

## Новые антиконвульсанты: проблемы взаимозаменяемости и применения воспроизведенных лекарственных препаратов в клинической практике

В. В. Архипов<sup>1,\*</sup>, Е. А. Сокова<sup>1,2</sup>, Г. И. Городецкая<sup>1,2</sup>, О. А. Демидова<sup>1</sup>, Т. В. Александрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

**Резюме.** Статья посвящена проблеме взаимозаменяемости и терапевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных антиконвульсантов — противоэпилептических препаратов (ПЭП) первого поколения и новых. В ряде клинических исследований по изучению терапевтической эквивалентности воспроизведенных ПЭП подтверждается вывод о необходимости крайне осторожного подхода к осуществлению их замены даже в рамках одного международного непатентованного наименования, в том числе между разными лекарственными формами одного препарата. Цель работы — анализ факторов, приводящих к неправильной оценке терапевтической эквивалентности новых и воспроизведенных противосудорожных препаратов и совершенствование методологических подходов к проведению клинических исследований этих препаратов. Представлены данные из отечественных и зарубежных источников, в которых отмечается, что замена ПЭП у отдельных пациентов с полной ремиссией может привести к развитию нежелательных реакций или возобновлению судорожных припадков. На основании изученного опыта работы научных, экспертных и регуляторных организаций авторы предлагают комплекс мероприятий при замене ПЭП и проведении клинических исследований терапевтической эквивалентности новых и воспроизведенных противосудорожных препаратов. Применение предложенной методологии будет способствовать минимизации потенциальных рисков для здоровья пациентов, обусловленных различными факторами, приводящими к неправильной оценке терапевтической эквивалентности ПЭП и их взаимозаменяемости.

**Ключевые слова:** противосудорожные препараты; взаимозаменяемость; терапевтическая эквивалентность; воспроизведенные лекарственные средства; клинические исследования; эффективность; безопасность

**Для цитирования:** Архипов ВВ, Сокова ЕА, Городецкая ГИ, Демидова ОА, Александрова ТВ. Новые антиконвульсанты: проблемы взаимозаменяемости и применения воспроизведенных лекарственных препаратов в клинической практике. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(2):101–107. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-101-107>

\***Контактное лицо:** Архипов Владимир Владимирович; [arkhipov2005@rambler.ru](mailto:arkhipov2005@rambler.ru)

## New Anticonvulsants: Interchangeability Issues and the Use of Generic Anticonvulsants in Clinical Practice

V. V. Arkhipov<sup>1,\*</sup>, E. A. Sokova<sup>1,2</sup>, G. I. Gorodetskaya<sup>1,2</sup>, O. A. Demidova<sup>1</sup>, T. V. Aleksandrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

**Abstract.** This article looks into interchangeability and therapeutic equivalence of innovator and generic anticonvulsants — the first-generation and new antiepileptic drugs (AEDs). The results of a number of clinical trials assessing therapeutic equivalence of generic AEDs support the opinion that these medicines could only be substituted provided an ultra-cautious approach is used, even if the case involves only one International Nonproprietary Name, including, but not limited to different dosage forms of one and the same product. The aim of the study was to analyse factors leading to incorrect assessment of therapeutic equivalence of new and generic anticonvulsant drugs, and to improve methodological approaches to conducting clinical trials of these products. The paper cites data from Russian and foreign sources which state that the substitution of AEDs in some patients in full remission may result in adverse reactions or relapse of seizures. The analysis of the experience of scientific, expert, and regulatory institutions made it possible to develop a course of actions to be used when substituting AEDs and conducting clinical trials that assess therapeutic equivalence of new and generic anticonvulsants. The proposed methodology will help minimise potential health risks brought about by various factors that result in incorrect assessment of AEDs therapeutic equivalence and interchangeability.

**Key words:** anticonvulsants; interchangeability; therapeutic equivalence; generics; clinical studies; efficacy; safety

**For citation:** Arkhipov VV, Sokova EA, Gorodetskaya GI, Demidova OA, Aleksandrova TV. New anticonvulsants: interchangeability issues and the use of generic anticonvulsants in clinical practice. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(2):101–107. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-2-101-107>

\*Corresponding author: Vladimir V. Arkhipov; [arkhipov2005@rambler.ru](mailto:arkhipov2005@rambler.ru)

Эффективность противоэpileптической терапии достигается в 60–70 % случаев, при этом частота нежелательных реакций (НР), по данным разных авторов, варьирует от 7 до 25 %. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке доля воспроизведенных лекарственных препаратов (ВЛП) составляет от 78 до 95 %, на рынке США и Канады — 30 %, в Великобритании, Германии, Дании и Голландии не превышает 50 % [1]. Рост количества ВЛП в России, в том числе и антиконвульсантов — противоэpileптических препаратов (ПЭП), делает вопрос их взаимозаменяемости особенно актуальным [2].

Оценка отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов (ЛП), связанная с заменой оригинальных препаратов (референтных) на ВЛП, должна базироваться на подтвержденных данных об их надлежащем качестве, безопасности и клинической эффективности, т.е. на трех важнейших компонентах взаимозаменяемости: терапевтической, фармацевтической эквивалентности и фармакокинетической биоэквивалентности. Для доказательства чего, как правило, необходимо проведение дополнительных клинических исследований [3–7].

Согласно исследованиям R. Sankar, T.A. Glauser (2010 г.), у 68 % пациентов с эпилепсией при переводе с референтного ПЭП на ВЛП наблюдается клиническое ухудшение течения заболевания в виде учащения приступов, увеличение частоты НР и частоты госпитализаций, а при переходе с одного воспроизведенного ПЭП на другой аналогичные показатели составляют 33 % [8].

В ряде клинических исследований по изучению терапевтической эквивалентности ВЛП подтверждается вывод о необходимости крайне осторожного подхода к осуществлению замены ПЭП [3, 9, 10]. Так, в 2015 году было проведено российское ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, целью которого было выявление данных по эффективности, безопасности или неэффективности терапии при замене препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН) с референтного ЛП на ВЛП; с ВЛП на референтный; ВЛП 1 на ВЛП 2 [11].

Анализ спонтанных сообщений выявил, что при замене ПЭП в рамках одного МНН у 45,9 % пациентов с эпилепсией наблюдалось увеличение частоты НР или неэффективность фармакотерапии. При этом высокая степень достоверности причинно-следственной связи «НР — ЛП» была установлена в 135 спонтанных сообщениях, и в 88,9 % случаев НР относились к разряду серьезных [11]. В ряде ра-

бот также подчеркивается, что замена ПЭП у отдельных пациентов с полной ремиссией может привести к развитию НР или возобновлению судорожных припадков [6, 8, 12–17]. Поэтому, согласно рекомендациям Российской противоэpileптической лиги, следует избегать неконтролируемой замены ПЭП в рамках одного МНН, в том числе между разными лекарственными формами одного препарата [4].

Цель работы — анализ факторов, приводящих к неправильной оценке терапевтической эквивалентности новых и воспроизведенных противосудорожных препаратов, и совершенствование методологических подходов к проведению клинических исследований этих препаратов, что позволит в дальнейшем минимизировать потенциальные риски для здоровья пациентов.

#### СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОТИВОЭPILEПТИЧЕСКИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Противоэpileптические препараты являются базисным компонентом в лечении эпилепсии, нейропатических болевых синдромов, а также применяются в комплексной терапии ряда неврологических состояний, хореи Гентингтона, болезни Паркинсона, мигрени.

Целью противоэpileптической фармакотерапии является полное устранение эpileптических припадков или их эквивалентов. Рациональная фармакотерапия и выбор ПЭП зависят от типа припадков или их эквивалентов, возраста пациента, сопутствующей терапии и ряда других важных факторов, в частности: фармакокинетических свойств ПЭП, возможного межлекарственного взаимодействия, генетических особенностей пациента. В настоящее время уже применяется фармакогенетический подход к персонализированному выбору и дозированию ПЭП с целью снижения риска развития НР и/или повышению эффективности лечения [15, 18, 19].

При назначении ПЭП важно выбрать тот препарат, который будет эффективен при монотерапии, поскольку при этом снижается вероятность развития НР и исключаются проблемы, связанные с взаимодействием ЛП. Многие ПЭП (в основном первой генерации) являются индукторами изоферментов биотрансформации в печени, что может приводить к снижению концентрации в плазме крови препаратов сопутствующей терапии и, соответственно, неэффективности фармакотерапии.

Кроме того, фармакокинетические особенности ПЭП повышают вероятность возникновения проблем при замене референтного препарата на ВЛП

и могут привести к терапевтической неэквивалентности. Установление терапевтической эквивалентности особенно важно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном и нелинейной фармакокинетикой, к которым относятся многие ПЭП (табл. 1) [12, 13].

БАЗИСНЫЕ И НОВЫЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время хорошо известны такие ПЭП первого поколения, как фенobarбитал, примидон, фенитоин, этосуксимид, карбамазепин, вальпроевая кислота. Они применяются в клинической практике и занимают почетное место в стандартах терапии. Механизмы их действия, фармакокинетика и фармакодинамика достаточно хорошо изучены, методология контроля эффективности и безопасности отработана. С другой стороны, на сегодняшний день установлено, что у 30–40 % пациентов при при-

менении этих ПЭП (и ряда других препаратов, например таких, как клоназепам, ацетазоламид) наблюдается резистентность к проводимому лечению, часто развиваются серьезные НР при достижении адекватного контроля частоты судорожных припадков [14]. Это послужило стимулом к разработке новых ПЭП второго поколения (ламотриджин, топирамат, окскарбазепин, леветирацетам, габапентин, фелбамат, тиагабин, перампанел и лакосамид), применение которых позволяет достичь селективного точечного воздействия на мишени, изменить возбудимость нейронов таким образом, что их нейронная активность, связанная с припадками, блокируется без нарушения нормальной активности. Противосудорожные препараты второго поколения (ПЭП-2) входят в стандарты терапии у взрослых и детей и широко применяются клиницистами.

Таблица 1. Фармакокинетические свойства некоторых противосудорожных препаратов, которые следует учитывать при замене референтного препарата на воспроизведенный

Table 1. Pharmacokinetic properties of some antiepileptic drugs, which should be considered when substituting a reference product with a generic one

Противосудорожный препарат Antiepileptic drug	Терапевтический диапазон, мкг/мл Therapeutic margin, µg/mL	Фармакокинетические показатели / Pharmacokinetic parameters		
		узкий терапевтический диапазон narrow therapeutic index	низкая растворимость в воде low water solubility	нелинейная фармакокинетика nonlinear pharmacokinetics
Карбамазепин Carbamazepine	4–12	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Фенитоин Phenytoin	10–20	Да Yes	Да Yes	Да Yes
Вальпроат Valproate	50–100	Да Yes	Нет No	Да Yes
Фенobarбитал Phenobarbital	20–40	Да Yes	Нет No	Нет No
Этосуксимид Ethosuximide	40–100	Да Yes	Нет No	Да Yes
Габапентин Gabapentin	4–20	Да Yes	Нет No	Да Yes
Ламотриджин Lamotrigine	3–14	Да Yes	Да Yes	Нет No
Леветирацетам Levetiracetam	5–40	Да Yes	Нет No	Нет No
Окскарбазепин Oxcarbazepine	10–40	Да Yes	Да Yes	Нет No
Топирамат Topiramate	10–20	Да Yes	Да Yes	Нет No
Тиагабин Tiagabine	0,1–0,3	Да Yes	Нет No	Нет No
Вигабатрин Vigabatrin	0,8–36	Нет No	Нет No	Нет No
Примидон Primidone	5–10	Да Yes	Да Yes	Нет No
Фелбамат Felbamate	30–100	Да Yes	Да Yes	Нет No
Зонисамид Zonisamide	10–40	Да Yes	Да Yes	Да Yes

Преимуществами новых ПЭП-2 стали более высокая эффективность при определенных типах судорожных припадков, резистентных к терапии ПЭП предыдущего поколения, а также отсутствие в ряде случаев необходимости проведения регулярного мониторинга концентрации препарата в крови [20]. Однако применение ПЭП-2 у пациентов с эпилепсией не позволило полностью решить проблему лечения этого заболевания, по-прежнему примерно в 30 % случаев не удается достичь адекватного контроля судорожных припадков [2]. В то же время следует отметить и то, что ПЭП-2 имеют ограниченный спектр активности в отношении разных типов припадков [21].

На отечественном фармацевтическом рынке наблюдается тенденция скачкообразного роста воспроизведенных препаратов из группы ПЭП-2. Так, в последние годы только для ламотриджина зарегистрировано 9 ВЛП: «Сейзар», «Ламитор®», «Ламолеп», «Ламиктал», «Ламептил», «Конвульсан», «Ламитор® ДТ», «Ламотрикс®», «Тригинет».

Совершенствование базы фундаментальных исследований в области нейробиологии и нейробиологии способствует росту синтеза лекарственных субстанций, потенциально обладающих противосудорожной активностью. При разработке новейших ПЭП используют несколько различных подходов: химическую и/или структурную модификацию уже известных веществ; скрининг различных субстанций в отношении противосудорожной активности (*in vivo* и *in vitro*); создание новых веществ, аналогов природных соединений, участвующих в патофизиологических механизмах эпилептогенеза и нейрональной гипервозбудимости. В ряде случаев представленные подходы комбинируются и варьируют. На сегодняшний день уже разработаны более тридцати ПЭП следующего (третьего) поколения, например: бриварацетам, ганаксолон, селетрацетам, талампанел, флуорофелбамат, ДР-вальпроевая кислота и др. [22, 23]. В России из ПЭП третьего поколения (ПЭП-3) зарегистрированы прегабалин и лакосамид. Другие ПЭП-3 на протяжении последних нескольких лет проходят активные клинические исследования различных фаз, результаты которых весьма перспективны. Так, например, имеются данные, что бриварацетам значительно эффективнее окскарбазепина при фотосенситивной эпилепсии, а талампанел может успешно применяться на поздних стадиях болезни Паркинсона как вспомогательное средство [10, 24].

#### МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ НОВЫХ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В доступной литературе нами не найдено описания клинических исследований по изучению терапевтической эквивалентности воспроизведенных

ПЭП в России. Вероятно, это связано с отсутствием четких стандартов и требований к проведению подобных исследований и незаинтересованностью компаний — производителей воспроизведенных ПЭП проводить такие исследования.

Однако в связи с важностью представленной проблемы считаем необходимым сформулировать базисные принципы клинических исследований эффективности и безопасности новых и воспроизведенных ПЭП, референтного препарата, провести стратификацию.

Так, при проведении исследований четко должна быть сформулирована цель: сопоставление эффективности и безопасности нового и воспроизведенного ПЭП и референтного препарата (оригинальный ПЭП или первый зарегистрированный в Российской Федерации ВЛП).

Обозначены жесткие подходы к популяции субъектов исследования. В клинические исследования терапевтической эквивалентности ПЭП должны включаться только пациенты с клинически подтвержденными парциальными и генерализованными припадками (включая тонико-клонические судороги). В ряде случаев отдельным протоколом в популяцию исследования могут быть включены пациенты в соответствии с показаниями, регламентированными в инструкции по медицинскому применению нового и воспроизведенного препаратов.

В качестве критериев не включения в исследование должны быть четкие противопоказания, индивидуально регламентированные инструкциями по медицинскому применению референтного и воспроизведенного препарата. В исследования не следует включать пациентов с нарушением экскреции и метаболизма: почечной и печеночной недостаточностью.

Большинство ПЭП — препараты с узким терапевтическим диапазоном, поэтому при проведении исследования следует использовать стандартный двухпериодный перекрестный дизайн в двух группах и двух последовательностях. Также возможно применение полного репликативного (повторного) дизайна исследования в двух последовательностях [5].

Согласно международным рекомендациям для лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном при исследовании биоэквивалентности допустимый интервал для параметров «площадь под кривой» (*AUC*) и «максимальная концентрация лекарственного вещества» ( $C_{max}$ ) должен быть сужен до 90,00–111,11 % [25, 26]. Расчет размера выборки следует проводить с учетом суженных границ.

При проведении исследований необходимо ориентироваться на фармакогенетическую информацию в инструкции по медицинскому применению референтного препарата и принимать во внимание известные в настоящее время генетические особен-



ности пациентов, которые могут влиять на эффективность и безопасность некоторых новых ПЭП. Для оценки генетической однородности изучаемых групп рекомендуется провести генотипирование пациентов.

Метаболизм ПЭП в основном осуществляется изоферментами цитохрома P450 подсемейств CYP1-3 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4). В то же время новые ПЭП могут быть субстратами транспортеров ЛС (например, Р-гликопротеина), а пациенты — носителями аллельных вариантов ABCB1, что может сказываться на эффективности лечения. Фармакогенетическое тестирование пациентов, принимающих участие в клинических исследованиях, повышает достоверность результатов, а в ряде случаев может увеличить эффективность терапии, снизить частоту НР и повысить шансы на общий успех исследования.

Продолжительность клинических исследований терапевтической эквивалентности антиконвульсантов зависит от дизайна исследования. При планировании таких исследований должны быть учтены все виды возможного взаимодействия (фармакодинамическое, фармакокинетическое и др.). В ходе исследования пациенты не должны применять ЛС, усиливающие или ослабляющие действие ПЭП.

Для оценки эффективности ПЭП в обязательном порядке следует учитывать снижение частоты судорожных припадков на 50 % относительно исходного уровня, число госпитализаций, уровень качества жизни, величину поддерживающей дозы. Параметры оценки безопасности зависят от фармакологических свойств исследуемых препаратов. Для оценки безопасности должны использоваться методы, позволяющие выявлять нежелательные реакции, упомянутые в инструкции по медицинскому применению референтного и воспроизведенного препаратов (жалобы, результаты физикальных, лабораторных и инструментальных методов исследования).

Стандарты ведения взрослых пациентов с эпилепсией регламентируются в России приложением к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1541н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при эпилепсии», а у детей — приложением к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии».

Следует отметить, что, как правило, новые ПЭП применяются при эпилепсии, резистентной к лечению препаратами выбора, в качестве дополнительной терапии. Однако, как показывает практика, их начинают все чаще использовать в качестве монотерапии при генерализованных миоклонических, тонико-клонических припадках, атипичных аб-

сансах. Принцип монотерапии является ведущим принципом рациональной противоэпилептической фармакотерапии. При этом ПЭП для монотерапии подбирается каждому конкретному пациенту с учетом специфики течения заболевания, генетических, возрастных и гендерных особенностей на основе методологии персонализированной медицины.

Комбинированная терапия должна проводиться только при невозможности адекватной монотерапии, поскольку при комбинированной терапии увеличивается вероятность нежелательных межлекарственных взаимодействий, риск развития побочных эффектов, которые могут быть обусловлены влиянием на систему микросомальных изоферментов печени (индукцией, аутоиндукцией или ингибированием).

Следует помнить о возможном антагонистическом действии при назначении нескольких ПЭП, поскольку механизм действия некоторых новых ПЭП еще до конца не изучен. Кроме того, у новых ПЭП межлекарственное взаимодействие может реализовываться на нейротрансмиттерном и нейромедиаторном уровне.

При резистентных формах эпилепсии в единичных случаях возможно клинически обоснованное применение одновременно трех ПЭП. Одновременное применение более трех антиконвульсантов в лечении эпилепсии категорически недопустимо.

При проведении комплексного лечения у людей с сочетанной патологией возможно взаимодействие ПЭП с другими лекарствами, чаще с антикоагулянтами, антигипертензивными, мочегонными средствами, противотуберкулезными препаратами, НПВС, оральными контрацептивами. В связи с этим при подборе ПЭП следует пользоваться таблицами межлекарственных взаимодействий.

Для большинства непродолжительных ПЭП частота приема противоэпилептического препарата обычно определяется периодом его полувыведения и составляет 3 раза/сут. Новые ПЭП (как и многие пролонгированные формы ПЭП) в ряде случаев назначаются на два приема в день или даже однократно. Следует помнить, что время приема ПЭП определяется особенностями течения заболевания (характером и временем развития припадков и т. д.), фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками препарата. В педиатрии (детский возраст) возможен более частый прием препаратов и применение более высоких доз (в расчете на 1 кг веса тела) с учетом особенностей фармакокинетики конкретного ЛС. Это необходимо принимать во внимание и соблюдать правила перехода с одного препарата на другой даже в рамках монотерапии и одного МНН.

В настоящее время существует несколько тактических вариантов перехода с одного ПЭП на другой. При неэффективности одного из ПЭП применяется

альтернативная монотерапия — постепенный переход на монотерапию другим ПЭП. Следует постепенно наращивать дозы второго препарата, при этом доза первого ЛП должна оставаться без изменений. Когда достигнута желаемая доза второго препарата (и концентрация его в крови достигла желаемого уровня), доза первого ЛП постепенно уменьшается. Этот вариант применения ЛП может сопровождаться временным увеличением частоты и выраженности побочных эффектов, поэтому следует очень постепенно увеличивать дозу второго препарата до тех пор, пока припадки не прекратятся или, наоборот, пока увеличение частоты НР не заставит отказаться от применения второго препарата.

Возможным вариантом является также параллельное и постепенное уменьшение дозы первого препарата и наращивание дозы второго. При этом важен контроль концентрации препаратов в крови, поскольку у многих ПЭП нет линейной зависимости между дозой препарата и концентрацией.

Отмена первого препарата должна производиться постепенно, с проведением терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), и не быстрее, чем в течение 2–4 недель и более, так как существует высокая вероятность развития синдрома отмены. Для повышения безопасности фармакотерапии при переходе с оригинального нового ПЭП на ВЛП возможно применение подобных схем коррекции лечения, однако проведение ТЛМ при назначении новых ПЭП является одним из основных требований международных стандартов ведения больных эпилепсией.

При оценке терапевтической эквивалентности новых и воспроизведенных ПЭП необходимо принимать во внимание результаты базы данных фармаконадзора по НР, и при увеличении частоты поступления спонтанных сообщений возможна инициация органами Росздравнадзора скринингового исследования фармацевтической эквивалентности нового ВЛП, а в ряде случаев проведение повторных исследований его биоэквивалентности (клинические исследования) в сравнении с референтным ПЭП [7].

При анализе результатов клинических исследований ПЭП большое внимание следует уделять протоколу проведения исследования. В оценке эффективности следует учитывать фармакокинетические,

фармакодинамические, фармакогенетические и фармакоэкономические аспекты применения ПЭП, поскольку клинические параметры многих психологических шкал и общепринятых критериев (снижение частоты судорожных припадков, число госпитализаций, уровень качества жизни) субъективны.

При решении вопроса о терапевтической эффективности воспроизведенного препарата важно учитывать, произведен ли он по стандартам надлежащей производственной практики (GMP). Если нет, то сделать заключение о биоэквивалентности ВЛП оригинальному препарату практически невозможно, и применение такого ВЛП может оказаться неэффективным, а часто и опасным для пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа практической работы научных, экспертных и регуляторных организаций, современных литературных данных по проблемам взаимозаменяемости ЛС, собственного клинического опыта предложены базисные подходы к определению терапевтической эквивалентности ПЭП, разработан комплекс мероприятий по проведению клинических исследований, даны практические рекомендации по переходу на новые и воспроизведенные ПЭП.

Авторы рассчитывают, что внедрение изложенных в статье положений позволит оптимизировать работу экспертных организаций при определении терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости ПЭП, обеспечит минимизацию потенциальных рисков для здоровья пациентов при замене ПЭП на новые или воспроизведенные.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Беляев ОВ, Коновалова ТИ, Волкова ЕА. Лекарственная терапия эпилепсии в Волгоградской области. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2013;(1):37–8. [Belyaev OV, Konovalova TI, Volkova EA. Drug therapy of epilepsy in the Volgograd Region. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Journal of Medical Research*. 2013;(1):37–8 (In Russ.)]
- Власов ПН, Наумова ГИ, Дрожжина ГР. Новые противоэпилептические препараты. *Качественная клиническая практика*. 2008;(3):12–28. [Vlasov PN, Naumova GI, Drozhzhina GR. New anti-epileptic drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2008;(3):12–28 (In Russ.)]
- 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 (Encorate chrono) in the treatment of epileptic patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2005;105(4):22–6 (In Russ.)]

4. Резолюция заседания рабочей группы Российской противоэpileптической лиги. *Эpileпсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(4):109–11. [Editorial A. Resolution of meeting of Working Group of Russian League against epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya* = *Epilepsia and Paroxysmal Conditions*. 2016;8(4):109–11 (In Russ.)]
5. Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Соловьева АП, Еременко НН. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(2):92–8. [Romodanovsky DP, Goryachev DV, Solovieva AP, Eremenko NN. Principles of statistical evaluation of bioequivalence studies in the context of current regulatory requirements and legal acts. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(2):92–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>
6. Букатина ТМ, Пастернак ЕЮ, Романов БК, Аляутдин РН, Лепакхин ВК, Казаков АС и др. Рекомендации зарубежных регуляторных органов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2016;(1):38–40. [Bukatina TM, Pasternak EYu, Romanov BK, Alyautdin RN, Lepakhin VK, Kazakov AS, et al. Foreign Regulatory Recommendations. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* = *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016;(1):38–40 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2016-0-1-38-40>
7. Соколов АВ, Белоусов ЮБ, Зырянов СК, Нечаева ЕБ, Милкина СЕ. Пути обеспечения качества и безопасности генерических лекарственных препаратов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2012;1(4):43–9. [Sokolov AV, Belousov YuB, Zyryanov SK, Nechaeva EB, Milkina SE. Ways to ensure the quality and safety of generic drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika* = *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2012;1(4):43–9 (In Russ.)]
8. Sankar R, Glauser TA. Understanding therapeutic equivalence in epilepsy. *CNS Spectr*. 2010;15(2):112–23. PMID: 20414156
9. LeLorier J, Duh MS, Paradis PE, Lefebvre P, Weiner J, Manjunath R, et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2179–86. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313154.55518.25>
10. Shin JW, Chu K, Jung KH, Lee ST, Moon J, Lee SK. Switching between phenytoin generics in patients with epilepsy may lead to increased risk of breakthrough seizure: chart analysis and practice recommendations. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(12):1017–22. <https://doi.org/10.5414/CP202153>
11. Пастернак ЕЮ. Оптимизация методики оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов на основании фармакоэпидемиологического исследования нежелательных реакций на фоне медикаментозной терапии: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2017. [Pasternak EYu. Optimization of methods for assessing the interchangeability of drugs based on pharmacoepidemiological study of adverse reactions in the context of drug therapy. Cand. Med. Sci. [dissertation]. Moscow; 2017 (In Russ.)]
12. Chen ML, Shah VP, Crommelin DJ, Shargel L, Bashaw D, Bhatti M, et al. Harmonization of regulatory approaches for evaluating therapeutic equivalence and interchangeability of multisource drug products: workshop summary report. *AAPS J*. 2011;13(4):556–64. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9294-5>
13. Hottinger M, Liang BA. Deficiencies of the FDA in evaluating generic formulations: addressing narrow therapeutic index drugs. *Amer J Law Med*. 2012;38(4):667–89. PMID: 23356099
14. Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(6):637–47. <https://doi.org/10.1517/13543784.15.6.637>
15. Saldana-Cruz AM, Sanchez-Corona J, Marquez de Santiago DA, Garcia-Zapian AG, Flores-Martinez SE. Pharmacogenetics and antiepileptic drug metabolism: implication of genetic variants in cytochromes P450. *Rev Neurol*. 2013;56(9):471–9. PMID: 23629749
16. Steinhoff BJ, Runge U, Witte OW, Stefan H, Hufnagel A, Mayer T, Krämer G. Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther and Clin Risk Manag*. 2009;5(3):449–57. PMID: 19707254
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. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1824-2>
18. Depondt C. Epilepsy pharmacogenetics: science or fiction? *Med Sci (Paris)*. 2013;29(2):189–93. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013292017>
19. Glauser TA. Biomarkers for antiepileptic drug response. *Biomark Med*. 2011;5(5):635–41. <https://doi.org/10.2217/bmm.11.75>
20. Коваленко ВН, Викторов АП, ред. *Компендиум 2011 — лекарственные препараты*. Киев: МОРИОН; 2011. [Kovalenko VN, Viktorov AP, eds. *Compendium 2011 — Medicines*. Kiev: MORION; 2011 (In Russ.)]
21. Ochoa JG, Riche W. Antiepileptic drugs. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1187334-overview>
22. Юрьев КЛ. Медикаментозное лечение эpileпсии у взрослых пациентов: обзор доказательных клинических рекомендаций. *Украинский медицинский журнал*. 2004;(4):5–27. [Yuriev KL. Pharmacotherapy for epilepsy in adults: review of the evidence-based clinical practice guidelines. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal* = *Ukrainian medical journal*. 2004;(4):5–27 (In Russ.)]
23. Luszczi JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep*. 2009;61(2):197–216. PMID: 19443931
24. Hansen RN, Nguyen HP, Sullivan SD. Bioequivalent antiepileptic drug switching and the risk of seizure-related events. *Epilepsy Res*. 2013;106(1–2):237–43. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.04.010>
25. Yu LX, Li B, eds. *FDA Bioequivalence Standards*. New York: Springer; 2014.
26. Yu LX, Jiang W, Zhang X, Lionberger R, Makhlof F, Schuirmann DJ, et al. Novel bioequivalence approach for narrow therapeutic index drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(3):286–91. <https://doi.org/10.1002/cpt.28>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Архипов Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, проф. Vladimir V. Arkhipov, Dr. Sci. (Med.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1441-3418>

**Сокова Елена Андреевна**, канд. мед. наук, доцент. Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

**Городецкая Галина Ивановна**, ассистент. Galina I. Gorodetskaya, Assistant Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7322-3323>

**Демидова Ольга Александровна**, канд. фарм. наук. Olga A. Demidova, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0123-3044>

**Александрова Татьяна Владимировна**, канд. мед. наук. Tatiana V. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>

Статья поступила 18.09.2018

После доработки 25.12.2018

Принята к печати 24.05.2019

Article was received 18 September 2018

Revised 25 December 2018

Accepted for publication 24 May 2019