

Н. В. Бездетко
**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕРИЧЕСКОЙ ЗАМЕНЫ
 ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ
 (НА ПРИМЕРЕ ВАЛЬПРОАТОВ)**

Н. В. Бездітко
**КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ГЕНЕРИЧНОЇ ЗАМІНИ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
 (НА ПРИКЛАДІ ВАЛЬПРОАТІВ)**

N. V. Bezditko
**CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS GENERIC SUBSTITUTION OF ANTIEPILEPTIC DRUGS
 (CASE STUDY VALPROATE)**

В статье рассмотрены основные характеристики оригинальных и генерических препаратов, даны определения понятий фармацевтической биологической и терапевтической эквивалентности. Приведена клинико-фармацевтическая характеристика основных лекарственных препаратов вальпроевой кислоты, зарегистрированных на украинском фармацевтическом рынке — оригинального вальпроата (препарат Депакин) и его генериков. На основании анализа данных литературы показано, что на сегодняшний день не представляется возможным полностью исключить вероятность потери контроля над эпилепсией при генерической замене препаратов. В таком случае на купирование возникшего приступа и возобновление стойкой ремиссии придется затратить дополнительные усилия врачей, дополнительные лекарственные препараты, а в ряде случаев — дополнительные средства на госпитализацию больного. На основе фармакоэкономического анализа методом «затраты/эффективность» с использованием моделирования путем построения дерева решений рассчитан коэффициент эффективности затрат для альтернативных вариантов лечения: продолжения терапии оригинальным препаратом после достижения ремиссии и перевод на один из генериков. Показано, что риск потери контроля над заболеванием и связанные с ним затраты на стабилизацию состояния пациента в целом ряде случаев превышают экономию денежных средств, достигнутую за счет перевода пациента с оригинального на генерический препарат. Показано, что решение вопроса о целесообразности перевода больного эпилепсией в состоянии ремиссии с оригинального на генерический препарат вальпроевой кислоты должно основываться на убедительных данных о терапевтической эквивалентности взаимозаменяемых препаратов и результатах фармакоэкономических расчетов, подтверждающих экономическую выгоду такой замены.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакоэкономика, вальпроаты, генерики

У статті розглянуті основні характеристики оригінальних та генеричних лікарських препаратів, дано визначення понять фармацевтичної, біологічної та терапевтичної еквівалентності. Наведено клініко-фармацевтичну характеристику основних лікарських препаратів вальпроєвої кислоти, що зареєстровані на українському фармацевтичному ринку — оригінального вальпроату (препарат Депакін) і його генериків. На підставі аналізу даних літератури показано, що на сьогоднішній день не є можливим повністю виключити ймовірність втрати контролю над епілепсією при генеричній заміні препаратів. У такому випадку на купірування приступу і відновлення стійкої ремісії доведеться витратити додаткові зусилля лікарів, додаткові лікарські препарати, а в певних випадках — додаткові кошти на госпіталізацію хворого. На основі фармакоекономічного аналізу методом «витрати/ефективність» з використанням моделювання шляхом побудови дерева рішень розраховано коефіцієнт ефективності витрат для альтернативних варіантів лікування хворого після досягнення ремісії: продовження терапії оригінальним препаратом або переведення хворого на один з генеричних препаратів. Показано, що ризик втрати контролю над захворюванням і пов'язані з цим витрати на стабілізацію стану пацієнта в низці випадків перевищують економію грошових коштів, досягнуту за рахунок переведення пацієнта з оригінального на генеричний препарат. Показано, що вирішення питання про доцільність переведення хворого на епілепсію в стані ремісії з оригінального на генеричний препарат вальпроєвої кислоти повинно ґрунтуватися на переконливих даних про терапевтичну еквівалентність взаємозамінних препаратів та результати фармакоекономічних розрахунків, що підтверджують економічну вигоду такої заміни.

Ключові слова: епілепсія, фармакоэкономика, вальпроати, генерики

The article describes the basic characteristics of original and generic drugs. There are definition of the concepts of pharmaceutical, biological and therapeutic equivalence. The characteristic of drug valproic acid, which are registered in Ukraine. Translated from the original patient for a generic drug can save money on treatment. Analyzed data from the literature and show that it is impossible to completely eliminate the aggravation of epilepsy with generic substitution of drugs.

In the event of attack, there are additional costs for Doctors, for additional medication, hospitalization the patient. Pharmacoeconomic analysis conducted by the "cost-effectiveness". The simulation method "decision tree" for the calculation of costs. Calculated cost-effectiveness ratio for alternative treatment options continuation of the original drug therapy or transfer to one of the generics. Shown. that the cost of cupping and additional treatment may exceed the savings in translation to generic.

The basis for the transfer of a patient with epilepsy in remission from the original to the generic drug valproic acid should be convincing data on the therapeutic equivalence of generic drugs and the results of pharmacoeconomic calculations.

Keywords: epilepsy, pharmacoeconomics, valproate, generics

Фармацевтическая отрасль с каждым годом представляет в распоряжение врача все большее и большее количество самых разнообразных лекарственных

препаратів. Развитие принципов доказательной медицины, внедрение формулярной системы в практику здравоохранения способствует тому, что значительная часть лекарственных препаратов, в первую очередь вошедших в Государственный формуляр лекарственных

средств, имеют достаточный уровень доказательности их эффективности и безвредности. Высокая клиническая эффективность и безопасность, безусловно, являются основным критерием выбора конкретного лекарственного препарата из группы аналогов, показанных для лечения того или иного заболевания. В то же время, в условиях, когда современные высокоэффективные препараты стоят достаточно дорого, а денежные ресурсы, как государства, так и каждого пациента, ограничены, не менее важным свойством лекарства является его стоимость. Экономические аспекты лечения часто выходят на первый план, когда речь идет о хронических заболеваниях, требующих лечения в течение всей жизни. Одно из таких заболеваний — эпилепсия.

Взгляд на эпилепсию как на фатальное заболевание опровергнут результатами современных эпидемиологических исследований. Они свидетельствуют, что адекватная фармакотерапия позволяет достичь длительной ремиссии — полного отсутствия приступов с сохранением нормального образа жизни в течение пяти и более лет — у 70 % пациентов [6, 9, 31, 35].

Несмотря на то, что противозепилептические лекарства не относятся к дорогостоящим медикаментам, за счет большого объема назначений они требуют значительных финансовых затрат. Это побуждает к поиску путей удешевления фармакотерапии, одним из которых является замена оригинальных препаратов генериками.

При достижении стойкой клинической ремиссии любого хронического заболевания решение о замене одного лекарственного препарата другим — шаг, требующий от лечащего врача большой ответственности, ввиду потенциальной возможности возникновения обострения. В случае эпилепсии эта ответственность удваивается, так как потеря эффективного контроля над приступами может иметь серьезные последствия для больного — медицинские, социальные, психологические и материальные [8, 37]. Для принятия обоснованного решения о замене в каждом конкретном случае врач должен четко представлять, что такое генерик и чем он отличается от оригинального препарата.

Оригинальный (инновационный) препарат (*originalis* — первичный, *innovative* — обновленный) — это лекарственный препарат, который создан на основе новой, впервые синтезированной или полученной из природного сырья субстанции, прошел полный курс доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности и защищен патентом на определенный срок [22]. После истечения срока патента на оригинальный препарат возможен выпуск его копий — генериков. Таким образом, **генерик (дженерик, генерический препарат; англ. *generic*)** — непатентованный лекарственный препарат, являющийся копией оригинального препарата, воспроизведенной другой фармацевтической фирмой [22, 23]. При производстве генериков должны строго соблюдаться надлежащие условия производства лекарственных препаратов — фармацевтическое предприятие-производитель

должно быть сертифицировано в соответствии с международными требованиями GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика). Согласно существующим требованиям, проведение доклинических и клинических исследований для генериков не требуется. Необходимым условием для признания тождественности генерика оригиналу является доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность этих препаратов [11—13].

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что оригинальный и воспроизведенный лекарственный препарат содержат одну и ту же активную субстанцию в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме. При этом допускается, что содержание действующего вещества в генерическом и оригинальном препарате может отличаться в пределах $\pm 5\%$, а вспомогательные компоненты (наполнители, красители, особенности покрытия) и технология производства у генериков и оригинальных препаратов могут быть совершенно различными [11, 12, 17].

При замене лекарств, которые назначаются абсолютному большинству пациентов в средней терапевтической дозе, разрешенная международными стандартами разница между препаратами в содержании действующего вещества в 10% ($\pm 5\%$) вполне допустима. В то же время, для лекарств, доза которых рассчитывается на 1 кг массы пациента и подбирается каждому больному индивидуально путем титрования, такая разница в содержании действующего вещества, весьма вероятно, может иметь клиническое значение.

Вспомогательные вещества влияют на скорость и степень высвобождения действующей лекарственной субстанции из лекарственной формы (таблетки), соответственно увеличивая или уменьшая ее концентрацию в органах и тканях. Они также могут изменять время, в течение которого действующее вещество удерживается в тканях, оказывая пролонгированный эффект. Степень высвобождения действующей субстанции также существенно зависит от технологии процесса прессования таблеточной массы (превращения «лекарственного теста» в таблетку). Таким образом, фармацевтическая эквивалентность сама по себе не гарантирует одинаковое по силе и длительности фармакологическое действие оригинального и генерического препарата и обязательно должно подтверждаться биологической эквивалентностью.

Биологическая эквивалентность предусматривает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность — скорость и степень всасывания действующего вещества в системный кровоток. Биоеквивалентность устанавливается в экспериментальных исследованиях с участием ограниченного количества здоровых добровольцев. При этом, по регламенту ВОЗ и ЕС, допускается различие в показателях биодоступности оригинального препарата и его генерика в пределах $\pm 20\%$ (соответственно, разница между отдельными препаратами может достигать 40%) [11, 12, 17]. Для заболеваний, при которых развитие обострения представляет особую опасность для дальнейшего

прогноза, а также в случае необходимости особо точного дозирования эта разница весьма существенна.

Наличие биоэквивалентности с высокой степенью вероятности позволяет предполагать (но не гарантирует), что оригинальный и генерический препарат имеют **терапевтическую эквивалентность** — равную клиническую эффективность и безопасность. Как уже было сказано, биоэквивалентность изучается на небольшом количестве здоровых лиц, особенности всасывания и распределения лекарственных средств у которых могут иметь различия с больными, особенно при наличии у последних сопутствующей патологии. Подтвердить предполагаемую терапевтическую эквивалентность могут только клинические исследования.

В реальности многие генерические препараты, представленные на отечественном фармацевтическом рынке, не проходили исследование биоэквивалентности. Что касается терапевтической эквивалентности, то такие исследования во всем мире проводятся крайне редко, поэтому, к сожалению, сомнения врачей, равно как и пациентов, в идентичности оригинальных препаратов и генериков в ряде случаев не лишены оснований [4, 16].

Описанные потенциальные проблемы взаимозаменяемости препаратов относятся к лекарствам всех фармакологических групп, а не только к противоэpileптическим препаратам. Что касается последних, то имеется достаточное число работ, в которых сообщается о негативных клинических последствиях генерической замены антиконвульсантов. Так, по результатам наблюдения 948 пациентов M. S. Duh с соавт. (2009) установила, что переключение с оригинального топирамата на его генерик ассоциируется с повышением дозы противоэpileптических препаратов в 1,2—1,3 раза, увеличением частоты и длительности госпитализации в 4 раза, повышением риска черепно-мозговой травмы или перелома в 5 раз [36]. Похожие результаты получены И. Г. Рудаковой с соавт. (2011), которая установила, что из 220 случаев срыва ремиссии, продолжавшейся более года, наиболее частой (60,4 % всех случаев) причиной потери контроля над эпилепсией у взрослых больных явилось переключение с оригинального топирамата на его дженерик [15].

При исследовании последствий генерической замены ламотриджина у 15 пациентов в возрасте от 20 до 69 лет, Г. Авакяном с соавт. (2007) выявлено снижение концентрации действующего вещества в плазме крови больных в 1,1—1,5 раза (в зависимости от дозы препарата, которую больные получали в момент генерической замены). При этом у двух пациентов отмечено ухудшение самочувствия (головокружение, диплопия), у одного — увеличение количества приступов в 1,8 раза [19]. Необходимость увеличения дозы и повышение необходимости в консультациях невропатолога при замене оригинального ламотриджина на генерик установлено в исследовании J. LeLorier с соавт [25].

При динамическом определении концентрации в плазме крови четырех различных противоэpileптических препаратов M. Berg с соавт. (2008) выявил снижение уровня действующего вещества в 21 случае из 26 генерических замен, что, в свою очередь,

сопровождалось ухудшением состояния пациентов, снижением качества их жизни, потерей контроля над эпилепсией [28].

Таким образом, данные приведенных исследований свидетельствуют, что полностью исключить вероятность потери контроля над эпилепсией при генерической замене препаратов на сегодняшний день не представляется возможным. В таком случае на купирование возникшего приступа и возобновление стойкой ремиссии придется затратить дополнительные усилия врачей, дополнительные лекарственные препараты, а в ряде случаев — дополнительные средства на госпитализацию больного. Эти дополнительные затраты могут в значительной мере нивелировать экономию, достигнутую за счет генерической замены.

Именно к такому заключению пришел J. Majkowski с соавт. (2004), проанализировав более тысячи интернет-публикаций, посвященных проблеме генериков в эпилептологии. На основании многочисленных данных литературы он сделал вывод, что замена оригинального противоэpileптического препарата генериком не должна осуществляться только по причине разницы в их цене. С учетом риска развития обострения и отрицательных эффектов, общие затраты на лечение могут значительно превышать экономию средств, достигнутую за счет разницы в цене препаратов [24]. Аналогичное мнение было высказано авторами целого ряда более поздних работ, посвященных сравнительному клинико-экономическому анализу оригинальных и генерических противоэpileптических препаратов [14, 27, 34, 38]. Отрицательное отношение к генерической замене противоэpileптических препаратов у пациентов, достигших ремиссии, высказывается как отдельными врачами, так и национальными ассоциациями врачей-эпилептологов, в частности Германии, Италии [26, 33].

Одним из противоэpileптических средств, которые назначают больным с самыми разными формами эпилепсии, как во взрослой, так и в педиатрической практике, является вальпроевая кислота. Оригинальный препарат — Депакин, представляющий в химическом отношении смесь вальпроевой кислоты и ее натриевой соли — за годы применения в клинике убедительно доказал высокую эффективность и безопасность, что послужило стимулом создания большого количества его генериков. Появилась реальная возможность замены оригинального Депакина генериками.

Основным побудительным моментом перевода пациентов с оригинального вальпроата на генерик является стремление удешевить фармакотерапию. В то же время, в последние годы в литературе появился ряд работ, посвященных клиническим последствиям генерической замены препаратов вальпроевой кислоты у пациентов с эпилепсией [5, 7, 10, 20]. В Российском рандомизированном исследовании было проведено сравнение фармакокинетических свойств четырех препаратов вальпроевой кислоты пролонгированного действия. Здоровые добровольцы принимали препараты однократно. В исследовании были выявлены существенные различия основных фармакокинетических

параметров изученных лекарств, что не позволяет считать эти препараты биоэквивалентными, а следовательно — клинически равноценными и взаимозаменяемыми [18].

В другом исследовании было проанализировано 200 амбулаторных карт подростков с подтвержденной фокальной эпилепсией, состоящих на учете в лечебных учреждениях Санкт-Петербурга, Волгограда, Краснодара и Ставрополя. Установлено, что для достижения равного клинического эффекта при переводе с оригинального вальпроата на генерик требуется увеличение дозы на 10—15 % и в 2 раза чаще, чем при лечении оригинальным вальпроатом, приходится прибегать к назначению второго противоэпилептического препарата. Но даже при таких условиях количество больных, которых удалось удержать без приступов в течение 6 мес., в группе перешедших на прием генерика оказалось на 20 % меньше, чем среди пациентов, продолжающих лечение оригинальным препаратом [5]. В исследовании Т. А. Рогачевой с соавт. неблагоприятные изменения в течении судорожного синдрома подтверждены инструментальными методами [10].

С учетом полученных результатов, вопрос об экономической целесообразности перевода пациентов с оригинального на генерический препарат в условиях украинского фармацевтического рынка приобретает особую актуальность. Решение данного вопроса и явилось целью исследования.

Клинико-экономический анализ затрат на фармакотерапию эпилепсии при замене оригинального вальпроата на генерик проведен методом «затраты — эффективность» с использованием моделирования путем построения дерева решений.

«Затраты — эффективность» (*cost-effectiveness analysis*, *CEA*) — метод клинико-экономического анализа, который позволяет одновременно сравнивать, как стоимость различных методов лечения, так и их эффективность [21, 32]. При проведении анализа по этому методу с учетом особенностей каждого конкретного заболевания выбирается клинически значимый критерий эффективности лечения. Им может быть число выздоровевших больных, или число больных, у которых удалось избежать развития осложнений, или число предупрежденных рецидивов и др. Далее для каждого из сравниваемых методов лечения рассчитывается коэффициент эффективности затрат (*cost-effectiveness ratio*, *CER*). Он показывает стоимость выбранной единицы эффективности, в данном исследовании — величину затрат, необходимых для того, чтобы в течение одного года удерживать от приступов одного больного эпилепсией. Чем меньше коэффициент *CER*, тем меньше затраты на достижение желаемого клинического результата, а следовательно — метод лечения более выгоден с экономической точки зрения.

Расчеты *CER* проводят по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef}$$

где *CER* — коэффициент эффективности затрат; *DC* — прямые затраты (расходы, связанные с лечением больного);

IC — непрямые затраты (издержки, связанные с утратой пациентом трудоспособности — недополученная заработная плата, прибыль от несостоявшейся сделки и т. п.);

Ef — эффективность лечения, выраженная в единицах, которые соответствуют выбранным критериям терапии.

«Дерево решений» (*decision tree*) — метод математического моделирования клинических ситуаций, когда процесс лечения заболевания условно разбивают на отдельные этапы, чтобы более детально проанализировать каждый из них [21, 32]. Возможные варианты развития клинической ситуации на каждом этапе лечения графически изображают в виде фрагментов — ветвей «дерева решений». С учетом всех возможных вариантов развития событий определяют конечный результат лечения (в выбранных единицах эффективности) и общие затраты на лечение. Затем рассчитывают коэффициент *CER*.

В данной работе критерием эффективности считалось число больных, у которых удалось достичь удержания без приступов в течение года.

Структура модели. При построении «модели дерева решений» принимали следующие допущения:

— на фоне приема оригинального вальпроата достигнуто состояние ремиссии (отсутствие приступов в течение 6 мес.);

— после достижения ремиссии одна группа больных продолжает принимать оригинальный вальпроат, вторая — переводится на генерический препарат;

— доза оригинального вальпроата 1300 мг/сут, генериков — на 10 % больше [5];

— в случае необходимости дополнительной терапии назначаются препараты ламотриджина, карбамазепина и топирамата (с одинаковой вероятностью их назначения), при этом используются только отечественные генерики (как самые доступные по цене препараты).

Источники данных для расчетов. Показатели, характеризующие течение эпилепсии в группах пациентов, продолживших лечение оригинальным препаратом и перешедших на генерики, взяты из опубликованных результатов исследований последних лет [10]. Средняя эффективность оригинального вальпроата при разных вариантах клинического течения эпилепсии — 74 % [2]. Стоимость лекарственных препаратов определялась как оптовая (без учета розничной торговой надбавки) цена дистрибьютора БадМ по данным еженедельника Аптека по состоянию на 01.01.2012 г. [1]. Временной период для расчета затрат — 1 год. Учитывались только прямые затраты на фармакотерапию.

На первом этапе исследования нами было проведено сравнение состава препаратов вальпроевой кислоты, включенных в Государственный формуляр лекарственных средств [3]. Результаты этого сравнения, обобщенные в табл. 1, свидетельствуют о существенных различиях в составе оригинального и генерических препаратов вальпроевой кислоты, представленных на украинском фармацевтическом рынке.

Состав препарата оригинального препарата вальпроевой кислоты Депакин® хроно и его генериков

Препарат	Действующее вещество	Вспомогательные вещества	Покрытие таблетки
Депакин® хроно	вальпроевая кислота 87 мг вальпроат натрия 199,8 мг	гипромеллоза 4000 мПа·с этилцеллюлоза 20 мПа·с натрия сахаринат кремния диоксид	гипромеллоза 6 мПа·с макрогол 6000 титана диоксид полиакрилат тальк
Вальпроком	вальпроевая кислота 87 мг вальпроат натрия 200 мг	этилцеллюлоза кремния диоксид аммония метакрилат	гипромеллоза глицерин аммония метакрилат полиакрилат полиэтиленгликоль тальк
Вальпроат Орион	вальпроат натрия 300 мг	гипромеллоза кремния диоксид коповидон магния стеарат кислота стеариновая опадрай	гипромеллоза титана диоксид тальк лецитин спирт поливиниловый камедь
Энкорат хроно	вальпроевая кислота 87 мг вальпроат натрия 200 мг	гипромеллоза кремния диоксид магния стеарат эудрагит крахмал натрия лаурилсульфат	титана диоксид тальк Идакол Сансет желтый полиэтиленгликоль
Конвулекс ретард	вальпроат натрия 300 мг	этилцеллюлоза кремний моногидрат лимонной кислоты ванилин магния стеарат эудрагит дибутилфталат натрия кармеллоза симетикон	макрогол титана диоксид тальк
Конвульсофин (не пролонгированный)	кальция вальпроата дигидрат 333 мг	кремния диоксид желатин крахмал картофельный магния стеарат	тальк

Имеющиеся различия вполне могут влиять на фармакокинетические параметры рассматриваемых препаратов и быть причиной отсутствия у них биоэквивалентности оригиналу. Экспериментальное изучение двух из представленных препаратов показало существование различий основных фармакокинетических параметров этих препаратов с оригинальным Депакином хроно [18]. Приведенные данные подтверждают точку зрения отечественных и зарубежных эпилептологов о потенциальной опасности потери контроля над эпилепсией при замене препаратов.

На следующем этапе работы на основании построения модели (рисунок) в соответствии с указанными выше допущениями было рассчитано количество больных, у которых удастся достичь контроля над эпилепсией в течение года и величину затрат на 1 год фармакотерапии, в зависимости от назначенного препарата вальпроевой кислоты. На основании данных о затратах и результатах лечения рассчитан коэффициент эффективности затрат (табл. 2).



Клинико-економічні показателі терапії епілепсії оригінальним препаратом вальпроєвої кислоти і його генериками

Препарат	Стоимость упаковки табл. 300мг, грн	Затраты на препарат на 1 год лечения, грн	Стоимость препаратов дополнительной терапии, грн	Общая стоимость 1 года фармакотерапии, грн	Экономия денежных средств в течение года, грн (%)	К-во больных без приступов в течение года	CER (стоимость удержания без приступов 1 больного в течение года), грн
Депакин Хроно	274,2	3674,7	577	4251,7		74	5745,54
Вальпроком Хроно	126,6	2960,3	1236,7	4197,0	54,7 (1,3)	53	7918,9
Вальпроат Орион	96,9	2710,3	1236,7	3947,0	304,7 (7,2)	53	7447,2
Энкорат Хроно	41,4	2860,4	1236,7	4097,1	154,6 (3,6 %)	53	7730,5
Конвулекс ретард	57,9	2965,2	1236,7	4201,9	49,8 (1,1 %)	53	7928,2
Конвульсофин	137,4	3074,8	1236,7	4311,5	-59,8 (-1,4 %)	53	8135,0
Генерические препараты (в среднем)	93,1	3030,8	1236,7	4267,5	-15,8 (-0,4 %)	53	8052,0

Как свидетельствуют полученные данные, снижение затрат на фармакотерапию при переводе пациента с оригинального вальпроата на генерический оказывается далеко не столь значительным, как представляется при сравнении стоимости упаковки генериков разных производителей с препаратом Депакин. Достигнутая в результате генерической замены экономия денежных средств не превышает 10 % затрат на фармакотерапию, а при определенных вариантах замены — вообще отсутствует. С учетом необходимости увеличения дозы, а у части пациентов — введения в комплексную терапию второго препарата, перевод на лечение генериком в ряде случаев не снижает, а увеличивает общие затраты на фармакотерапию. Коэффициент эффективности затрат, который показывает, сколько средств тратится на достижение результата (контроля над эпилепсией) у одного больного, убедительно свидетельствует в пользу препарата «Депакин хроно». Цена упаковки оригинального препарата вальпроєвої кислоти «Депакин хроно» выше упаковки его генериков, но за счет доказанной высокой эффективности лечение оригинальным препаратом является экономически целесообразным.

По результатам клинико-экономического анализа к подобному заключению об отсутствии экономических преимуществ замены оригинального вальпроата на один из его генериков при лечении эпилепсии у подростков пришли российские авторы [5]. Сомнение в экономической целесообразности такой замены высказывается также в ряде зарубежных работ [27, 29, 30].

Безусловно, проведенный клинико-экономический анализ имеет некоторые ограничения, связанные с определением сравнительной эффективности оригинального и генерических вальпроатов по литературным данным. Для подтверждения полученных результатов целесообразно проведение проспективных сравнительных исследований, в которых, в первую очередь, должны быть заинтересованы производители генерических препаратов.

Таким образом, проведенные расчеты убедительно показывают, что вопрос экономической целесообразности замены оригинальных антиконвульсантов на генерические препараты не может быть однозначно решен без проведения исследований не только биологической, но и терапевтической эквивалентности. Терапевтическая неэквивалентность оригинальных

и генерических препаратов неизбежно связана с вероятностью потери контроля над эпилепсией, что крайне неблагоприятно для дальнейшего прогноза этого тяжелого хронического заболевания. Решение о целесообразности перевода пациента с эпилепсией с оригинального на генерический препарат обязательно должно подкрепляться доказательствами, что риск потери контроля над заболеванием покрывается значительной экономией денежных средств.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

1. В настоящее время отсутствуют результаты изучения биологической и терапевтической эквивалентности для абсолютного большинства антиконвульсантов, в том числе для генерических препаратов вальпроєвої кислоти. В то же время, есть сведения о биологической и терапевтической неэквивалентности отдельных вальпроатов-генериков и вероятности потери контроля над эпилепсией при замене оригинального препарата вальпроєвої кислоти на генерик.

2. Решение вопроса о целесообразности перевода больного эпилепсией в состоянии ремиссии с оригинального на генерический препарат вальпроєвої кислоти должно основываться на убедительных данных о терапевтической эквивалентности взаимозаменяемых препаратов и результатах фармакоэкономических расчетов, подтверждающих экономическую выгоду такой замены.

Список литературы

1. Аптека on line. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа к сайту : <http://www.pharmbase.com.ua> — Название с экрана.
2. Белоусова Е. Д. Российское наблюдательное исследование эффективности и переносимости пролонгированного вальпроата натрия в качестве первой монотерапии в лечении парциальной эпилепсии [Текст] / Е. Д. Белоусова // Лечащий врач. — 2010. — № 5. — С. 80—82.
3. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск третій. — К., 2011. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа до сайту : <http://vsebook.ru/jhels/81228-derzhavnij-formulyar-likarskix-zasobiv-2011.html> — Назва з екрану.
4. Зупанец И. А. Изучение биоэквивалентности: основа доказательной медицины и фармации [Текст] / И. А. Зупанец, Ю. В. Подпужников // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 11—12.
5. Зырянов С. К. Вальпроєвая кислота: клинико-экономический анализ реальной практики лечения эпилепсии подростков [Текст] / С. К. Зырянов, С. Р. Болдырева // Качественная клиническая практика. — 2011. — № 1. — С. 66—71.

6. Карлов В. А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных эпилепсией [Текст] / В. А. Карлов, Е. М. Рокотянская, Г. А. Коваленко // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2011. — Т.3, С. 22—27.
7. Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией [Текст] / Ю. Б. Белоусов, А. Б. Гехт, Л. Е. Мильчакова и др. // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 3. — С. 16—21.
8. Кузьмина М. В. Особенности качества жизни и социального функционирования больных эпилепсией [Текст] / М. В. Кузьмина // Медицинский вестник. — 2009. — № 1—2. — С. 16.
9. Литовченко Т. А. Успехи и трудности в лечении эпилепсии [Текст] / Т. А. Литовченко, Е. К. Зинченко // Рациональная фармакотерапия. — 2009. — № 2. — С. 24—28.
10. О взаимозаменяемости препаратов вальпроевой кислоты в терапии эпилепсии [Текст] / Т. А. Рогачева, Т. С. Мельникова, А. С. Петрухин и др. // Лечащий врач. — 2008. — № 6. — С. 90—92.
11. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования ВОЗ и министерства здравоохранения Канады [Текст] / А. Н. Конюшкова, А. Ю. Савченко, К. С. Давыдова и др. // Ремедиум. — 2011. — № 7. — С. 52—55.
12. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA [Текст] / А. Н. Конюшкова, А. Ю. Савченко, К. С. Давыдова и др. // Там же. — 2011. — № 5. — С. 54—56.
13. Обсуждение приказа МОЗ: нужна ли доклиника генерикам? // Аптека. — 2010. — № 13(734).
14. Раевская Л. Г. Выбор препаратов вальпроевой кислоты в лечении эпилепсии: оригинальный препарат или генерик? / Л. Г. Раевская, Д. В. Марушкин // Лечащий врач. — 2009. — № 9. — С. 76—79.
15. Рудакова И. Г. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата [Текст] / И. Г. Рудакова, А. С. Котов, Ю. А. Белова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2011. — № 3. — С. 38—42.
16. Рудык Ю. С. К вопросу о терапевтической эквивалентности лекарственных средств / Ю. С. Рудык // Рациональная фармакотерапия. — 2007. — № 2. — С. 40—48.
17. Руководства по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности. Руководство 42-7.1:2005 [Текст] / В. И. Мальцев, Н. М. Ляпунов, Н. Г. Рыбчук и др. — Киев: МОЗ, 2005. — 38 с.
18. Соколов А. В. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением [Текст] / А. В. Соколов, Ю. Б. Белоусов, И. Ф. Тищенко // Ремедиум. — 2006. — № 4. — С. 26—31.
19. Сравнительная эффективность препаратов ламотриджинового ряда [Текст] / Г. Авакян, О. Бадалян, Р. Биктимеров и др. // Врач. — 2007. — № 12. — С. 34—36.
20. Терапия эпилепсии пролонгированными формами вальпроевой кислоты в условиях поликлинической сети [Текст] / Г. Н. Авакян, О. М. Олейникова, Е. А. Хромых и др. // Эпилепсия. — 2009. — № 1. — С. 31—38.
21. Фармакоэкономика [Текст] / Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко, О. О. Герасимова та ін. — Вінниця: Нова книга, 2009. — 208 с.
22. Фармацевтична енциклопедія [Текст] / [Авраменко Н. М., Азаренко Ю. М., Алексеева Л. М. та ін.]; під ред. В. П. Черних. — [2-е вид., доп.]. — К.: Моріон, 2010. — 1632 с.
23. Черних В. П. Дефініції в сучасній фармації та фармакології, або як називати ліки // Рациональна фармакотерапія. — 2010. — № 2. — С. 15—19.
24. Brand-name and generic drugs in the treatment of epilepsy — biopharmaceutical, pharmacological, clinical and economic [Текст] / J. Majkowski, W. Lason, W. Daniel et al. // Epileptologia. — 2004. — № 4. — P. 7—12.
25. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy [Текст] / J. LeLorier, M. S. Duh, P. Paradis et al. // Neurology. — 2008. — Vol. 70. — № 27. — P. 2179—2186.
26. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs [Текст] / G. Kraemer, A. Biraben, M. Carreno et al. // Epilepsy & Behavior. — 2007. — № 11. — P. 46—52.
27. Direct medical costs for patients seeking emergency care for losses of epilepsy control in a U. S. managed care setting [Текст] / W. M. Zachry, Q. D. Doan, B. J. Smith et al. // Epilepsy Behav. — 2009. — Vol. 16. — № 2. — P. 268—273.
28. Generic substitution in the treatment of Epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures [Текст] / M. J. Berg, R. A. Gross, K. J. Tomaszewski et al. // Neurology. — 2008. — Vol. 71. — № 12. — P. 525—530.
29. Gidal B. Bioequivalence of antiepileptic drugs: how close is close enough? [Текст] / B. Gidal // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. — 2009. — № 9. — P.333—337.
30. Heaney D. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments [Текст] / D. Heaney, J. Sander // The Lancet Neurology. — 2007. — Vol. 6. — № 6. — P. 465—468.
31. Jedrzejczak J. An observational study of first-line valproate monotherapy in focal epilepsy [Текст] / J. Jedrzejczak, M. Kunciková, S. Magureanu // European Journal of Neurology. — 2008. — Vol. 15. — P. 66—72.
32. Rascati K. L. Essentials of pharmacoeconomics [Текст] / K. L. Rascati. — Lippincott Williams & Wilkins, 2009. — 250 p.
33. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy Working Group on Generic Products of Antiepileptic Drugs [Текст] / E. Perucca, F. Albani, G. Capovilla et al. // Epilepsia. — 2006. — Vol. 47. — № 5. — P. 16—20.
34. Risk management in epilepsy: generic substitution and continuity of supply [Текст] / M. Feely, P. Crawford, G. Krämer et al. // The European Journal of Hospital Pharmacy Science — 2005. — Vol. 11. — № 4. — P.83—87.
35. Sander J. W. The Natural History of Epilepsy in the Era of New Antiepileptic Drugs and Surgical Treatment [Текст] / J. W. Sander // Epilepsia. — 2003. — Vol. 44. — № 1. — P.17—20.
36. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate [Текст] / M. S. Duh, P. E. Paradis, V. D. Latremouille et al. // Neurology. — 2009. — Vol. 72. — № 16. — P.2122—2129.
37. The social and economic consequences of epilepsy: a controlled national study [Текст] / P. Jennum, J. Gyllenberg, J. Kjellberg // Epilepsia. — 2011. — Vol. 52. — № 5. — P. 949—956.
38. Wilner A. N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey [Текст] / A. N. Wilner // Epilepsy & Behavior. — 2004. — № 5. — P. 995—998.

Надійшла до редакції 17.09.2013 р.

БЕЗДЕТКО Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета, г. Харьков; e-mail: 5Bezdetkofarm@gmail.com
BEZDITKO Nataliya Volodymyrivna, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacoeconomics of National Pharmaceutical University, Kharkiv; e-mail: 5Bezdetkofarm@gmail.com