достаточных средств на здравоохранение [1]. С целью снижения стоимости фармакотерапии ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся рациональным использованием ЛС, рекомендовали проведение в дотируемой медицине политики генерических замен. Эта политика положена в основу формирования различного рода ограничительных перечней в разных странах мира, включая Российскую Федерацию. Однако вопрос о генерической замене ЛС остается одним из самых сложных и наиболее ши-

роко обсуждаемых как в отечественной, так и в международной научной литературе.

Единственным преимуществом воспроизведенных препаратов является их более низкая цена, однако для того, чтобы она приводила к снижению стоимости лечения, генерики должны обладать сходной с оригинаторами терапевтической эффективностью и безопасностью. Одна из первых статей, предостерегающих от применения некачественных генериков, в том числе очень дешевых препаратов, потенциально несущих риск нанесения вреда здоровью пациента, была размещена на сайте ВОЗ под рубрикой официальных материалов этой организации в 2000 г. [2]. Авторы статьи указывают, что «качество имеет стои-

мость» и, соответственно, только качественные генерики могут обеспечивать экономические преимущества перед инновационными препаратами. В свою очередь, для обеспечения адекватного качества необходим его надлежащий контроль не только на разных стадиях производства (контроль сырья, контроль в процессе производства и контроль готового продукта), но и в процессе хранения и дистрибуции ЛС.

Наиболее активная дискуссия о целесообразности генерических замен развернулась по поводу противоэpileптических препаратов (ПЭП). Уже в начале 90-х годов XX в. с предостережениями о генерических заменах антиконвульсантов выступили Американская академия неврологии [3, 4] и Международная противоэpileптическая лига [5]. В частности, последняя не рекомендовала переключение на генерические препараты пациентов с эпилепсией, у которых удалось достичь ремиссии при применении инновационного антиконвульсанта [5]. Аналогичной позиции придерживаются и ведущие отечественные epileптологи, принявшие 7 декабря 2016 г. резолюцию рабочей группы Российской противоэpileптической лиги, в которой рекомендуется избегать неконтролируемой замены противоэpileптических ЛС в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) и между разными лекарственными формами одного и того же препарата [6].

ПЭП являются самой хорошо изученной в плане генерических замен фармакологической группой. В литературе опубликовано большое количество исследований и описаний клинических случаев, свидетельствующих о снижении эффективности, в том числе приводящей к созданию угрозы жизни пациентов, и о повышении частоты побочных эффектов при генерических заменах антиконвульсантов [8–17]. По данным исследований, проведенных в США, при переводе с оригинального препарата на воспроизведенный клиническое ухудшение состояния испытывают до 68% пациентов с эпилепсией, повышение частоты побочных эффектов – 56%, а при переключении с одного воспроизведенного препарата на другой эти значения достигают 33 и 27% соответственно [18]. В ряде зарубежных исследований показано, что до 90% «прорывных» судорог при эпилепсии возникают именно при генерических заменах ПЭП [10, 14].

Согласно заключению систематического обзора 68 научных статей, генерические замены ПЭП могут негативно влиять на эффективность терапии и качество жизни пациентов, в связи с чем его авторы поддержали международные рекомендации о необходимости избегать переключения пациентов с хорошо контролируемой эпилепсией с одного ПЭП на другой, в том числе с оригинатора на генерик, с генерика на оригинатор и с одного генерика на другой [16]. Авторы другого систематического обзора, включавшего в общей сложности 89 рандомизированных и обсервационных исследований, пришли к следующему выводу: с учетом «низкой доказательной силы» можно предположить, что инновационные и генерические противоэpileптические препараты оказывают сходную эффективность и аналогичны, с точки зрения переносимости и безопасности, в случае когда назначаются больным эпилепсией в качестве стартовых ЛС, однако переключение с одного препарата на другой ассоциируется с большим числом госпитализаций и более длительным пребыванием в стационаре [19].

Еще в одном систематическом обзоре, в котором оценивались результаты генерической замены психотропных препаратов, в том числе антиконвульсантов (вальпроат, карбамазепин, ламотриджин, габапентин, топирамат), применяемых в качестве нормотимиков при психических расстройствах, отмечены отличия фармакокинетики воспроизведенных препаратов от инновационных, развитие нежелательных реакций (НР) после замены и снижение приверженности пациентов лечению, при этом экономическая выгода оказалась значительно ниже, чем предполагалось [20]. Авторы этого обзора пришли к заключению, что, несмотря на гетерогенность проведенных исследований и возможное влияние вмешивающихся факторов, имеющиеся данные позволяют выразить обеспокоенность по поводу генерических замен антиконвульсантов и рекомендовать перевод на генерики только на индивидуальной основе при условии обеспечения тщательного мониторинга, в том числе концентраций препаратов в крови.

Проблемы с биоэквивалентностью, а также эффективностью и безопасностью терапии при переключении пациентов с одного ПЭП на другой были отмечены и в отечественных исследованиях [21–28]. По данным российской службы фармаконадзора, среди спонтанных сообщений о НР, развивающихся на фоне генерических замен, преобладают именно сообщения, касающиеся ПЭП и составляющие значительную долю всех сообщений, поступающих по поводу препаратов данной группы [25]. Например, сообщения о НР при замене препаратов вальпроевой кислоты составили 21,4% от всех сообщений о данном действующем веществе, ламотриджина – 20,0% и топирама – 18,6%. Во всех этих сообщениях преобладали случаи неэффективности при замене, которые проявлялись учащением судорожных припадков. При этом неэффективность или НР развивались в 78,5% случаев переключения с оригинального препарата вальпроевой кислоты на генерик и в 11,0% случаев переключения с одной лекарственной формы оригинального препарата на другую [26, 27]. НР, развивающиеся при генерической замене, у большинства пациентов отвечали критериям серьезности и приводили к госпитализации или увеличению ее продолжительности [26–28]. «Прорывные» судорожные припадки, отсутствие терапевтического эффекта, повышение концентраций ЛС в сыворотке крови, побочные и токсические эффекты при переключении пациентов на воспроизведенные препараты вальпроевой кислоты широко описаны и в зарубежной литературе [16].

Некоторые авторы считают, что в погоне за экономией бюджета регуляторные органы, рекомендуя замену оригинатора на самый дешевый генерик ПЭП, жертвуют вопросами безопасности пациента [14]. Аналогичного мнения придерживаются 75% врачей и 65% пациентов в США и Канаде [11]. Однако генерическая замена во многих случаях не оправдана и с экономической точки зрения.

В ряде работ показано, что различия в терапевтической эффективности и/или переносимости могут нивелировать потенциальные экономические преимущества генериков перед оригинальными препаратами. Так, в зарубежных и отечественных исследованиях противосудорожных препаратов показана необходимость коррекции дозы и/или интервалов между введениями доз при переключении с оригинального препарата на генерик или наоборот

[21, 22, 29, 30]. Например, переключение с инновационного препарата ламотриджина на генерик привело к необходимости увеличения средней суточной дозы препарата с 229,5 до 279 мг, что обусловило потерю экономических преимуществ генерика [30]. Подкомитет по оценке лекарств и технологий при Американской академии неврологии подсчитал, что ежегодная экономия при замене оригинального препарата карбамазепина генериками может быть в несколько раз перекрыта расходами на преодоление медицинских проблем, возникающих при лечении генериками [31]. Аналогичные данные были получены при генерических заменах топирамата [32]. В исследовании, проведенном в Испании, перевод 9% пациентов с оригинального препарата карбамазепина на генерик вызывал повышение стоимости лечения одного пациента с эпилепсией на 38,17 евро, а расходов в стране — на 2 748 000 евро в год [33]. Большое исследование (33 625 пациентов, в том числе 18 125 пациентов со стабильной эпилепсией и 15 500 пациентов с нестабильной эпилепсией), проведенное в США, также показало, что лечение генерическими препаратами сопряжено с более высокими затратами, по сравнению с оригинальными ЛС [34, 35]. Применение генериков ассоциировалось со значительным возрастанием использования медицинских услуг и риска развития связанных с эпилепсией медицинских событий, в том числе у пациентов со стабильным заболеванием [35]. Периоды лечения генериками ассоциировались с более высокой стоимостью медицинского обслуживания (в среднем на 3186 долларов) и общей стоимости лечения (в среднем на 3254 доллара) [34]. Эта закономерность прослеживалась при стабильной и нестабильной эпилепсии, в разных подгруппах пациентов и при применении ПЭП «старого» и «нового» поколения. Другие исследования, проводимые в США и Канаде, также постоянно демонстрируют более высокие затраты здравоохранения при применении генериков ПЭП по сравнению с оригинальными [36].

В недавно опубликованном систематическом обзоре 40 исследований в 10 различных терапевтических областях не удалось подтвердить предположение о том, что применение генериков в целом позволяет экономить финансовые ресурсы [37]. В 64% из 22 исследований, в которых проводился экономический анализ, замена оригинального препарата на генерик приводила не к снижению, а к повышению стоимости лечения, а сопоставимая терапевтическая эффективность генерика с инновационным препаратом отмечена в 76% случаев терапии *de novo* и в 67% случаев поддерживающей терапии [37]. Авторы подчеркнули, что недостаточная клиническая эффективность и, как следствие, отсутствие фармакоэкономической эффективности при генерической замене наиболее характерны для ПЭП и иммунодепрессантов.

Создание идентичного ЛС представляется достаточно сложной задачей с технологической точки зрения [38]. Это обусловлено как различиями в производстве действующего вещества, приводящими к изменению размера частиц и разному соотношению кристаллических и аморфных форм, состава и количественного содержания примесей, так и различиями во вспомогательных веществах и процессах производства готовых лекарственных форм (например, таблеток).

Качество генериков в значительной степени определяется качеством субстанции действующего вещества. Поскольку до 50% стоимости производства препарата составляет стоимость субстанции, производители воспроизведенных препаратов стараются использовать недорогие субстанции, производимые в Индии, Китае, Вьетнаме и на Украине [39]. Следует отметить, что первые две страны являются основными производителями фальсифицированных препаратов в мире [40]. Количество препаратов, произведенных на основе китайских и индийских субстанций, растет во всем мире. В частности, в США в 2007 г. было зарегистрировано 350 препаратов и лекарственных форм, произведенных на основе индийских субстанций, в то время как в конце 90-х годов XX в. на рынке США было лишь 8 индийских генериков [41].

Эффективность и безопасность ЛС зависят не только от действующих, но и от вспомогательных веществ. Их замена в воспроизведенных препаратах может приводить к появлению токсических и аллергических реакций, непредвиденных НР и лекарственных взаимодействий, отсутствующих у соответствующего оригинального препарата [42]. В литературе описано достаточно много случаев, связанных с повышением токсичности ЛС вследствие замены в их составе вспомогательных веществ. Например, замена кальция сульфата на лактозу в составе одного из препаратов фенитона привела к существенному ускорению растворимости, всасывания и повышения концентраций действующего вещества, что в итоге вызвало вспышку интоксикаций данным препаратом в Австралии [43].

С точки зрения безопасности интерес представляет моделирование генерических замен у 5 тыс. виртуальных пациентов, включавшее сценарии применения генериков с АУС в пределах 90–110% от оригинального препарата и с АУС 80–123,5%, которое показало, что в потенциально опасную зону (АУС <0,67 или >1,5) при переключении с оригинала на генерик попадают 94% пациентов, а при переключении с генерика на генерик — 88–91% пациентов [44]. Результаты исследования позволили сделать вывод об опасности генерических замен у большинства пациентов, особенно при применении ЛС с узким терапевтическим индексом, к которым относятся ПЭП.

В определенной степени терапевтической неэквивалентности воспроизведенных препаратов оригинаторам способствуют и требования, предъявляемые к ним при регистрации. Не касаясь подробно этих вопросов, которые освещены в статье С.К. Зырянова и соавт. [45], хотелось бы обратить внимание на то, что проблемы с безопасностью генерических замен препаратов с узким терапевтическим индексом привело Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) к необходимости изменения рекомендаций по изучению их биоэквивалентности [46]. Первые же исследования ПЭП в соответствии с новыми стандартами FDA доказали, что они позволяют подтвердить биоэквивалентность качественных генериков ламотриджина оригинальному препарату и между собой [47–49]. В результате этих исследований было установлено и то, что минимальные различия в фармакокинетических параметрах генерика и оригинального препарата не могут быть причиной повышения частоты судорог и развития побочных эффектов при переключении, тем более что в одном

из исследований были выявлены крайне широкие колебания основных фармакокинетических параметров одних и тех же препаратов ламотриджина у одних и тех же пациентов: различия в показателях  $C_{max}$  составили 15%, AUC – 8% [49].

Основываясь на результатах проведенных исследований, Американское общество эпилепсии (AES) выступило с заявлением о своей позиции по вопросу генерических замен ПЭП [50]. В нем говорится, что новые стандарты FDA для оценки биоэквивалентности адекватны для пациентов с эпилепсией, а генерические замены ПЭП, изученных в соответствии с новыми стандартами, снижают стоимость терапии, не оказывая негативного влияния на ее эффективность. Однако при выборе генериков врачи должны быть уверены, что назначают пациентам адекватный биоэквивалентный препарат, одобренный FDA. Эксперты AES подчеркнули недопустимость замен между лекарственными формами с немедленным и замедленным высвобождением действующего вещества. Специалистам здравоохранения при проведении генерических замен рекомендовано следовать высочайшим стандартам оказания медицинской помощи и объяснять пациентам, что генерические препараты эквивалентны оригинальным, при этом не ссылаясь на более низкую стоимость лечения первыми. AES также поддерживает продолжающиеся исследования FDA, направленные на изучение степени влияния связанных с генерическими заменами факторов (например, препаратов с замедленным высвобождением действующего вещества, формы и цвета лекарственных форм, ноцебо-эффекта) на приверженность терапии и исходы лечения.

Последнее связано с наличием так называемых генерически неустойчивых (generic-brittle) пациентов, т. е. тех, у кого при замене препарата повышен риск развития судорожных синдромов и/или побочных эффектов [47, 51]. Доля таких пациентов среди больных эпилепсией может составлять 40–50% [51, 52]. К факторам, способным повлиять на приверженность пациентов лечению генериком и, как следствие, терапевтический ответ, относятся внешний вид таблеток и капсул [50], а также ноцебо-эффект, который может быть обусловлен представлениями врачей и пациентов о более низкой эффективности генерика по сравнению с оригиналом [53], и даже более низкая цена генерика, что было показано в исследовании с участием пациентов с болезнью Паркинсона [54]. Однако остается и много непонятных фактов, в том числе полученных в сравнительном исследовании генерика ламотриджина с оригинальным препаратом, проведенном в рамках тестирования новых стандартов биоэквивалентности FDA

[47]. Например, у пациента с практически одинаковыми фармакокинетическими показателями генерика и оригинального препарата при переключении на генерик частота судорог значительно повышалась, в то время как у пациента с максимальными различиями фармакокинетики повышения частоты судорог или НР при переключении не наблюдалось [47].

Факторы риска «генерической неустойчивости» изучаются. Согласно предварительным данным, она не может быть объяснена полом, возрастом, расой, числом ПЭП, наличием аллергии на последние или хирургических вмешательств по поводу эпилепсии в анамнезе, числом сопутствующих заболеваний, наличием аутоиммунных заболеваний и общим числом получаемых пациентом ЛС [51].

Кроме того, как показали недавние исследования, даже при замене одного препарата с замедленным высвобождением на другой чрезвычайно важно учитывать лекарственную форму, в которой он выпускается. Так, препараты вальпроевой кислоты существуют в виде таблеток с замедленным высвобождением и в виде микрогранул с длительным высвобождением действующего вещества. В исследовании Д.Ю. Гребенкина и соавт. [55], посвященном изучению кинетики растворения пролонгированных препаратов вальпроевой кислоты разных производителей, было продемонстрировано, что кинетика растворения таблеток и микрогранул существенно различается, что не позволяет в полной мере говорить об их взаимозаменяемости. Авторы исследования полагают, что найденные различия в растворимости могут иметь клинические последствия при переводе пациентов с одной лекарственной формы с замедленным высвобождением активного вещества на другую.

Таким образом, новые стандарты биоэквивалентности FDA позволяют повысить эффективность и безопасность переключения пациентов с инновационных препаратов на *качественные* генерики, однако не ставят окончательную точку в изучении генерических замен ПЭП, а следовательно, и в дискуссии по данной проблеме. Кроме того, следует отметить, что практически все исследователи в рамках тестирования новых стандартов изучали ламотриджин. С нашей точки зрения, изучения в этом отношении требуют и другие ПЭП, прежде всего вальпроат, остающийся одним из самых широко применяемых препаратов этой группы в мире [56–59]. В ожидании же результатов новых исследований при необходимости генерических замен ПЭП можно только рекомендовать использование ЛС с хорошо изученными свойствами (в том числе и фармакокинетическими) в пределах одной и той же лекарственной формы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Herxheimer A. Независимые лекарственные бюллетени: ответы на насущные вопросы. Монитор основных лекарств. 1995;(3):19 [Herxheimer A. Independent medical bulletins: answers to pressing questions. *Monitor Osnovnykh Lekarsiv*. 1995;(3):19 (In Russ.)].
2. Videau JY, Fundafunda B. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost. *WHO Drug Inform*. 2000;14(2):77–81.
3. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1990;40:1641–3. doi: 10.1212/WNL.40.11.1641
4. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, et al. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology*. 2007;68:1249–50. doi: 10.1212/01.wnl.0000259400.30539.cc
5. Percuccia E, Albani F, Capovilla G, et al. Recommendations of the Italian League against epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:16–20. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00871.x
6. Резолюция заседания рабочей группы Российской противозэпилептической 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.)].
7. Jain KK. Investigation and management of loss of efficacy of an antiepileptic medication using carbamazepine as an example. *J R Soc Med*. 1993;86:133-6.
8. Mayer T, May TW, Sandmann M, et al. Clinical Problems with Generic Antiepileptic Drugs. *Clin Drug Invest*. 1999;18(1):17-26. doi: 10.2165/00044011-199918010-00003
9. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav*. 2004;5:995-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2004.05.011
10. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, et al. Adverse clinical consequences of compulsory generic switching of antiepileptic drugs. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California; 2006. Abstract 2.206.
11. Berg MJ, Gross RA. Physician and patients perceive that generic drug substitution of antiepileptic drugs can cause breakthrough seizures-results from a US survey. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California; 2006. Abstract 2.105.
12. Makus KG, McCormick J. Substituting generic lamotrigine for brand-name lamotrigine (Lamictal) in patients with epilepsy: an observational assessment of outcomes in Canada. Program and abstracts of the First North American Regional Epilepsy Congress: 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California; 2006. Abstract 2.219.
13. 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
14. Al-Baradie RS. Generic substitution of antiepileptic drugs. A needed battle? *Neurosciences (Riyadh)*. 2008 Jul;13(3):211-6.
15. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue? *Epilepsia*. 2007 Oct;48(10):1825-32. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01272.x
16. 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
17. Sankar R, Glauser TA. Understanding therapeutic equivalence in epilepsy. *CNS Spectr*. 2010 Feb;15(2):112-23. doi: 10.1017/S10928
18. Rascati KL, Richards KM, Johnsrud MT, Mann TA. Effects of antiepileptic drug substitution on epileptic events requiring acute care. *Pharmacotherapy*. 2009 Jul;29(7):769-74. doi: 10.1592/phco.29.7.769
19. Talati R, Scholle JM, Phung OP, et al. Efficacy and safety of innovator versus generic drugs in patients with epilepsy: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2012 Apr;32(4):314-22. doi: 10.1002/j.1875-9114.2012.01099
20. Desmarais JE, Beauclair L, Margoese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Dec;17(6):750-60. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x
21. Соколов АВ, Белоусов ЮБ, Тищенко ИФ. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2006;10:26-31 [Sokolov AV, Belousov YuB, Tishchenko IF. Comparative pharmacokinetics of controlled-release valproic acid preparations. *Remedium. Zhurnal o Rossiyskom Rynke Lekarstv i Meditsinskoy Tekhnike*. 2006;10:26-31 (In Russ.)].
22. Рогачева ТА, Мельникова ТС, Петрухин АС и др. О взаимозаменяемости препаратов вальпроевой кислоты в терапии эпилепсии. Лечащий врач. 2008;(6):90-2 [Rogacheva TA, Mel'nikova TS, Petrukhin AS, et al. On the interchangeability of valproic acid preparations in the therapy of epilepsy. *Lechashchiy Vrach*. 2008;(6):90-2 (In Russ.)].
23. Бадалян ОЛ, Бурд СГ, Савенков АА и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности производных вальпроевой кислоты: опыт применения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014;6(2):39-44 [Badalyan OL, Burd SG, Savenkov AA, et al. Comparative evaluation of efficacy and safety of valproic acid derivatives: experience of application. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2014;6(2):39-44 (In Russ.)].
24. Мухин КЮ, Пылаева ОА, Бобылова МЮ. Проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические аналоги: фокус на Топамакс (обзор литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии. 2016;11(2):42-51 [Mukhin KYu, Pylaeva OA, Bobylova MYu. Problems associated with replacing the original antiepileptic drugs with generic analogues: focus on Topamax (literature review and case description). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii*. 2016;11(2):42-51 (In Russ.)].
25. Громов СА, Табулина СД. Использование вальпроатов-генериков (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 generic valproate (enkorat-chrono) in the treatment of patients with epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005;105(4):22-6 (In Russ.)].
26. Затолочина КЭ, Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН и др. Проблемы взаимозаменяемости противосудорожных лекарственных препаратов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017;(12):16-21 [Zatolochina KE, Pasternak EYu, Alyautdin RN, et al. Problems of the interchangeability of antiepileptic drugs. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2017;(12):16-21 (In Russ.)].
27. Pasternak E, Alyautdin R, Asetskaya I, et al. Safety and efficacy of valproic acid preparations. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27 Suppl 1:S31-2. doi: 10.3233/JRS-150679
28. Пастернак ЕЮ, Аляутдин РН, Асеева ИЛ, Романов БК. Проблемы взаимозаменяемости противосудорожных средств: безопасность и эффективность препаратов вальпроевой кислоты. Неврологический журнал. 2015;(5):34-9 [Pasternak EYu, Alyautdin RN, Asetskaya IL, Romanov BK. Problems of the interchangeability of anticonvulsants: safety and efficacy of valproic acid preparations. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2015;(5):34-9 (In Russ.)].
29. 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;48:464-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01007.x
30. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;70:2179-86. doi: 10.1212/01.wnl.0000313154.55518.25
31. Nuwer MR, Browne TR, Dodson WE, et al. Generic substitutions for antiepileptic drugs. *Neurology*. 1990;40:1647-51. doi: 10.1212/WNL.40.11.1647
32. Duh MS, Paradis PE, Latremouille-Viau D, et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. *Neurology*. 2009;72:2122-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181aa5300
33. Argumosa A, Herranz JL. The clinical and economic impact of generic drugs in the treatment of epilepsy. *Rev Neurol*. 2005 Jul 1-15;41(1):45-9.
34. Helmers SL, Paradis PE, Manjunath R, et al. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy Behav*. 2010 Aug;18(4):437-44. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.05.015
35. Labiner DM, Paradis PE, Manjunath R, et al. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology*. 2010 May 18;74(20):1566-74. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181df091b
36. Duh MS, Cahill KE, Paradis PE, et al. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Oct;10(14):2317-28. doi: 10.1517/14656560903140525
37. Gothe H, Schall I, Saverno K, et al. The Impact of Generic Substitution on Health and Economic Outcomes: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015 Aug;13 Suppl 1:S21-33. doi: 10.1007/s40258-014-0147-0
38. Genazzani AA, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs*

- R D. 2008;9(2):65-72. doi: 10.2165/00126839-200809020-00001
39. Белоусов ЮБ. Генерики — мифы и реалии. Ремедиум. 2003;(7-8):4-9 [Belousov YuB. Generics — myths and realities. *Remedium*. 2003;(7-8):4-9 (In Russ.)].
40. WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
41. Kaufman M. FDA Scrutiny Scant In India, China as Drugs Pour Into U.S. Washington Post. June 17, 2007.
42. Silverstein I, Jacobs MG, Falk A, et al. Excipient-Control Strategies. *Pharm Technol*. 2008;2008 (5 Suppl).
43. Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD. Outbreak of anticonvulsant intoxication in an Australian city. *Br Med J*. 1970 Oct 31;4(5730):271-3. doi: 10.1136/bmj.4.5730.271
44. Yim DS. Simulation of the AUC changes after generic substitution in patients. *J Korean Med Sci*. 2009 Feb;24(1):7-12. doi: 10.3346/jkms.2009.24.1.7
45. Зырянов СК, Фитилев СБ, Шкрёбнева ИИ, Возжаев АВ. Взаимозаменяемость препаратов — клиническая эффективность, безопасность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1S):4-10 [Zyryanov SK, Fitilev SB, Shkrebnaya II, Vozzhaev AV. Drug interchangeability: Clinical efficacy and safety. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psychosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-4-10
46. Yu LX, Li B, editors. FDA Bioequivalence Standards. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. *Springer*; 2014. 194 p.
47. Ting TY, Jiang W, Lionberger R, et al. Generic lamotrigine versus brand-name Lamictal bioequivalence in patients with epilepsy: a field test of the FDA bioequivalence standard. *Epilepsia*. 2015;56(9):1415-24. doi: 10.1111/epi.13095
48. Privitera MD, Welty TE, Gidal BE, et al. Generic-to-generic lamotrigine switches in people with epilepsy: the randomized controlled EQUIGEN trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):365-72. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00014-4
49. Berg M, Welty TE, Gidal BE, et al. Bioequivalence Between Generic and Branded Lamotrigine in People With Epilepsy: The EQUIGEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74(8):919-26. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.0497
50. Vossler DG, Anderson GD, Bainbridge J. AES Position Statement on Generic Substitution of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Curr*. 2016 May-Jun;16(3):209-11. doi: 10.5698/1535-7511-16.3.209
51. Polli J, Ting TU. Bioequivalence in Epilepsy Patients and Assessment of Generic Brittleness. Available from: [https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-of-excellence-in-regulatory-science-and-innovation/news-and-events/slides-generics-workshop/Polli%20Ting\\_Generic%20Substitutability\\_Nov%202016.pdf](https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-of-excellence-in-regulatory-science-and-innovation/news-and-events/slides-generics-workshop/Polli%20Ting_Generic%20Substitutability_Nov%202016.pdf)
52. Das S, Tung R, Ting TY, Polli JE. Frequency Of Generic Brittleness In Epilepsy Patients, AAPS 2016, Denver, CO, November 13-17, 2016.
53. Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, et al. Adverse events of placebo-treated, drug-resistant, focal epileptic patients in randomized controlled trials: a systematic review. *J Neurol*. 2015;262:501-15. doi: 10.1007/s00415-014-7391-y
54. Espay AJ, Norris MM, Eliassen JC, et al. Placebo effect of medication cost in Parkinson disease: a randomized double-blind study. *Neurology*. 2015;84:794-802. doi: 10.1212/WNL.0000000000001282
55. Гребенкин ДЮ, Устинова ЕД, Горбачева СЮ и др. Изучение кинетики растворения пролонгированных препаратов вальпроевой кислоты различных производителей. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2018;2(23):36-40 [Greibenkin DYU, Ustinova ED, Gorbacheva SYU, et al. The study of kinetics of dissolution of prolonged preparations of valproic acid of various manufacturers. *Razrabotka i Registratsiya Lekarnstvennykh Sredstv*. 2018;2(23):36-40 (In Russ.)].
56. Карпова ВИ, Пылаева ОА, Мухин КЮ, Петрухин АС. Вальпроевая кислота и ее соли — от истории открытия до клинической практики (исторический очерк). Русский журнал детской неврологии. 2011;6(3):36-46 [Karpova VI, Pylaeva OA, Mukhin KYU, Petrukhin AC. Valproic acid and its salts — from the history of discovery to clinical practice (historical essay). *Russkiy Zhurnal Detskoy Nevrologii*. 2011;6(3):36-46 (In Russ.)].
57. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, et al. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany — a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol*. 2012 Nov;259(11):2376-84. doi: 10.1007/s00415-012-6509-3
58. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, et al. Epilepsy treatment in adults and adolescents: Expert opinion, 2016. *Epilepsy Behav*. 2017 Apr;69:186-222. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.11.018
59. Cho YS, Ah YM, Jung AH, et al. Trends in Antiepileptic Drug Prescriptions for Childhood Epilepsy at a Tertiary Children's Hospital in Korea, 2001-2012. *Paediatr Drugs*. 2015 Dec;17(6):487-96. doi: 10.1007/s40272-015-0147-z

Поступила 13.05.2018

Исследование поддержано АО «Санофи-авентис групп». 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.