

© Коллектив авторов, 2016

*Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов, Е. Ю. Пастернак, Н. Д. Бунятян, В. А. Меркулов*

## **АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия; 127051, Москва, e-mail: [alyautdin@mail.ru](mailto:alyautdin@mail.ru)

Наличие на фармацевтическом рынке нескольких воспроизведенных препаратов позволяет создать дополнительную конкурентную среду и способствовать снижению расходов на лекарственную терапию. Постановление Правительства РФ от 28 октября 2015 г. № 1154 "О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения" во многом определяет судьбу воспроизведенных препаратов в России. Обеспечение качества воспроизведенных препаратов и создание конкурентной среды при закупках средств медицинского применения регионами с целью снижения затрат, явились основными движущими факторами этого постановления. Вместе с тем результаты замены противоэпилептических лекарственных препаратов указывают на ряд проблем в этой области. Настоящий обзор посвящен анализу проблем взаимозаменяемости противоэпилептических средств.

**Ключевые слова:** противоэпилептические препараты; взаимозаменяемость; воспроизведенные лекарственные препараты; биоэквивалентность.

Неизбежным следствием прогресса в области создания новых лекарственных препаратов является повышение стоимости медикаментозной терапии. Реальную возможность снижения таких затрат предоставляет использование воспроизведенных препаратов, содержащих ту же фармацевтическую субстанцию, что и оригинальный препарат, но обладающих стоимостью, порой в несколько раз ниже. Наличие на рынке нескольких воспроизведенных препаратов позволяет создать дополнительную конкурентную среду и, в конечном итоге, способствовать уменьшению расходов на лекарственную терапию. Постановление Правительства РФ от 28 октября 2015 г. № 1154 "О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения" дало возможность регламентировать этот процесс в России. Обеспечение качества воспроизведенных препаратов и создание конкурентной среды при закупках средств медицинского применения регионами с целью снижения затрат, явились основными движущими факторами этого постановления.

Начиная с 1984 г., Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) разрешило обращение воспроизведенных лекарственных препаратов, в отношении которых была доказана биоэквивалентность оригинальному препарату [2]. Биоэквивалентность устанавливалась на основе определения максимальной концентрации в плазме ( $C_{max}$ ), времени достижения максимальной концентрации и площади под кривой концентрация – время (AUC). По определению FDA доверительные интервалы исследуемых параметров при сопоставлении оригинального и воспроизведенного препаратов (при

достоверности 90 %) не должны выходить за пределы 80 – 125 % (также -20 %/+25 %) [1]. Соответствующие исследования и клинический опыт позволили использовать эти параметры как стандартные и обеспечивающие безопасность большинства воспроизведенных препаратов [2].

Вместе с тем существуют сомнения в объективности этих параметров при оценке биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с узким терапевтическим диапазоном (УТД или англ. "narrow therapeutic index" – NTI), то есть вызывающих терапевтическое и токсическое действие при небольших различиях концентраций [3]. Более того, Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) при определении биоэквивалентности в этой группе рекомендует ограничивать диапазон доверительного интервала при достоверности 90 % границами 90 – 111,11% [4]. Указанные проблемы оценки взаимозаменяемости в полной мере относятся к противоэпилептическим средствам, составляющим в настоящее время гетерогенную по химическому строению и терапевтическому спектру группу.

Современная лекарственная терапия позволяет контролировать эпилептические припадки у 70 – 80 % пациентов [5]. Вместе с тем существует устойчивое мнение о том, что замена оригинального противоэпилептического препарата на воспроизведенный повышает риск рецидива припадков и возврата к исходной терапии [6, 7]. Пациентам часто требуется моно- или комбинированное лечение в течение всей жизни, а наиболее часто назначаемыми препаратами является так называемая группа "старых" противоэпилептических средств (ПЭС): фенитоин, карбамазепин, вальпроевая

кислота и этосуксимид [8]. С 1993 г. в клинической практике используются габапентин, ламотриджин, левитирацетам, окскабазин, прегабалин, тиагабин, топирамат, зонисамид, которые позволили в значительной степени изменить стандарты и показатели лечения [9]. Многие ПЭС “новой” группы обладают менее выраженным побочным действием, проявляют меньшую токсичность. Однако, несмотря на более благоприятный профиль безопасности этих препаратов, обе указанные группы ПЭС относятся к лекарственным средствам с УДТ [10, 11]. Для таких препаратов характерен небольшой диапазон между терапевтическими и токсическими дозами, что требует тщательного мониторинга в период их применения. УТД означает, что даже небольшие изменения в приеме ПЭС могут привести к значительным негативным результатам, в частности, к рецидиву припадков в случае эпилепсии. Несмотря на многочисленные варианты лечения, медикаментозный контроль эпилепсии остается предметом дискуссии в связи с проблемой взаимозаменяемости ПЭС, решение которой в полной мере не найдено. Активно дискутируется проблема возможности замены оригинального препарата на воспроизведенный, воспроизведенного на воспроизведенный и воспроизведенного на оригинальный [12 – 16]. В 2008 г. Фонд по борьбе с эпилепсией США обратился в FDA с запросом по поводу возможности (точнее – невозможности) “автоматической” замены оригинального противоэпилептического препарата на воспроизведенный. Регулятор возразил, что отсутствуют достаточные основания для утверждения о том, что замена ПЭС в рамках взаимозаменяемости может привести к обострению заболевания [17]. Тем не менее во многих штатах США признана необходимость согласия пациента и/или врача, выписавшего ПЭС, при его “генерической” замене [18]. Аналогичные тенденции в отношении “автоматической” замены ПЭС развиваются в европейских странах [19]. Что лежит в основе разногласий между клиницистами и специалистами регуляторных органов?

Регулятор обращения, формируя список взаимозаменяемых лекарственных препаратов, гарантирует их эквивалентность. Например, FDA, присваивая значение кода “А” воспроизведенным препаратам, перечисленным в руководстве по разрешенным лекарственным препаратам с доказанной эквивалентностью (“The orange book”), предполагает их терапевтическую эквивалентность референтным препаратам. При этом анализ эффективности лекарственной терапии воспроизведенными ПЭС подтверждает эту позицию [19]. Так, FDA были проанализированы результаты исследования биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, имеющих код “А”, в 2070 исследованиях, проведенных в период с 1996 по 2007 гг. Было показано, что параметры  $C_{max}$  и  $AUC$  оригинальных и воспроизведенных препаратов различались менее чем на 10 % [20].

В исследовании [21] была показана не только биоэквивалентность оригинальных и воспроизведенных ПЭС, но также отсутствие так называемого “дрейфа”

между параметрами биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, явления, при котором небольшие, но разнонаправленные отличия воспроизведенных препаратов от оригинального при сравнении между собой приводят к существенным и значимым различиям изучаемых параметров. В этих исследованиях фармакокинетические параметры воспроизведенных препаратов находились в интервале 80 – 125 % (при 90 % достоверности) [21].

Тем не менее врачи и пациенты по-прежнему обеспокоены увеличением частоты развития приступов эпилепсии при замене биоэквивалентных оригинального и воспроизведенного ПЭС [6, 7].

Так, в [21] показали, что у пациентов с эпилепсией, заменивших ПЭС (оригинальный препарат – на воспроизведенный, воспроизведенный препарат – на другой воспроизведенный препарат, воспроизведенный препарат – на оригинальный препарат) риск госпитализации в связи с развитием судорожных припадков был на 80 % выше, чем в контрольной группе, состоящей из пациентов, не заменивших ЛС [21].

На основании анализа данных подсистемы “Фармаконадзор” АИС Росздравнадзора за последние 6 лет было показано, что примерно треть всех поступивших сообщений в отношении препаратов вальпроевой кислоты содержат информацию о проблемах, возникающих при попытке заменить лекарственный препарат в пределах одного международного непатентованного названия (МНН). При этом 14,6 % сообщений касались оригинального препарата, и 85,4 % – воспроизведенных препаратов. Необходимо отметить, что большая часть этих сообщений (76,6 %) содержала информацию о серьезных нежелательных реакциях. Наиболее часто было отмечено снижение эффективности лекарственной терапии, что приводило к учащению судорожных припадков на 63,8 %. Стоит подчеркнуть, что возврат к исходному препарату приводил к улучшению состояния. Наибольшее число нежелательных реакций возникало при замене оригинального препарата на воспроизведенный и составляло 77,2 % [23].

Опасения в отношении замены ПЭС отражены в рекомендациях клинических профессиональных объединений эпилептологов. Так, немецкая лига по борьбе с эпилепсией отмечает, что это заболевание является уникальным неврологическим состоянием, при котором даже один симптом рецидива может иметь разрушительные последствия. По мнению экспертов этой организации, фармакокинетические различия воспроизведенных препаратов настолько велики, что замена ПЭС сопровождается существенным риском рецидива припадков, в связи с чем предлагается исключить все ПЭС из системы “автоматической” замены. Кроме того, согласно мнению этих экспертов, ПЭС с обычным и замедленным высвобождением не являются взаимозаменяемыми [24].

Французская лига борьбы с эпилепсией предлагает выделять ПЭС как группу лекарственных препаратов, замены внутри которой проблематичны. В случае проведения замены, особенно одного воспроизведенного

препарата на другой, необходимо согласие врача и пациента [25]. Аналогичные предложения сделаны американской академией неврологии. Наряду с этим, эта академия призвала активизировать усилия регуляторных органов по повышению качества оценки воспроизведенных препаратов, что может гарантировать терапевтическую эквивалентность и успешную взаимозаменяемость [26].

В мета-анализе [27] показано, что оригинальные и воспроизведенные препараты фенитоина, карбамазепина и вальпроевой кислоты обладали одинаковой эффективностью. Однако замена препаратов в значительном числе случаев приводила к обострению заболевания и рецидиву судорожного синдрома.

Анализ данных клинических исследований показывает, что фактором риска рецидива судорожных приступов при эпилепсии часто является не столько использование воспроизведенных препаратов, сколько замена одного препарата другим, несмотря на идентичность фармацевтической субстанции. Можно выделить несколько причин этого осложнения медикаментозной терапии, относящихся к психологическим факторам или возможному изменению фармакокинетических параметров. Так, замена ПЭС является стрессующим фактором для пациента, что приводит к увеличению посещаемости врача и, как следствие, более тщательному наблюдению за пациентом. Кроме того, на фоне замены лекарственных препаратов возможно снижение приверженности пациента лекарственной терапии [27].

Не исключены различия в фармакокинетике ПЭС, обусловленные неодинаковыми условиями приема лекарственных препаратов при клинических испытаниях здоровыми испытуемыми и в повседневной практике пациентами с сопутствующими заболеваниями. При проведении клинических испытаний прием ПЭС проводится в стандартных условиях, в то время как пациенты могут принимать ПЭС до, и после еды, что может оказать влияние на фармакокинетику. Вместе с тем известно, что, например, богатая растительным белком пища в значительной степени снижает биодоступность противосудорожных средств [12, 28].

Кроме того, при клинических испытаниях принимается одно лекарственное средство, в то время как пациенты могут одновременно принимать несколько лекарственных препаратов, оказывающих взаимное влияние на метаболизм. Это могут быть как варианты лечения эпилепсии, так и сопутствующих заболеваний или прием безрецептурных средств. При этом взаимодействие может быть как фармакокинетическим, так и фармакодинамическим.

Фармакокинетическое взаимодействие наиболее часто проявляется как результат воздействия на активность ферментов цитохрома P<sub>450</sub>. Например, антиаритмический препарат амиодарон и блокатор H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов циметидин взаимодействуют с CYP<sub>2C9</sub>, снижая при этом скорость метаболизма его субстрата – фенитоина. К лекарственным средствам, влияющим на метаболизм ПЭС, можно отнести ораль-

ные контрацептивы, глюкокортикоиды, теофиллин, омепразол, противогрибковые средства и антибиотики [29, 30].

Необходимо учитывать, что для фенитоина, карбамазепина и вальпроевой кислоты характерна нелинейная кинетика, что в значительной степени увеличивает риск токсических реакций. Взаимодействие между самими противосудорожными средствами может быть очень сложным. Так, вальпроат является субстратным ингибитором CYP<sub>2C9</sub>, метаболизирующим фенитоин, который в свою очередь является индуктором CYP<sub>3A4</sub>, метаболизирующего клоназепам [31].

К факторам, вызывающим диссоциацию между ожидаемым и полученным результатами при замене ПЭС, следует отнести наличие генетического полиморфизма у пациентов. Например, наследственные изменения структуры микросомальных ферментов CYP<sub>2C9</sub> и CYP<sub>2C19</sub> приводят к пролонгации метаболизма фенитоина. При этом мутация первого фермента чаще наблюдается у европейцев, в то время как структура второго чаще изменена у азиатов [32]. Это создает дополнительные трудности при экстраполяции данных о биоэквивалентности ПЭС.

Важным фактором является также снижение содержания альбуминов в плазме крови, что приводит к уменьшению сосудистого компонента V<sub>d</sub> [33].

Наконец, причиной, снижающей валидность клинических исследований биоэквивалентности, является возраст пациентов. У пожилых пациентов снижена метаболическая функция печени и скорость экскреции в почках [34]. Таким образом, анализ данных о взаимозаменяемости ПЭС показал, что замещение оригинального препарата на воспроизведенный является фактором риска обострения заболевания. Вместе с тем причиной существования вероятности рецидива приступов является не столько отсутствие биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, сколько совокупность индивидуальных факторов, приводящая к изменению эффективности препаратов. Вместе с тем сужение диапазона возможных различий фармакокинетических параметров ЛС при оценке их биоэквивалентности предоставляет возможность уменьшить количество нежелательных реакций при замене ПЭС. Одной из эффективных мер является использование при оценке биоэквивалентности для ПЭС доверительного интервала 90 – 111,11 % для параметров C<sub>max</sub> и AUC. Однако решающим фактором для определения истинных причин, снижающих эффективность терапии ПЭС при замене оригинальных и воспроизведенных препаратов, является проведение широкомасштабных, сравнимых по дизайну, клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products – general considerations (2003); <http://www.fda.gov/downloads/>

- Drugs / GuidanceComplianceRegulatory Information / Guidelines / UCM389370.pdf.
- Food and Drug Administration. Therapeutic equivalence of generic drugs: letter to health practitioners (1998) [Accessed 2010 Jan 21]; <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm>
  - P. Meredith, *Clin. Ther.*, **25**, 2875 – 2890 (2003).
  - European Medicines Agency (EMA) (2014); [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific)
  - P. Kwan and M. J. Brodie, *N. Engl. J. Med.*, **342**, 314 – 319 (2000).
  - E. Perucca, F. Albani, G. Capovilla, et al., *Epilepsia*; 47 Suppl., 16 – 20 (2006).
  - B. C. Jobst and G. L. Holmes, *CNS Drugs*, **18**, 617 – 628 (2004).
  - J. T. DiPiro, R. L. Talbert, G. C. Yee, et al., in: *Pharma-cotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8th ed., McGraw-Hill / Appleton & Lange, New York (2011), pp. 37 – 48.
  - J. I. Sirven, K. Noe, M. Hoerth, et al., in: *Antiepileptic drugs 2012: recent advances and trends, Mayo Clin. Proc.*, (2012), pp. 879 – 889.
  - K. G. Makus, J. McCormick, *Clin. Ther.*, **29**, 334 – 341 (2007).
  - F. Andermann, M. S. Duh, A. Gosselin, *Epilepsia*, **48**, 464 – 469 (2006).
  - M. Bialer, *Epilepsia*, **48**, 1825 – 1832 (2007).
  - M. Bialer and K. K. Midha, *Epilepsia*, **51**, 941 – 950 (2010).
  - J. J. Gange, J. Avron, W. H. Shrank, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **88**, 347 – 353 (2010).
  - A. S. Kesselheim, M. R. Stedman, E. J. Bubrick, et al., *Drugs*, **70**, 605 – 21 (2010).
  - N. Moore, D. Barndi, B. Begua, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **88**, 302 – 324 (2010).
  - J. Woodcock, *Letter to Eric R. Hargis, President and CEO, Epilepsy Foundation of America* (2008).
  - Utah Code Annotated. §58-17b-605 (2008).
  - G. Kramer, A. Biraben, M. Carreno, et al., *Epilepsy Behav.*, **11**, 46 – 52 (2007).
  - V. Karalis, H. Macheras, and M. Bialer, *CNS Drugs*, **28**, 69 – 77 (2014).
  - M. Maliepaard, N. Banishki, C. Gispens-de Wied, et al., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **67**, 1007 – 1016 (2011).
  - K. Rascati, M. Richards, M. Johnsrud, et al., *J. Human Pharmacol. Drug Ther.*, **29**, 769 – 774 (2009).
  - Е. Ю. Пастернак, Р. Н. Аляутдин, И. Л. Асещкая и др., *Неврол. ж.*, **20**, 34 – 39 (2015).
  - G. Kramer, H. Schneble, P. Wolf, *Akt. Neurol.*, **29**, 115 – 122 (2002).
  - Ligue Francaise Contre L'Epilepsie (LFCE) (2007).
  - K. Liow, G. L. Barkley, J. R. Pollard, et al., *Neurology*, **68**, 1249 – 1250 (2007).
  - A. Kesselheim, M. R. Stedman, E. J. Bubrick, et al., *Drugs*, **70**, 605 – 621 (2010).
  - A. Marahatta, B. Bhandary, S. K. Jeong, et al., *Sci Rep.*, **12**, 4362 (2014).
  - K. Wilbur and M. H. Enson, *Clin. Pharmacokin.*, **38**, 355 – 365 (2000).
  - J. F. Tjia, J. Collbert, D. J. Back, *J. Pharmacol. Exp Ther.*, **276**, 912 – 917 (1996).
  - P. Parsalos and W. Fresher, *Epilepsia*, **65**, 365 – 385 (2002).
  - H. Niomura, K. Mamiya, S. Matsuo, et al., *Ther. Drug Monit.*, **22**, 230 – 232 (2000).
  - Е. Ю. Пастернак, Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов, *Безопасность и риск фармакотер.*, **4**, 12 – 17 (2014).
  - S. Akhtar and R. Ramani, *Anesthesiol. Clin.*, **33**, 457 – 463 (2015).

Поступила 22.01.16

## ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING INTERCHANGEABILITY OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

R. N. Alyautdin\*, B. K. Romanov, E. Yu. Pasternak, N. D. Bunyatyan, and V. A. Merculov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

\* e-mail: alyautdin@mail.ru

The presence of several generics in the pharmaceutical market makes it possible to create a competitive market environment and helps to reduce the cost of drug therapy. RF Government Decree No. 1154 of October 28, 2015, "On the procedure for determining the interchangeability of drugs for medical use" largely determines the fate of generics in Russia. Ensuring the quality of generic drugs and the creation of a competitive environment in the procurement of pharmaceutical products by regional public health institutions were the primary drivers of this decision. However, the results of substitution of antiepileptic drugs indicate a number of problems in this field. The present review is devoted to analysis of the problems of interchangeability of antiepileptic drugs.

**Keywords:** antiepileptic drugs; interchangeability; generic drugs; bioequivalence.