

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.065:615.213

ОСОБЕННОСТИ ПОДХОДОВ К ОЦЕНКЕ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Журавлева Е.О., Пастернак Е.Ю., Затолочина К.Э.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Адекватность взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных препаратов является важной социальной и экономической проблемой здравоохранения. В нашей статье рассматривается проблема замены противоэпилептических средств, которые могут проявлять терапевтическую неэквивалентность при подтвержденной биоэквивалентности. Результаты лечения такими препаратами могут сильно отличаться. Наряду с индивидуальными особенностями метаболизма на результатах лечения могут сказываться различные факторы: от режима питания больного до времени суток приема препарата. В работе описаны случаи, когда для замены одного препарата другим было необходимо наличие как био-, так и терапевтической эквивалентности. Представлены данные исследований взаимозаменяемости нейротропных препаратов в различных странах. В статье приводится классификация регуляторного органа Великобритании (MHRA) для оценки возможности замены препаратов с рекомендациями по минимизации рисков возникновения нежелательных реакций для использования в клинической практике.

Ключевые слова: взаимозаменяемость, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, воспроизведенные препараты, противоэпилептические препараты.

Библиографическое описание: Журавлева ЕО, Пастернак ЕЮ, Затолочина КЭ. Особенности подходов к оценке взаимозаменяемости противоэпилептических лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; (3): 13-21.

FEATURES OF APPROACHES TO ASSESSING THE INTERCHANGEABILITY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Zhuravleva E.O., Pasternak E.Yu., Zatolochina K.E.

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Summary: The adequacy of the interchangeability of original and generic drugs is an important economic and social problem in healthcare. In this article we look at the problem of the replacement of antiepileptic drugs. Sometimes when their bioequivalence is proved they still can be not equivalent therapeutically. The results of the therapy for these kinds of drugs can differ. As well as the individual characteristics of the metabolism that can affect the results of the treatment, there are other possible factors – the diet of the patient or the time of day, when patient takes medication. The cases when for the replacement of one drug for another it was necessary to have both biological and therapeutic equivalence are described in this article. The research data of interchangeability of neurotropic drugs in different countries are presented. The article provides a classification of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) to estimate the possibility of replacement of drugs with recommendations to minimize the risk of adverse reactions for use in clinical practice.

Key words: interchangeability, bioequivalence, therapeutic equivalence, generic drugs, antiepileptic drugs.

Bibliographic description: Zhuravleva EO, Pasternak EYu, Zatolochina KE Features of approaches to assessing the interchangeability of antiepileptic drugs. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; (3): 13-21.

Отечественный фармацевтический рынок развивается преимущественно за счет воспроизведенных лекарственных средств – на 1 июля 2015 года в государственный реестр лекарственных средств (ЛС) входило более 25 тысяч наименований, из них оригинальные препараты составили всего 23%.

Таким образом, по доле сегмента воспроизведенных лекарственных препаратов (77%) Россия занимает третье место после Китая и Индии [1].

В связи с широким применением воспроизведенных препаратов, весьма актуален вопрос взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств.

Согласно новым поправкам, внесенным в декабре 2014 года в ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств», вводятся новые термины – референтный, воспроизведенный и взаимозаменяемый препарат.

Референтный препарат – это лекарственный препарат, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований лекарственных препаратов, проведенных в соответствии с требованиями части 3 статьи 18 настоящего Федерального закона, и который используются для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата.

Воспроизведенный лекарственный препарат – это 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 [2].

Взаимозаменяемый лекарственный препарат – это лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав дей-

ствующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [2].

Как следует из определений, подтверждение биоэквивалентности позволяет не только экстраполировать результаты доклинических испытаний и клинических исследований, проведенных в отношении референтного лекарственного препарата, на воспроизведенный препарат при доказанной эквивалентности сравниваемых препаратов по показателям качества, но и лежит в основе признания их взаимозаменяемости.

В настоящее время для признания биоэквивалентности двух лекарственных препаратов границами 90 %-ного доверительного интервала изучаемых фармакокинетических параметров (AUC , C_{max}) является диапазон 80 – 125 % [3]. Подтверждение фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) двух лекарственных препаратов предполагает их терапевтическую эквивалентность, то есть сопоставимый терапевтический эффект и одинаковые показатели безопасности сравниваемых препаратов [3].

Однако, существуют особые случаи, когда подтверждение биоэквивалентности двух сравниваемых препаратов может не исключать риски проявления терапевтической неэквивалентности, и особое место здесь занимают психотропные и противосудорожные лекарственные средства.

Одним из «факторов риска» проявления терапевтической неэквивалентности, даже при условии биоэквивалентности сравниваемых препаратов является узкий терапевтический индекс – показатель широты безопасного действия лекарственного средства.

Такие препараты характеризуются наименьшей (менее чем в два раза) разницей их минимально токсических и минимально эффективных концентраций в плазме крови.

Безопасное и эффективное применение препаратов с узким терапевтическим индексом требует тщательного титрования лекарственного средства и проведения лекарственного терапевтического мониторинга [4].

Даже небольшие изменения терапевтической концентрации препарата в плазме крови, которые укладываются в допу-

стимые пределы в рамках исследования биоэквивалентности, могут иметь серьезные клинические последствия.

Моделирование безопасности замен на воспроизведенные препараты у 5 тыс. виртуальных пациентов, включавшее сценарий применения воспроизведенных препаратов с AUC в пределах 90-110% от оригинального препарата и с AUC 80-123,5%, показало, что в потенциально опасную зону (AUC меньше 0,67 или больше 1,5) при переключении с оригинального препарата на воспроизведенный попали 94% пациентов, а при переключении воспроизведенного на воспроизведенный – 88-91% пациентов. Результаты исследования позволили сделать вывод об опасности замен на воспроизведенные препараты у большинства пациентов, особенно при применении препаратов с узким терапевтическим индексом [5].

Другим фактором, создающим условия для «небиоэквивалентности», является значительная вариабельность фармакокинетических показателей некоторых психотропных средств (антидепрессанты – группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, некоторые нейролептики).

Фармакокинетика одного и того же препарата может иметь как индивидуальную так и групповую изменчивость.

Индивидуальные особенности проявляются во всасывании, распределении, связывании с белками плазмы, выведении и главным образом в метаболизме препарата, и могут зависеть, в том числе, от режима питания больного и времени суток.

Таким образом, встречаются пациенты, у которых один и тот же препарат действует совершенно иначе, чем у остальных больных [6].

Примером того является значительная популяция больных с резистентной эпилепсией, у которых по причине чрезмерной экспрессии белков MRP и MDR1 (гликопротеина Р гена 1) нарушена трансмиссия действующего вещества препарата через гематоэнцефалический барьер.

В результате этого концентрация препарата в мозге оказывается ниже, чем можно было ожидать, ориентируясь на концентрацию препарата в плазме крови [7].

Следовательно, результаты исследования биоэквивалентности, выполненного на небольшой группе здоровых добровольцев, с соблюдением условий исследования, могут оказаться неприменимыми в реальной клинической практике.

Кроме того, необходимо учитывать, что психофармакологические средства назначаются многократно в течение длительного времени, пациентам разного пола, возраста, массы тела, часто страдающим различной сопутствующей патологией. При таких условиях заболевания желудочно-кишечного тракта, почек, печени, влияя на фармакокинетику препарата, создают предпосылки для изменения скорости всасывания и выведения лекарственного средства [7].

Даже незначительные различия в химическом составе оригинального и воспроизведенного препарата также способны нарушить сходство фармакокинетических параметров.

Так, инертные составы (наполнители), используемые в воспроизведенных препаратах, не проявившие себя при назначении в одной единственной дозе, при длительном применении могут оказать влияние на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, печени, почек и таким образом существенно нарушить эквивалентность препаратов [8].

Следует отметить, что в доступных источниках научной литературы можно найти сравнительно большое количество публикаций о результатах перепроверки биоэквивалентности различных препаратов, которые свидетельствуют, что значительная доля воспроизведенных препаратов имеет существенные расхождения по биоэквивалентности и, как следствие, неодинаковые показатели безопасности и эффективности [9].

В особенности это касается данных о заменах противоэпилептических препаратов, которые сопровождаются снижением эффективности, повышением частоты побочных эффектов, приводящих к угрозе жизни пациентов.

Терапия эпилепсии – область, где возникает наибольшее число дискуссий об эквивалентности оригинального и воспроизведенного лекарственного препарата [10].

Так, канадское исследование показало, что переключение на воспроизведен-

ные препараты ламотриджина привело к тому, что 28% пациентов были вынуждены вернуться к приему оригинального препарата; в случаях с клобазамом (не зарегистрирован в России) процент таких пациентов составил 44%; габапентином – 31% и карбамазепином – 21% в сравнении с 8-9% пациентов, принимающих данные препараты не по основному назначению [11].

В американском исследовании выявлено, что примерно 65-90% случаев учащения судорог при эпилепсии возникают именно при замене оригинального препарата на воспроизведенный [5].

Опрос врачей в Германии, Австрии и Швейцарии установил, что 49% сообщаемых проблем были связаны с заменой оригинального препарата на воспроизведенный, 31% возникает при переходе с воспроизведенного на воспроизведенный препарат и только 16% при переходе с воспроизведенного к оригинальному препарату [12].

В другом исследовании было показано, что замена нескольких оригинальных противосудорожных лекарственных средств на воспроизведенные привела к клиническому ухудшению, неблагоприятным последствиям и изменениям в фармакокинетике, из чего авторы сделали вывод, что необходим тщательный мониторинг при переключении на индивидуальной основе [13].

Результаты отечественного рандомизированного исследования, в котором сравнивались фармакокинетические свойства четырех препаратов вальпроевой кислоты пролонгированного действия (депакин хроно, конвулекс, энкорат хроно и вальпарин ХР) после их однократного приема здоровыми добровольцами, свидетельствуют о существенных различиях основных фармакокинетических параметров изученных ЛС. Это не позволяет считать их биоэквивалентными и назначать одинаковые схемы лечения. С целью достижения сравнимых уровней вальпроата в крови, одинаковой эффективности и профилактики потенциальных побочных эффектов исследователи рекомендуют изменять дозы и интервалы между приемами

воспроизведенных препаратов по сравнению с оригинальным, проводить тщательный терапевтический лекарственный мониторинг при лечении воспроизведенными вальпроатами [5].

Согласно информации Британской ассоциации клинической фармацевтики (УКСРА) регулярно регистрируются случаи возникновения или учащения приступов судорог при замене исходного препарата, а также констатируется, что для рекомендации замены препарата существующая доказательная база не является достаточной [14]. Британский формуляр во избежание снижения эффекта лекарственного средства или увеличения количества нежелательных реакций при применении различных препаратов карбамазепина и фенитоина, которые могут иметь различия в биодоступности, при проведении терапии рекомендует придерживаться одного торгового наименования. Это означает, что формуляры данных препаратов не взаимозаменяемы и использование воспроизведенных препаратов недопустимо [15-17].

С целью определения возможностей замены одного препарата на другой МНРА была предложена классификация, которая разделяет противоэпилептические препараты на 3 категории (таблица 1):

Категория 1 – препараты, назначение и отпуск которых необходимо осуществлять согласно конкретному торговому наименованию (замена не рекомендуется).

Категория 2 – препараты, для которых нет конкретных данных о возможных проблемах при замене, однако вопрос о переходе с одного препарата на другой должен решаться клиническим врачом.

Категория 3 – препараты, для которых приемлем переход с оригинального на воспроизведенные лекарственный препарат, если нет причин против, таких как беспокойство пациента или риск неправильного дозирования [14].

Кроме того, МНРА рекомендует специалистам здравоохранения не допускать замены препаратов у пациентов, у которых ранее наблюдались проблемы при переключении между оригинальным и генерическим ЛС [14].

Таблица 1. Классификация ПЭП для оценки возможности замены в пределах одного МНН

Название противоэпилептического препарата (ПЭП)	Категория МНРА
карбамазепин	1
фенобарбитал	1
фенитоин	1
примидон	1
клоназепам	2
эсликарбазепин*	2
ламотриджин	2
перампанел*	2
зонисамид*	2
ретигабин*	2
руфинамид*	2
топирамат	2
вальпроевая кислота	2
этосуксимид	3
габапентин	3
прегабалин	3
леветирацетам	3

*-нет воспроизведенных препаратов

Не рекомендуется переключать на аналогичные препараты в пределах одного МНН пациентов: с высокой судорожной активностью, пациентов с оптимальным контролем судорог. Это имеет первостепенное значение для пациентов с продолжительной ремиссией судорожного синдрома, где рецидив приступов может привести к социально-экономическому ущербу (например, потеря водительских прав).

В то же время, замена на воспроизведенный препарат возможна, если отмечается недавняя потеря контроля над судорожной активностью и назначаются дополнительные или альтернативные ПЭП; факторами риска для увеличения частоты судорог являются: травмы головы, инфекции, такие как менингит или энцефалит, нарушения мозгового кровообращения, взаимодействия лекарств, недостаточный комплаенс к противоэпилептической терапии, чрезмерное употребление алкоголя или употребление наркотиков [14].

Так же при замене ЛС следует учитывать возможное наличие у пациента аллергии на некоторые наполнители. В этом случае замена должна производиться при условии, что новое ЛС не содержит эти ингредиенты [14].

Больные с эпилепсией на кетогенной диете не должны переключаться на новое ЛС, так как различные продукты имеют разное содержание углеводов [14].

Переключение пациентов с существующей терапией не должно производиться без их согласия; решения следует принимать при участии пациента и сотрудника здравоохранения, исключения составляют экстренные случаи [14].

Стоимость лечения больных эпилепсией очень высока, в большинстве стран она составляет до 1,1% от средств, выделяемых на здравоохранение в целом [18]. В структуре связанных с эпилепсией расходов в РФ прямые затраты на лекарственную терапию составляют всего от 5 до 6 %, на медицинские услуги – 16-21 %, а непрямые затраты – около 73-79 % [19]. Непрямые (косвенные) затраты обусловлены потерей трудоспособности больными в связи с лечением, наличием заболевания, из-за смерти, а также включают производственные потери, которые несут наносящие пациенту родственники или знакомые [20].

Экономическая составляющая при использовании воспроизведенных ЛС — актуальный вопрос во всем мире. Воспроизведенные препараты стоят на 20-90% дешевле оригинального ЛС.

По данным, опубликованным Европейской ассоциацией генерических препаратов (European Generic Association; EGA) было отмечено, что применение воспроизведенных препаратов позволяют сэкономить более 40 млрд € в год пациентам и системе здравоохранения ЕС [21].

Однако, различия в терапевтической эффективности и/или переносимости могут снизить потенциальные экономические преимущества воспроизведенных 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 воспроизведенный или наоборот.

Например, переключение с ламиктала на воспроизведенный ламотриджин привело к необходимости увеличить среднюю суточную дозу препарата с 229,5 до 279 мг, что обусловило потерю экономических преимуществ воспроизведенного препарата [5].

Проведенное в Канаде исследование установило, что 11% разница в уровне рецидивов, наблюдающаяся при лечении больных воспроизведенным и оригинальным клозапином, полностью сводит на нет преимущества первого в цене [22].

Из этого можно сделать предположение, что ежегодная экономия при применении воспроизведенных ЛС может быть перекрыта расходами на преодоление медицинских проблем, возникающих в процессе переключения с оригинальных препаратов. Вследствие этого, крайне нежелателен переход с оригинального ПЭП на воспроизведенный, руководствуясь исключительно экономической выгодой, так как это может повлечь за собой ухудшение состояния пациента, снижение качества жизни [23, 24, 25, 26].

Заключение

Таким образом, биоэквивалентные препараты не всегда являются взаимозаменяемыми, так как в клинической практике наблюдаются существенные различия в их профиле безопасности и эффективности.

В связи с этим переход с оригинального на воспроизведенный препарат, с точки зрения экономического преимущества воспроизведенного препарата, может быть не всегда оправдан, что может нанести дополнительный урон здоровью пациента.

Для подтверждения взаимозаменяемости существует необходимость проведения исследования терапевтической эквивалентности, особенно в тех случаях, когда риск развития неблагоприятных побочных явлений и снижения эффективности при переключении препаратов наиболее вероятен.

При оценке биоэквивалентности рекомендуется сравнивать 2 воспроизведенных препарата на крайних значени-

ях биодоступности, с учетом правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств, рекомендуемых Евразийским экономическим союзом о допустимом интервале для АУС лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном (90-111,11%) и активно выявлять пациентов с индивидуальными особенностями, значимыми для переключения.

В некоторых случаях оценка биоэквивалентности по одной единственной дозе может оказаться недостоверной, так как при длительном применении возможна регистрация новых нежелательных реакций, связанные с наполнителями, что существенно нарушит эквивалентность препаратов.

При проведении клинических исследований для подтверждения взаимозаменяемости противосудорожных препаратов желательно включать рандомизацию пациентов, которые получают референтный и воспроизведенный препарат.

Необходимо уделять внимание пострегистрационному контролю безопасности воспроизведенного препарата для дальнейшего подтверждения или опровержения взаимозаменяемости, так как имеются случаи, когда повторные клинические исследования выявляли несоответствие подтвержденной ранее биоэквивалентности.

Требуется проводить тщательный мониторинг во время переходного периода при переключении с оригинального препарата, для этого можно ориентироваться на рекомендации МНРА.

Вместе с тем, следует учитывать, что прогрессирование патологического состояния может быть связано с факторами, такими как: естественное течение болезни, низкая комплаентность, инфекция, питание, усталость, стресс.

ЛИТЕРАТУРА:

1. РИА Новости [Электронный ресурс]: <http://ria.ru/society/20131121/978646631.html> (дата обращения 16.03.2015).
2. "О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств"" от 22.12.2014 N 429-ФЗ [Электронный ресурс]: <http://www.rg.ru/2014/12/26/lekarstva-dok.html> (дата обращения 18.05.2015).
3. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания. Научный центр экспертизы средств медицинского применения 2008.
4. Клиническая фармакология: учебник для вузов. Под ред. Кукеса ВГ. 4-е издание, перераб. и доп., 2009.

5. Романов Б.К. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Рязанский государственный медицинский университет". Рязань, 2004.
6. Рудакова АВ. Фармакокинетика как основа доказательной фармакотерапии. *ФАРМиндекс-Практик* 2006;10, 60-64.
7. Майковски Й, Ладсонь В, Даниэль В. Оригинальные препараты и генерики в лечении эпилепсии. *Международный неврологический журнал* 2006; 6(10).
8. Zeev E, Behr D, Mirimsky A, Tsvetkov I, Danon A. Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies. *Clin Drug Invest* 2002; 22(9).
9. Дробижев МЮ. Что мешает широкому распространению воспроизведенных лекарственных средств в клинической практике? *Психиатрия и психофармакотерапия* 2006; 2 (11).
10. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008; 71 (7): 525-530.
11. 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): 2179-2186.
12. Kramer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfafflin M, May TW. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia* 2007; 48 (3): 609 - 611.
13. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011; 17: 750-760.
14. The use of generic anti-epileptics drugs in patients with epilepsy [Электронный ресурс]: <http://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/The%20Use%20of%20Generic%20Anti%20Epileptics%20Drugs%20in%20Patients%20with%20Epilepsy.pdf> (дата обращения: 19.05.2015).
15. Duerden M, Hughes D. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 337-338.
16. Aldenkamp AP, Rentmeester T, Hulsman J, Majoie M, Doelman J, Diepman L et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 185 - 192.
17. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1999; 20: 19-28.
18. Kotsopoulos IA, Evers SM, Ament AJ, Krom MC. Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia* 2001; 42: 634-640.
19. Белоусов ЮБ, Белоусов ДЮ, Бекетов АС, Чикина ЕС, Медников ОИ. Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. *Качественная клиническая практика. Спецвыпуск Эпилепсия* 2004;4.
20. Васькова ЛБ, Мусина НЗ. Методы и методики фармакоэкономических исследований: учебное пособие 2007; глава1.
21. European generic and biosimilar medicines association [Электронный ресурс]: <http://www.ega-generics.com/index.php/press-room/press-releases/94-2015/437-1-4-billion-euros-per-year-in-potential-savings-for-patients-from-the-use-of-generic-medicines-in-italy> (дата обращения: 20.05.2015).
22. Layton S, Barbeau M. Generic replacement of clozapine: a simple decision model from a Canadian perspective. *Current Medical Research & Opinion* 2004; 20 (4): 453-459.
23. Brodie MJ, Johnson FN. Carbamazepin in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile, *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8: 87-122.
24. Белоусов ЮБ, Гехт АБ, Мильчакова ЛЕ. Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией. *Качественная клиническая практика* 2002; 3: 54-59.
25. Лепяхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; 1: 22-25.
26. Лепяхин ВК, Романов БК, Никитина ТН, Снегирева ИИ. Экспертиза оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2012; 2: 19-21.

REFERENCES:

1. RIA NOVOSTI [Electronic resource]: <http://ria.ru/society/20131121/978646631.html>.
2. On the changes made in 'Federal Law' from 22.12.2014 # 429 'On the circulations of the medications' [Electronic resource]: <http://www.rg.ru/2014/12/26/lekarstva-dok.html>.
3. Evaluation of bioequivalence of drugs: guidelines. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2008.
4. Kukes VG. Clinical pharmacology: textbook for Universities. 4th edition, rev. and enl. 2009.
5. Romanov B.K. Kal'tsievaya regulyatsiya aktivnosti lizosomal'nykh fermentov miokarda. Dissertatsiya na soiskanie uchenoj stepeni doktora meditsinskikh nauk / Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego professional'nogo obrazovaniya "Ryazanskij gosudarstvennyj meditsinskij universitet". Ryazan', 2004.
6. Rudakova AV. Pharmacokinetics as a basis for evidence-based pharmacotherapy. *FARMindeks Practitioner* 2006;10, 60-647.
7. Majkowskis Y, Ladson V Daniel V. The original and generic drugs in the treatment of epilepsy. *International Journal of Neurological* 2006; 6(10).
8. Zeev E, Behr D, Mirimsky A, Tsvetkov I, Danon A. Multiple-dose studies can be a more sensitive assessment for bioequivalence than single-dose studies. *Clin Drug Invest* 2002; 22(9).
9. Drobizhev MY What prevents wide distribution of generic drugs in clinical practice? *Psychiatry and pharmacotherapy* 2006; 2 (11).
10. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008; 71 (7): 525-530.
11. 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): 2179-2186.
12. Kramer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfafflin M, May TW. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia* 2007; 48 (3): 609 - 611.
13. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2011; 17: 750-760.
14. The use of generic anti-epileptics drugs in patients with epilepsy [Электронный ресурс]: <http://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/The%20Use%20of%20Generic%20Anti%20Epileptics%20Drugs%20in%20Patients%20with%20Epilepsy.pdf> (дата обращения: 19.05.2015).
15. Duerden M, Hughes D. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? *British Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 337-338.
16. Aldenkamp AP, Rentmeester T, Hulsman J, Majoie M, Doelman J, Diepman L et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 185 - 192.
17. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 1999; 20: 19-28.
18. Kotsopoulos IA, Evers SM, Ament AJ, Krom MC. Estimating the costs of epilepsy: an international comparison of epilepsy cost studies. *Epilepsia* 2001; 42: 634-640.
19. Belousov YB, Belousov DY, Beketov AS, Chikin ES, Mednikov OI. A study of medical and social problems of epilepsy in Russia. *Good clinical practice. Special Issue. Epilepsy*. 2004:4.
20. Vas'kova LB, Mussina NC. Methods and techniques of pharmaco-economic studies: a tutorial 2007: chapter 1.
21. European Generic and Biosimilar Medicines Association [Electronic resource]: <http://www.ega-generics.com/index.php/press-room/press-releases/94-2015/437-1-4-billion-euros-per-year-in-potential-savings-for-patients-from-the-use-of-generic-medicines-in-italy>.
22. Layton S, Barbeau M. Generic replacement of clozapine: a simple decision model from a Canadian perspective. *Current Medical Research & Opinion* 2004; 20 (4): 453-459.
23. Brodie MJ, Johnson FN. Carbamazepin in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile, *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8: 87-122.
24. Belousov YB, Hecht AB, Milchakova LE. Clinical and economic evaluation of the effectiveness of treatment of patients with epilepsy. *Good clinical practice* 2002; 3: 54-59.
25. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. Analysis of reports of adverse reactions to drugs. Scientific centre for expert evaluation of medical products bulletin 2012; 1: 22-25.
26. Lepakhin VK, Romanov BK., Nikitina TN, Snegireva II. Expertise assess the relationship between the expected benefit and possible risk from the use of medicines. Scientific centre for expert evaluation of medical products bulletin 2012; 2: 19-21

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Пастернак Евгения Юрьевна. Младший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Затолочина Карина Эдуардовна. Начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Журавлева Евгения Олеговна,
Gyravleva@expmed.ru

Статья поступила 29.06.2015 г.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia.

Zhuravleva EO. Research scientist of Department of Science and Analysis of Center of Expertise of Drug Safety.

Pasternak EYu. Research scientist of Department of Science and Methodology of Center of Expertise of Drug Safety.

Zatolochina KE. Head of Department of Science and Analysis of Center of Expertise of Drug Safety, Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 06.07.2015 г.