

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

ПАСТЕРНАК ЕВГЕНИЯ ЮРЬЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВАНИИ
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ НА ФОНЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
ТЕРАПИИ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Аляутдин Ренад Николаевич

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Анализ современного состояния проблемы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в разных странах...	12
1.1.1 Критерии ВОЗ по оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов	12
1.1.2 Научные принципы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в странах, входящих в состав Международного Совета по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов	15
1.1.2.1 Научные принципы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в США	15
1.1.2.2 Научные принципы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в Европейском Союзе	18
1.2 Научные принципы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в России	21
1.3 Особенности оценки взаимозаменяемости в отдельных группах лекарственных препаратов.....	27
1.4 Лекарственные препараты, применяемые в педиатрии	32
1.5 Биопрепараты	35
1.6 Метод спонтанных сообщений как инструмент для анализа рациональности взаимозаменяемости	36
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
3.1 Результаты анализа спонтанных сообщений с целью выявления сведений о замене препаратов в рамках одного МНН, вызвавших развитие НР.....	44
3.2 Результаты анализа СС о НР, связанных с заменами ЛП из групп	51

риска.....	
3.2.1 Противозепилептические препараты	52
3.2.2 Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном	66
3.2.3 Биопрепараты	85
3.2.4 Сравнительный анализ взаимозаменяемых лекарственных препаратов, применяемых у детей в 2012 и 2015 годах	92
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	101
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
Приложение 1.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Объективная оценка взаимозаменяемости лекарственных препаратов является актуальной проблемой во всем мире, так как способствует снижению затрат при закупке лекарственных средств, позволяет регулировать цены на лекарственное обеспечение и создает возможность равного доступа каждого человека к эффективным, безопасным и качественным лекарственным препаратам [7, 12, 66].

В Российской Федерации понятие «взаимозаменяемость» в отношении лекарственных препаратов введено с 01.07.2015 Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “Об обращении лекарственных средств»[4].

Из анализа данных литературы следует, что подтверждение биоэквивалентности двух сравниваемых ЛП на этапе их регистрации не всегда исключает риски проявления терапевтической неэквивалентности [48, 59, 60, 128, 137].

«Факторами риска» проявления терапевтической неэквивалентности, даже при условии биоэквивалентности сравниваемых препаратов являются узкий терапевтический диапазон, вариабельность фармакокинетических показателей, индивидуальные особенности и сопутствующие заболевания пациента [30, 33, 47, 81, 96, 101, 104, 109, 137].

Кроме того, в ряде случаев, проводя замену препаратов в пределах одной активной субстанции, необходимо учитывать не только их био-, и терапевтическую эквивалентность, но и профиль безопасности по результатам пострегистрационных исследований, а также программы фармаконадзора [140]. На основе подобного подхода может быть сделан вывод о безопасности применения лекарственного препарата в условиях реальной клинической практики и о том, что замена референтного ЛП на воспроизведенный или

биоаналоговый ЛП представляет для пациента риск не больший, чем риск, связанный с применением референтного ЛП [140].

Несмотря на значительное число работ касающихся вопросов оценки биоэквивалентности, фармакоэпидемиологических исследований направленных на оптимизацию подходов к оценке взаимозаменяемости до настоящего времени в России не проводилось [20].

Таким образом, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения является актуальной и до конца не решенной задачей современного здравоохранения [42].

Кроме того, существует необходимость разработки дополнительного инструмента для постоянного пострегистрационного мониторинга взаимозаменяемых препаратов на территории Российской Федерации.

Степень разработанности темы

Вопросы замен ЛП в рамках одного международного непатентованного наименования, терапевтической эквивалентности и иммуногенности биоподобных препаратов освещены в научных работах многих ведущих российских и зарубежных ученых (Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К., Журавлева М.В., Леонова М.В., Морозова Т.Е., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Васильев А.Н., Karalis V.D., Kesselheim A.S., Chow S.C., Shin J.W., Kinikar S.A., Bialer M., Maliepaard M., Johnston A., Scarpaticci F.A.). Однако, нам не удалось обнаружить работы, затрагивающие возможности применения метода спонтанных сообщений как дополнительного инструмента для оценки рациональности взаимозаменяемости ЛП как на этапе признания таковой, так и при широком применении референтных и воспроизведенных препаратов в практическом здравоохранении.

Цель исследования

Оптимизация методики оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов и анализ проблемы развития нежелательных реакций, вызванных

заменой в рамках одного международного непатентованного наименования, по данным российской базы спонтанных сообщений.

Задачи исследования:

1. Изучить характер, качество и информативность данных, содержащихся в спонтанных сообщениях о нежелательных реакциях, развившихся после замены лекарственных препаратов в пределах одного международного непатентованного наименования.

2. Провести фармакоэпидемиологическое исследование осложнений фармакотерапии после замены лекарственных препаратов в пределах одного международного непатентованного наименования.

3. Провести анализ потенциала метода спонтанных сообщений для оценки рациональности взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

4. На основании полученных результатов подготовить рекомендации по оптимизации методики оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

Научная новизна результатов исследования

Впервые в России проведено фармакоэпидемиологическое исследование осложнений лекарственной терапии, вызванных заменой ЛП в рамках одного международного непатентованного наименования;

Впервые проведена оценка информативности метода спонтанных сообщений для оценки рациональности взаимозаменяемости;

Разработаны новые подходы к оценке НР, вызванных заменой лекарственных препаратов в пределах одного международного непатентованного наименования;

Впервые сформулированы подходы к использованию данных, полученных с помощью метода спонтанных сообщений в оценке рациональности взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

С помощью данных, полученных методом спонтанных сообщений, впервые показано, что особые подходы необходимы при оценке взаимозаменяемости противоэпилептических препаратов, лекарственных препаратов с узким

терапевтическим диапазоном, биологических лекарственных препаратов (биопрепаратов) и в случае замен лекарственных препаратов в педиатрии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования выявили высокую значимость данных спонтанных сообщений для оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в пределах одного МНН, особенно для противоэпилептических препаратов, лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, биопрепаратов и в случае замены ЛП в педиатрии. Показана результативность метода спонтанных сообщений для выявления неэффективности и других НР после перехода с референтного на воспроизведенный препарат в пределах одного МНН, что позволит повысить эффективность и безопасность применения взаимозаменяемых препаратов.

Предложены подходы к использованию данных метода спонтанных сообщений в оценке рациональности взаимозаменяемости ЛП.

Разработаны рекомендации для повышения качества и увеличения количества поступающей информации о НР при заменах в пределах одного МНН.

Предложена модификация электронной подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, которая позволит повысить информативность спонтанных сообщений для последующей экспертизы случаев развития нежелательных реакций, которые связаны с заменами ЛП в пределах одного МНН.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Метод спонтанных сообщений является эффективным инструментом выявления нежелательных реакций либо неэффективности, связанных с заменой лекарственных препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования

2. Наибольшее количество случаев развития осложнений после замен ЛП в пределах одного МНН зарегистрированы у противоэпилептических препаратов, ЛП с узким терапевтическим диапазоном, биопрепаратов и в случае замены ЛП в педиатрии.

3. Данные метода спонтанных сообщений в России в настоящее время могут использоваться при первичной, повторной оценке взаимозаменяемости и для пострегистрационного контроля за лекарственными препаратами уже признанными взаимозаменяемыми.

4. Необходима модификация электронной подсистемы «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора для оптимизации изучения и анализа взаимозаменяемости ЛП в рамках одного МНН с помощью данных метода спонтанных сообщений.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужили современные концепции фармакоэпидемиологических исследований. Для решения поставленных задач использовано ретроспективное наблюдательное фармакоэпидемиологическое исследование.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством проанализированных спонтанных сообщений с использованием современных методик сбора первичной информации и статистической обработкой материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований. Достоверность подтверждается актом проверки первичного материала (31 января 2017г).

Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на совместном заседании секций №1, №2, №3 Ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (протокол №1 от 22 февраля 2017 г.);

Международной конференции «Доказательная медицина: достижения и барьеры (QiQUM 2015) – International conference «Evidence-Based Medicine: achievements and barriers» (г.Казань, 7-8 декабря 2015 г.);

Всероссийской научной конференции молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (г. Рязань, 15-16 сентября 2016 г.);

Международной конференции ВОЗ 39th Annual Meeting of Representatives of National Pharmacovigilance Centres Participating in the WHO Programme for International Drug Monitoring (Оман, 14-17 ноября 2016.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи. Личный вклад автора является определяющим 80 %, заключается в его непосредственном участии на всех этапах работы исследования.

Внедрение результатов работы

Результаты настоящего исследования используются в деятельности Центра по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора (Акт внедрения утвержден Генеральным директором ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора Коротеевым А.В. 24 января 2017 г.);

в деятельности Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Акт внедрения утвержден Генеральным директором ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Олефиром Ю.В. 31 января 2017 г.);

в материалах лекций образовательных семинаров ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России образовательных семинарах для всех субъектов обращения лекарственных средств (Акт внедрения утвержден Генеральным директором ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Олефиром Ю.В. 31 января 2017г.).

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют шифру специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а также области исследования согласно пунктам 14 и 16.

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ учреждения

Диссертационная работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по теме «Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» (№ Государственной регистрации 115111740009).

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 152 источников, из которых 109 на иностранном языке. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 7 рисунков.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 4 работы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 публикация – в журнале, индексируемом в базе данных SCOPUS, 3 публикации – в зарубежных изданиях.

Результаты проведенных исследований включены в два промежуточных отчета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (за 2015–2016 года) о научно-исследовательской работе по теме: «Научное обоснование, разработка и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения».

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшая разработка подходов к использованию результатов программ фармаконадзора для постоянного пострегистрационного мониторинга

взаимозаменяемых препаратов и при проведении оценки взаимозаменяемости ранее зарегистрированных препаратов представляет значительный научный и практический интерес, что позволит обеспечить большую эффективность и безопасность медикаментозной терапии.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анализ современного состояния проблемы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в разных странах

1.1.1 Критерии ВОЗ по оценке взаимозаменяемости лекарственных препаратов

Проблема объективной оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов является актуальной во всем мире, так как позволяет снизить затраты при закупке лекарственных средств, регулировать цены на лекарственное обеспечение и создает возможность обоснованной замены одного препарата на другой у пациентов, при сохранении эффективности, безопасности и качества [12, 66].

Основная цель внедрения воспроизведенных ЛП - повышение доступности достижений современной медицины для малообеспеченных слоев населения, особенно развивающихся стран [12, 66]

Специалистами ВОЗ был разработан ряд документов, которые позволяют оценивать возможность замены на воспроизведенный ЛП с гарантией сохранения надлежащих безопасности, эффективности и качества, по сравнению с лекарственным препаратом, лицензированными на основе полного регистрационного досье [113].

Согласно подходам ВОЗ, экспертиза качества, эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов основана на информации, полученной для референтных препаратов [113].

Важно отметить, что ВОЗ определяет взаимозаменяемость ЛП в зависимости от происхождения и способа производства, соответственно для оценки взаимозаменяемости необходимо руководствоваться рекомендациями для конкретной группы ЛП [113, 133].

Специалистами ВОЗ рекомендуется при регистрации воспроизведенного препарата начинать с соответствия регистрационной документации требованиям GMP, характеристикам контроля качества на всех этапах производства, с последующим описанием и оценкой характеристик качества продукции, доклинических и клинических исследований [113, 133].

Согласно рекомендациям ВОЗ существует возможность экстраполяции заключения о терапевтической эквивалентности ЛП в случае их подтвержденной биоэквивалентности при условии соблюдения надлежащих условий производства, а также эквивалентности состава препаратов и лекарственной формы, например, для водных парентеральных растворов [113, 133].

Однако, такой подход не применим при регистрации биологических препаратов, поскольку в их состав входят крупные и сложные молекулы, что затрудняет их характеристику [113]. Кроме того, биоаналоги производят и контролируют как самостоятельный препарат, так как их производители обычно не имеют доступа ко всей необходимой производственной информации о референтном препарате. При этом, даже небольшие различия в производственном процессе могут повлиять на фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и безопасность [124].

В связи с этим, эксперты ВОЗ признали, что обычная процедура регистрации воспроизведенных лекарственных средств посредством изучения их биоэквивалентности не подходит для биоаналогов [46]. При обнаружении различий между биоаналогом и референтным препаратом на любом этапе, требуется провести дополнительные исследования [46].

Различия должны быть всегда объяснены, это может потребовать дополнительных данных по безопасности [140].

Кроме сведений о качестве, необходимы данные доклинических и клинических исследований самого биоаналогичного препарата [46]. Количество необходимых доклинических и клинических данных зависит от препарата, возможности проведения исследований с использованием современных аналитических методов, от изученных или потенциальных различий между

биоаналогом и референтным препаратом, от клинического опыта использования препаратов данной группы [46]

Исследования эквивалентности биоаналогов необходимо проводить с зарегистрированным препаратом, для которого имеются достоверные доказательства безопасности и эффективности [46]. Чтобы уменьшить объем доклинических и клинических данных необходимо доказать сходство биоаналога с соответствующим зарегистрированным ЛП путем проведения сопоставимых исследований [46].

Лекарственная форма и способ введения биоаналога должны совпадать с референтным лекарственным препаратом [46].

Доказательство сходства между биоаналогом и референтным препаратом, допускает разрешение использования биоаналогичного ЛП по другим клиническим показаниям референтного препарата, которые непосредственно не были изучены в клинических исследованиях, если изготовитель предоставляет соответствующее научное обоснование [58, 113, 133].

Обнаружение существенных различий между биоаналогом и референтным препаратом во время исследования сопоставимости, может потребовать более обширных доклинических и клинических данных для регистрации биоаналогичного препарата [58, 113, 133].

Для воспроизведенных препаратов, которые не относятся к биологическим, критериями оценки взаимозаменяемости являются:

- эквивалентность лекарственной формы;
- идентичность молярной концентрации действующего вещества;
- сопоставимость состава и концентрации вспомогательных веществ;
- идентичность пути введения или способа применения;
- биоэквивалентность сравниваемых препаратов;
- терапевтическая эквивалентность сравниваемых препаратов [113].

Национальными органами власти решаются:

- взаимозаменяемость и замещение подобных биологических препаратов и референтных биологических препаратов;

– маркировка и информация назначения [113].

Подводя итоги, по мнению специалистов ВОЗ, признание взаимозаменяемости ЛП должно осуществляться на основании результатов комплексного анализа их фармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств, при этом, объем достаточных исследований зависит от группы ЛП.

1.1.2 Научные принципы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в странах, входящих в состав Международного Совета по гармонизации технических требований для регистрации фармацевтических препаратов

1.1.2.1 Научные принципы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в США

В 1980 году впервые был опубликован перечень воспроизведенных ЛП в руководстве Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations («Оранжевая книга») и разработаны научные принципы оценки взаимозаменяемости с целью сдерживания цен на ЛП [51]. По ней каждый препарат из списка отнесен к одной из двух основных категорий: А – ЛП терапевтически эквивалентен референтному и В – неэквивалентен [51]. Вторая буква служит для обозначения формы ЛП – АА, АN, АO, АР и АТ, то есть у препаратов входящих в эти группы существует полная биоэквивалентность с референтным ЛП [51]. Категория АВ означает, что необходимы адекватные подтверждения биоэквивалентности [51].

Кроме «Оранжевой книги», существует «Фиолетовая книга»: перечень зарегистрированных биопрепаратов с указанием, является ли препарат референтным или биоаналогом [119]. Здесь указаны даты регистрации в соответствии со статьей 351(а) закона «Закона об общественном здравоохранении» [77], а также является ли данный ЛП биоаналогом или

взаимозаменяемым референтному ЛП согласно статье 351(k) того же закона [141]. В законе о ценовой конкуренции и инновациях биологических лекарств указано, что взаимозаменяемые препараты можно замещать без участия работников здравоохранения, которые непосредственно выписывают рецепт [119]. В противоположность этому, FDA ожидает, что биоаналоги будут выписываться строго под контролем сотрудников здравоохранения без возможности замены на уровне аптеки [51].

FDA признает ЛП взаимозаменяемыми при подтверждении их терапевтической эквивалентности [83].

Согласно подходам FDA, существуют пять критериев, по которым признается терапевтическая эквивалентность воспроизведенных препаратов [51]:

- подтверждение их безопасности и эффективности;
- ЛП являются фармацевтическими эквивалентными в силу: идентичного содержания одинаковой фармацевтической субстанции в одинаковой лекарственной форме при одинаковом пути введения; соответствия стандартам по дозировке и качеству;
- ЛП являются биоэквивалентными, то есть: в отношении них отсутствуют известные или потенциальные причины в пользу того, что препараты не биоэквивалентны и они удовлетворяют приемлемым стандартам *in vitro*; при наличии таких причин они удовлетворяют надлежащим стандартам биоэквивалентности;
- наличие достоверной информации о лекарственном препарате;
- ЛП производятся в соответствии с текущими стандартами надлежащей производственной практики [51].

При этом FDA допускает признание препаратов взаимозаменяемыми даже при различиях:

- формы таблетки;
- механизма высвобождения действующего вещества;
- упаковки;
- вспомогательных веществ;

- периода срока годности;
- условий и срока хранения [51].

Согласно Федеральному закону США о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) [51], лекарственный препарат признается биоэквивалентным лекарственному препарату сравнения, если:

- по скорости и степени абсорбции ЛП несущественно отличается от скорости и степени абсорбции ЛП сравнения при однократном или многократном их применении в одинаковой молярной дозе действующего вещества в аналогичных экспериментальных условиях;

- воспроизведенный ЛП по степени абсорбции несущественно отличается от степени абсорбции референтного лекарственного препарата при однократном или многократном их применении в одинаковой молярной дозе действующего вещества в одинаковых условиях проведения клинических исследований [51].

Биоэквивалентность препаратов в США определяется, как отсутствие значимых различий по скорости и степени поступления действующего вещества, находящегося в составе фармацевтических эквивалентов, в месте его действия при введении в одной и той же молярной дозе в схожих условиях в надлежащем образом спланированном исследовании [51, 131].

Подходы FDA для определения взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов в процессе разработки [83].

Вопрос взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов в США находится в стадии обсуждения [105, 106, 132]. Несмотря на то, что вопросы взаимозаменяемости биопрепаратов в США стоят достаточно остро, FDA до сих пор не утверждена нормативно-правовая база, регламентирующая подтверждение аналогичности биологических ЛП [57, 91]. В 2012 году FDA опубликовало проекты руководств о научных принципах подтверждения аналогичности биологических ЛП [58, 120, 130].

Термин «терапевтическая эквивалентность» в США подразумевает этапную экспертную оценку фармацевтических и фармакокинетических параметров [58,

120, 130]. При этом в отличие от положений ВОЗ, различия в составах вспомогательных веществ в США не являются препятствием в признании взаимозаменяемости ЛП в случае подтверждения их терапевтической эквивалентности.

Подходы к оценке взаимозаменяемости биоаналоговых ЛП в США находятся в процессе разработки.

1.1.2.2 Научные принципы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в Европейском Союзе

Признание взаимозаменяемости лекарственных препаратов в ЕС происходит индивидуально на уровне законодательств стран-участниц [57]. Так как в законодательстве о лекарственных препаратах для медицинского применения ЕС отсутствует единое определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов [132]. При этом вопрос оценки терапевтической эквивалентности ЛП проработан подробно и сводится к подтверждению биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, полученных путем химического синтеза, или биологической аналогичности лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества биологическую фармацевтическую субстанцию [105]. Согласно принципам законодательства ЕС доказательство биоэквивалентности необходимо для подтверждения терапевтической эквивалентности, страны по отдельности, руководствуясь данными о терапевтической эквивалентности, в дальнейшем вправе самостоятельно решать какие препараты признавать взаимозаменяемыми [106].

Важно отметить, что не любой воспроизведенный лекарственный препарат является взаимозаменяемым по отношению к референтному [65]. Согласно законодательству Европейского Союза воспроизведенным лекарственным препаратом признается лекарственный препарат:

– с одинаковым качественным и количественным составом фармацевтических субстанций;

– имеющий ту же лекарственную форму, что и лекарственный препарат сравнения;

– биоэквивалентность которого с лекарственным препаратом сравнения была подтверждена в рамках соответствующих исследований биодоступности [65].

Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры и смеси изомеров, комплексы признаются одной и той же фармацевтической субстанцией, если только они существенно не различаются по безопасности и эффективности [65].

Два ЛП, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтическими эквивалентами или фармацевтическими альтернативными, и их биодоступность после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы – определение биоэквивалентности Европейского агентства по лекарственным средствам. Вышеуказанные пределы установлены для обеспечения сравнимости исследований *in vivo*, то есть сопоставимости по эффективности и безопасности [80].

Каждая страна-участница ЕС самостоятельно определяет как оценивать взаимозаменяемость лекарственных препаратов [57].

В Германии не существует списка взаимозаменяемых лекарственных препаратов, а признание взаимозаменяемости происходит путем подтверждения их биоэквивалентности [98, 134].

В Швеции агентство лекарственных препаратов (Läkemedelsverket) самостоятельно составляет и обновляет список взаимозаменяемых ЛП, руководствуясь следующими критериями:

- одинаковая фармацевтическая субстанция;
- одинаковое содержание фармацевтической субстанции;
- иная медицинская эквивалентность [144].

Таким образом, подход к определению взаимозаменяемости в Швеции основан на концепции биоэквивалентности [82].

Взаимозаменяемость биологических лекарственных препаратов и концепция биологической аналогичности тесно взаимосвязаны друг с другом [86].

В отличие от взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных препаратов с немедленным высвобождением, концепция взаимозаменяемости биоаналогов, а также липосомальных ЛП, ЛП с различным механизмом модифицированного высвобождения, ЛП для местного и наружного применения в Европе в настоящее время не проработана полностью [86].

В случае, когда биологический лекарственный препарат, аналогичный биологическому лекарственному препарату сравнения не попадает под определение воспроизведенного лекарственного препарата, необходимо представить соответствующие результаты доклинических и клинических исследований [125].

Вид и объем представляемых дополнительных данных должны удовлетворять соответствующим критериям [79]. Прочие результаты исследований из досье лекарственного препарата сравнения представлять не требуется [132].

Отдельные страны Европейского Союза самостоятельно регулируют вопросы взаимозаменяемости биологических лекарственных препаратов [57].

В Швеции, в перечне, разработанном Агентством лекарственных препаратов, кроме взаимозаменяемых воспроизведенных лекарственных препаратов, представлены также взаимозаменяемые биоаналоги [144].

В Королевстве Нидерланды комиссия по оценке лекарственных препаратов Medicines Evaluation Board считает возможным применение биоаналогов, признавая их терапевтическую эквивалентность, однако рекомендует воздерживаться от бесконтрольной замены одних биологических лекарственных препаратов на другие и продолжать терапию одним препаратом как можно дольше [57].

В Германии подходы к подтверждению взаимозаменяемости биоаналогов основаны на концепции подтверждения сопоставимости биоаналога

лекарственному препарату сравнения по качеству, безопасности и эффективности [98, 134], что соответствует общему подходу в ЕС [106].

Подводя итоги, в странах ЕС решения о взаимозаменяемости принимаются на уровне государственных компетентных органов каждой страны [57]. Наиболее полно проработаны принципы взаимозаменяемости воспроизведенных ЛП, основывающиеся на концепции биоэквивалентности. Подходы к определению взаимозаменяемости биологических ЛП основываются на концепции биологической аналогичности, при этом, несмотря на то, что некоторые страны допускают возможность замены биологических ЛП, ни одна из стран ЕС не имеет прямого разрешения на признание взаимозаменяемости биоаналогов.

1.2 Научные принципы оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов в России

В Российской Федерации в настоящее время разработаны законодательные определения терминов взаимозаменяемый лекарственный препарат, референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, терапевтическая эквивалентность, биоаналоговый (биоподобный) лекарственный препарат (биоаналог), исследование биоэквивалентности лекарственного препарата, исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов [3].

В соответствии с Федеральным законом РФ от 22.12.2014 №429-ФЗ взаимозаменяемый лекарственный препарат – лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения» [4].

Взаимозаменяемость ЛП для медицинского применения референтному лекарственному препарату определяется:

– при проведении государственной регистрации лекарственного препарата в РФ [4, 5];

– при внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный в России лекарственный препарат для медицинского применения при наличии заявления об определении взаимозаменяемости, поданного держателем или владельцем регистрационного удостоверения на лекарственный препарат [5].

Приняты Правила определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, в которых устанавливается, что различие в показаниях к применению не является препятствием для определения взаимозаменяемости и что определение взаимозаменяемости проводится для всех впервые регистрируемых в России ЛП для медицинского применения и для ЛП, зарегистрированных в РФ до 1 июля 2015 года, за исключением [4]:

- референтных лекарственных препаратов;
- лекарственных растительных препаратов;
- гомеопатических препаратов;
- лекарственных препаратов, которые разрешены для медицинского применения в России более 20 лет и в отношении которых невозможно проведение исследования их биоэквивалентности [5].

Определение взаимозаменяемости лекарственных препаратов проводится комиссией экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, созданной для обеспечения исполнения полномочий этого Федерального органа по выдаче разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов или государственной регистрации лекарственных препаратов или по государственной регистрации лекарственных препаратов на основании задания Минздрава России на проведение экспертизы лекарственных средств [4, 5].

С 1 января 2018 года сведения о взаимозаменяемости подлежат включению в государственный реестр лекарственных средств, и допускается использовать результаты определения взаимозаменяемости конкретных лекарственных препаратов [4, 5].

Взаимозаменяемость лекарственных препаратов для медицинского применения определяется на основании сравнения следующих параметров воспроизведенного или биоаналогового ЛП и референтного ЛП:

- эквивалентность (для биоаналоговых (биоподобных) лекарственных препаратов (биоаналогов) – сопоставимость) качественных и количественных характеристик фармацевтических субстанций;

- эквивалентность лекарственной формы;

- эквивалентность или сопоставимость состава вспомогательных веществ лекарственного препарата для медицинского применения;

- идентичность способа введения и применения;

- отсутствие клинически значимых различий при проведении исследования биоэквивалентности лекарственного препарата или отсутствие клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата при проведении исследования терапевтической эквивалентности (для биоаналогов – отсутствие клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по результатам проведения клинических исследований);

- соответствие производителя лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики [5].

В соответствии с Федеральным законом от 22.12.2014 №429-ФЗ воспроизведенный лекарственный препарат – лекарственный препарат, который имеет такой же качественный состав 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 [4].

При этом, если лекарственные препараты содержат одинаковое количество одного и того же действующего вещества в одной и той же лекарственной форме, соответствуют одним и тем же сопоставимым стандартам качества и

применяются одинаковым способом, данные ЛП считаются фармацевтически эквивалентными [4, 5, 8, 17].

Соответственно, фармацевтически эквивалентные ЛП могут быть признаны взаимозаменяемыми при отсутствии у них клинически значимых различий по результатам исследования биоэквивалентности ЛП или терапевтической эквивалентности и при соблюдении производителем лекарственного средства требований надлежащей производственной практики [4, 5, 8, 17].

Важным аспектом при оценке взаимозаменяемости является указание на удовлетворительное качество лекарственного препарата. В Российской Федерации Государственная Фармакопея является основой стандартизации и контроля качества ЛП [4]. Под качеством ЛП понимается соответствие требованиям фармакопейной статьи или нормативной документации [3].

Тем не менее, в настоящее время на каждый воспроизведенный ЛП в России имеется свой нормативный документ. Для отечественных препаратов, до вступления в силу Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ это были фармакопейные статьи предприятий [18, 19].

При отсутствии единых требований каждый производитель, хотя и руководствуется общими фармакопейными статьями и ориентируется на зарубежные фармакопеи и существующую нормативную документацию других производителей, может закладывать в свою нормативную документацию нормы, которые в ряде случаев ухудшают качество препарата. Поэтому наличие большого количества воспроизведенных ЛП требует введения единых стандартов качества – фармакопейных статей, и уровень качества воспроизведенного ЛП должно быть не ниже того уровня, который определяется соответствующей ФС [17, 18, 36, 113].

Любое изменение в составе вспомогательных веществ может существенно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим реакциям, качество используемых вспомогательных веществ тоже имеет большое значение [18, 113].

Для некоторых лекарственных форм, согласно документам ВОЗ и Российской нормативной документации [17, 36, 46, 113], фармацевтическая эквивалентность будет обеспечивать терапевтическую эквивалентность и, соответственно, взаимозаменяемость двух препаратов.

К таким лекарственным формам относят: водные растворы для парентерального применения, содержащие одинаковое действующее вещество в одинаковой молярной концентрации; растворы для перорального применения, содержащие одинаковое действующее вещество в одинаковой молярной концентрации; порошки или лиофилизаты для приготовления растворов; газы; водные растворы, являющиеся ушными или глазными лекарственными препаратами; водные растворы препаратов для местного применения; водные растворы препаратов для использования в форме ингаляционных и в качестве назальных спреев [17, 36, 46, 113].

В связи с тем, что согласно Федеральному закону от 12.04.2010 №61-ФЗ использование различных солей, эфиров, комплексов, изомеров, кристаллических форм и других производных одного и того же действующего вещества не является препятствием для взаимозаменяемости лекарственных препаратов [4], выделяется понятие «фармацевтическая альтернативность ЛП». Лекарственные препараты могут быть признаны фармацевтически альтернативными, если они содержат одну и ту же активную часть молекулы действующего вещества, но различаются по лекарственной форме, по химической форме и/или дозировке [2].

Лекарственные препараты, являющиеся фармацевтически альтернативными в отношении химической и/или лекарственной формы, могут быть признаны взаимозаменяемыми в случае, если при проведении исследования биоэквивалентности ЛП или в случае невозможности проведения этого исследования, при проведении исследования терапевтической эквивалентности ЛП доказано отсутствие клинически значимых различий фармакокинетики или безопасности и эффективности ЛП для медицинского применения [4].

Согласно действующему Российскому законодательству в сфере обращения лекарственных средств, основой для взаимозаменяемости большинства

воспроизведенных лекарственных препаратов является их биологическая эквивалентность [31].

В настоящее время проведение исследований по биоэквивалентности в РФ регламентируется Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ [3] и Приказом Министерства здравоохранения от 19 июня 2003 г. № 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации».

В случае невозможности проведения исследования биоэквивалентности для подтверждения отсутствия клинически значимых различий показателей безопасности и эффективности лекарственного препарата, необходимо проведение исследования терапевтической эквивалентности [4].

В соответствии с Федеральным законом от 22.12.2014 №429-ФЗ терапевтической эквивалентностью является достижение клинически сопоставимого терапевтического эффекта при применении лекарственных препаратов для медицинского применения для одной и той же группы больных по одним и тем же показаниям к применению. При этом, в соответствии с Правилами определения взаимозаменяемости, различия в показаниях к применению не являются препятствием к оценке взаимозаменяемости [5].

Исследованием терапевтической эквивалентности ЛП определен такой вид КИ ЛП, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств ЛП определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности ЛП, одинаковых клинических эффектов при их применении [4]. Вместе с тем, отсутствуют документы, определяющие порядок проведения и критерии оценки результатов таких КИ.

В отличие от воспроизведенных ЛП, взаимозаменяемость биологически аналогичных ЛП основана на концепции подтверждения сопоставимости биоаналога лекарственному препарату сравнения по качеству, безопасности и эффективности. В соответствии с этим для определения взаимозаменяемости биоаналогов во всех случаях необходимы данные об отсутствии клинически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности биоаналога и референтного биологического ЛП по результатам проведения клинических

исследований [4,5].

Таким образом, подходы к определению взаимозаменяемости ЛП в РФ имеют много общего с документацией стран Европейского Союза, США, согласуются с рекомендациями экспертов ВОЗ и базируются на результатах комплексного анализа фармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических свойств ЛП.

1.3 Особенности оценки взаимозаменяемости в отдельных группах лекарственных препаратов

Проблемы взаимозаменяемости связаны с производством и контролем качества активных и вспомогательных компонентов, а так же определением биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности [88].

Под запрет FDA в 2012 и 2013 годах попали препараты трех индийских заводов, поставляемых для американской фармацевтической компании на основании нарушений GMP [30].

В ряде исследований было показано, что подтверждение биоэквивалентности двух сравниваемых препаратов не может исключить потенциальный риск проявления терапевтической неэквивалентности, что особенно важно в отношении препаратов, обладающих узким терапевтическим диапазоном и применяемых для лечения некоторых тяжелых хронических патологий, например, таких как эпилепсия [60, 75, 99]. Кроме того, необходимо иметь в виду, что два воспроизведенных препарата, будучи биоэквивалентными оригинальному препарату, могут быть «небиоэквивалентны» друг другу [89].

Так воспроизведенные противосудорожные ЛП, относящиеся к препаратам с УТД, имеющими низкий показатель польза/риск, даже в случае подтвержденной биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности с референтным ЛП, способны вызывать нежелательные реакции чаще, чем референтные препараты, что обуславливает необходимость возврата к референтному противосудорожному препарату в 20 – 67,9 % случаев [21, 50, 69, 128, 151].

В исследовании Andermann и соавт. было показано, что при использовании воспроизведенных препаратов с широким терапевтическим диапазоном (исследовались симвастатин, флуоксетин и циталопрам) частота их обратной замены на референтный составляет лишь 1,5 – 2,9% [50].

По мнению Meir В. контроль над судорогами не должен осуществляться только на основании стоимости лечения, так как в конечном итоге важно достигнуть хорошего результата без НР [108].

В 2011 году по результатам систематического обзора и мета-анализа исследований, сравнивающих эпилептические припадки на фоне применения референтных и воспроизведенных ПЭП хотя и не было выявлено существенных различий для трех типов ПЭП, но было выдвинуто предположение, что замены увеличивают частоту обращения пациентов в службу здравоохранения и часто требуют обратной замены на референтный препарат [95].

В Великобритании и некоторых других странах не разрешается производить замену на воспроизведенный противосудорожный препарат, если изначально лечение проводили оригинальным препаратом [55]. С целью определения возможностей замены одного препарата на другой в Великобритании была предложена классификация, которая разделяет противэпилептические препараты на 3 категории [55]:

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

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

3 категория – ЛП, для которых приемлем переход с оригинального на воспроизведенный ЛП, если нет причин, препятствующих этому (беспокойство пациента или риск неправильного дозирования) [60, 117].

Согласно данной классификации ВК относится ко 2-й категории. Среди противосудорожных препаратов к 1-й категории относят в частности КБЗ, фенобарбитал, фенитоин и примидон [60, 117].

Вместе с тем, в ряде других стран существует обязательное требование (например, известное в Германии как «aut item») «автоматической» замены референтного препарата более дешевыми воспроизведенными ЛП, если врач не указал, что можно отпускать только ЛП с определенным ТН [131]. В случае, когда пациенты настаивают на получении оригинального препарата, они должны самостоятельно оплатить разницу в стоимости [98]. Однако циклоспорин и такролимус относятся к списку препаратов в этой стране автоматическая замена которых запрещена даже, когда врач не указывает определенное ТН для отпуска пациенту [98].

Американская академия неврологии выступает против замены ПЭП без согласия сотрудника здравоохранения и информирования пациента. Несмотря на это, большинство фармацевтических управлений на уровне штата (36 штатов) разрешают фармацевтам отпускать воспроизведенные ЛП, если все требования рецепта выполнены, 14 штатов требуют заменять [150]. Некоторые штаты модифицировали свои законы с учетом запрета на подобные замены. В Северной Каролине рекомендуется не заменять некоторые ЛП из группы ПЭП и УТД. В штате Гавайи требуется как разрешение со стороны сотрудника здравоохранения, который выписал рецепт, так и информирование пациента, в противном случае ЛП отпускается только по торговому наименованию [73].

Немецкое отделение «Международной Лиги против Эпилепсии» не рекомендует включать КБЗ и ВК в список «автоматических» синонимических замен [90, 97, 98].

Вместе с тем, существует точка зрения, что обострение эпилепсии может развиваться без замены препарата, в связи с естественным течением заболевания [56].

С целью повышения качества оценки взаимозаменяемости Датское национальное Агентство по лекарствам в 2004 г. приняло решение ужесточить требования оценки фармакокинетической эквивалентности препаратов с узким терапевтическим диапазоном [45]. С 2011 года возможность замены для циклоспорина и такролимуса отменена [30].

Проблема взаимозаменяемости современных иммуносупрессоров также является чрезвычайно актуальной. С одной стороны, переход от референтных на воспроизведенные препараты у пациентов, в течение всей жизни нуждающихся в иммуносупрессивной терапии, может значительно снизить стоимость лечения [7, 12, 26, 66]. С другой стороны, клинический опыт показывает, что замена иммуносупрессоров, большинство из которых являются ЛП с узким терапевтическим диапазоном, на воспроизведенные препараты нередко сопровождается изменением терапевтической эффективности, что может привести к серьезным клиническим последствиям [26].

В условиях реальной клинической практики на терапевтическую эффективность могут влиять особенности фармакокинетики ЛП у пациентов, перенесших различные типы трансплантаций, взаимодействие с другими ЛП и отдаленность операции трансплантации [26].

Европейское общество по трансплантации органов не против рационального использования воспроизведенных иммунодепрессантов, в основном из-за высокой стоимости терапии и ее пожизненности, конечно следует учитывать, что стоимость терапии при назначении воспроизведенных ЛП может быть увеличена за счет мониторинга концентрации и затрат на коррекцию токсических эффектов [70].

Базовыми компонентами схем иммуносупрессивной терапии являются ингибиторы кальциневрина (циклоsporин и такролимус) [24]. В настоящее время в России зарегистрированы более 10 воспроизведенных препаратов циклоsporина и более 10 воспроизведенных препаратов такролимуса.

Считается, что высокие риски снижения терапевтического или развития токсических эффектов при замене референтного препарата ингибиторов кальциневрина на воспроизведенный препарат могут быть связаны с фармакокинетикой, как сообщалось выше, наличием или отсутствием вспомогательных веществ, а также с особенностями подходов к оценке биоэквивалентности референтного и воспроизведенного препаратов [100].

Одной из причин вариабельности фармакокинетики ингибиторов кальциневрина может быть полиморфизм генов, кодирующих микросомальные ферменты, ответственные за метаболизм и транспорт ЦСА и ТАС [100]. Другая важная фармакокинетическая особенность ЦСА – высокая вариабельность биодоступности, которая составляет от 10% до 89% [85, 112]. Фармакокинетика ЦСА во многом зависит от гематокрита и содержания липопротеинов в плазме крови [147]. Кроме того, ЦСА является субстратом цитохрома P450 3A (CYP3A), частота мутаций которого довольно высока. Так, по данным Y.Wang и соавт. (2012) мутация CYP3A4*1G достоверно увеличивала вероятность отторжения трансплантата у пациентов, иммуносупрессия которых контролировалась ЦСА [146].

Такролимус также относится к липофильным соединениям и имеет фармакокинетический профиль близкий к ЦСА [24].

Фармакокинетическая вариабельность ингибиторов кальциневрина может приводить к значительному разбросу показателей C_{max} и AUC. Однако используемые критерии биоэквивалентности 80% – 125% при 90% доверительном интервале недостаточны для получения объективного результата в случае ЛП с узким терапевтическим диапазоном [146]. Европейское медицинское агентство для ЛП этой категории рекомендовало при анализе параметров C_{max} и AUC использовать интервал 90% – 111,11% [80, 121, 122].

В проведенном исследовании историй болезней 17 198 пациентов после трансплантации с 1998 по 2000 года, выживаемость трансплантата была 90%, в случае, когда пациенты получали референтный препарат циклоспорина (16 801 пациент) и 80% (397 пациентов) при терапии воспроизведенным ЛП [116].

Отечественные фармакокинетические исследования показали, что референтный и воспроизведенный препараты циклоспорина отличались по физико-химическим свойствам, но при этом являлись биоэквивалентными. Однако, при применении воспроизведенного препарата наблюдалась тенденция в более высокой частоте отторжения трансплантата [137].

Вместе с тем, в настоящее время можно констатировать нехватку стандартизованных полномасштабных клинических исследований, позволяющих установить реальные причины, осложняющие оценку взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина [110].

В первом систематическом обзоре сравнения эффективности и безопасности референтного и воспроизведенных препаратов варфарина сообщается, что не удалось обнаружить существенных различий при замене в пределах одного МНН, однако оценивалось его основное действие – противосвертывающее (то есть эффективность ЛП) [63]. Тем не менее, рекомендуется тщательно наблюдать за пациентами после замены, так как могут отмечаться индивидуальные различия международного нормализованного отношения. Кроме того, стоит избегать замен различных ТН варфарина у пациента, что позволит достичь стабилизации [63].

Левотироксин существует на американском рынке с 1955 года, однако согласно Оранжевой книге только два воспроизведенных препарата признаны взаимозаменяемыми, все остальные отнесены к категории В и требуют разрешения врача для назначения [48].

1.4 Лекарственные препараты, применяемые в педиатрии

Подходы к оценке взаимозаменяемости ЛП, предназначенных для лечения детской возрастной категории, как группы наиболее чувствительной к отклонению любых сравниваемых параметров, требуют особого внимания [22, 148].

Информация о фармакокинетике, эффективности и безопасности многих ЛП, применяемых у пациентов в возрасте до 18 лет, экстраполирована в педиатрию из опыта их применения у взрослых, что, как известно, не в полной мере характеризует воздействие на детский организм и не обеспечивает исчерпывающих данных [103, 22].

Например, у младенцев кислотность желудка выше ввиду буферных свойств молока, за счет этого снижена абсорбция таких препаратов, как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал и индинавир, наоборот же повышена абсорбция оксапрама [54, 123]. Скорость опорожнения желудка снижена у новорожденных, но повышена у младенцев, начинающих ходить, и детей [87]. Применение препаратов абсорбируемых через кожу требует особой осторожности [54, 123]. Стоит отметить, что связывание с белками у новорожденных ниже, соответственно это препятствует распределению ЛП, как низкое процентное содержание клетчатки (около 15%) для липофильных препаратов [93]. Для процесса метаболизма критичным является низкая активность CYP450, сниженное ацетилирование и медленная глюкоронизация [87].

Только четверть из прошедших регистрацию и продаваемых в США ЛП имеют адекватные данные по рекомендуемой дозировке, безопасности и эффективности применения в детской практике [13, 68].

Для развития ЛП в педиатрии необходимо биофармацевтическое планирование [118]. Оценка биофармацевтического риска это наиболее важный компонент плана развития ЛП в педиатрии, которая должна осуществляться на раннем составлении концепции стратегии развития в педиатрии [118]. Использование наиболее продвинутых количественных методов вместе с редкой фармакокинетической выборкой позволит получить педиатрические биофармацевтические данные [118]. Это поможет ответить на многие вопросы касательно применимости данных биодоступности у взрослых к детям [118].

Говоря об историчности вопроса взаимозаменяемости, в 1987 году Комитет лекарственных препаратов Американской Академии Педиатрии опубликовал рекомендации относительно взаимозаменяемости в пределах одного МНН у детей и одного класса, в которых утверждается, что эксперты против замен в пределах класса, но допускают замену на воспроизведенный препарат при условии эквивалентности эффективности и безопасности референтному препарату, однако и не поддерживают такие замены в качестве общей рекомендации [72].

Согласно рекомендациям экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению референтных и воспроизведенных препаратов для лечения эпилепсии рекомендует начинать терапию с референтных ЛП у детей или воспроизведенных ЛП, соответствующих стандартам GMP. Но независимо от того с какого ЛП начинают терапию, необходимо обеспечить пациента данным препаратом для непрерывного лечения [32]. Кроме того, рекомендуется выбирать специальные педиатрические формы ЛП и избегать смены ТН у пациентов в ремиссии, так как это может привести возобновлению приступов. Признано, что у детей повышен риск НР либо неэффективности при замене ПЭП [32].

В 2003 году в отчете о конференции по иммуносупрессорам и их воспроизведенным препаратам Американского общества трансплантологии сообщается, что существуют проблемы в отношении использования воспроизведенных препаратов циклоспорина у детей [49]. Исследования фармакокинетики данного ЛП в педиатрии показали более быструю скорость абсорбции, более высокие пиковые концентрации и более быстрое выведение из крови в сравнении со взрослыми пациентами, но не было доказано, что эти фармакокинетические особенности зависят от ЛП [49].

В 2007 году были описаны случаи применения воспроизведенных препаратов циклоспорина в детской ревматологии при лечении ювенильного ревматоидного артрита [11]. Специалисты пришли к выводу о том, что применяемые воспроизведенные препараты не биоэквивалентны референтному, соответственно применение подобных препаратов в педиатрической практике нецелесообразно, особенно у пациентов с тяжелым системным ревматоидным артритом [11].

На фоне немногочисленных данных по безопасности применения препаратов у детей и отсутствия доказательств [22, 148], подтверждающих педиатрическую биоэквивалентность для большинства из них, возможность замен на воспроизведенные препараты в педиатрической практике, по нашему мнению, оказывается недостаточно аргументированной. В связи с этим представляет

интерес анализ данных о развитии нежелательных реакций у пациентов до 18 лет, связанных с заменой ЛП в пределах одного международного непатентованного наименования.

1.5 Биопрепараты

Особые подходы необходимы и при оценке взаимозаменяемости биологических ЛП, которые имеют большой молекулярный вес, термолабильность, в отличие от химических препаратов, сложность пространственной структуры белка: четвертичная структура, определенное соотношение изоформ, высокая гетерогенность и степень гликозилирования [38, 61]. Кроме того, молекула биологического препарата является нестабильной, а клеточные линии, используемые для производства, всегда уникальны [43]. Важно учитывать, что небольшие изменения технологии производства могут привести к клинически значимым изменениям свойств даже референтного биопрепарата и какие эффекты последуют при применении у пациента неизвестно [43, 61].

В связи с тем, что фармакокинетический профиль биологических молекул не является надежным предиктором клинических свойств, для подтверждения взаимозаменяемости референтного и биоаналогового ЛП необходимо изучать различные их характеристики, напрямую или косвенно позволяющие сделать вывод о клинической сопоставимости и об отсутствии клинически значимых различий [35].

Также следует учитывать, что провести сравнительную оценку долгосрочной иммуногенности референтного и биоаналогового ЛП возможно только в пострегистрационном периоде, используя различные методы фармаконадзора, включая проведение фармакоэпидемиологических исследований [35, 136].

На иммуногенность влияют [127]:

– Молекулярная структура, варианты аминокислотной последовательности, новые эпитопы, продукты распада, окисления;

- Иммуностимулирующие или иммуносупрессивные свойства;
- Любые изменения процесса производства или загрязняющие вещества;
- Технология приготовления лекарственной формы;
- Способ применения;
- Высокая или низкая доза препарата и частота применения;
- Иммунный статус;
- Генетические факторы;
- Острое или хроническое заболевание;
- Сопутствующая терапия;
- Возраст пациента [127].

Из состава воспроизведенного препарата интерферона бета-1а (Ребиф) были удалены альбумин и белковые компоненты фетальной бычьей сыворотки уже после выхода препарата на фармацевтический рынок, американское исследование безопасности и иммуногенности показало, что это привело к снижению частоты реакций в месте введения, снизило иммуногенность, но увеличило частоту гриппоподобного синдрома [74, 92].

Европейское медицинское агентство предоставляет подробную информацию о биоподобных лекарственных средствах на своем сайте. Также в Европейском союзе любая замена одного биологического продукта на другой может производиться только с согласия врача и фармацевта [149].

1.6 Метод спонтанных сообщений как инструмент для анализа рациональности взаимозаменяемости лекарственных препаратов

Метод спонтанных сообщений или так называемое пассивное наблюдение (метод «желтой карты», Yellow Card Scheme) является основным инструментом фармаконадзора во всем мире и в том числе в России [9, 53, 126]. Сотрудники здравоохранения на основе добровольного желания или в соответствии с законом сообщают о выявленных НР на ЛП контрольно-разрешительным органам [9, 28]. Кроме того, пациенты могут сами направлять информацию о НР по электронной

почте, телефону и другими доступными способами [9, 102]. В соответствии с приказом Минздрава России от 05.05.2012 №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (в редакции приказа Минздрава России от 02.12.2013 №886н), в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения в целях осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов необходимо сообщать об эпизодах индивидуальной непереносимости лекарственных средств, явившихся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговому наименованию в рамках программ льготного лекарственного обеспечения [6].

Для учета НР заполняется форма-извещение, которая имеет отличия в разных странах, но обязательно содержит информацию о пациенте (возраст, пол); НР подозреваемом ЛП (МНН, ТН, доза, способ введения, время начала и окончания применения); информацию о других ЛП, применяемых одновременно с подозреваемым препаратом; факторах риска и контактную информацию отправителя [9, 102]. После поступления СС в центр мониторинга ЛП, сотрудники центра оценивают СД ПСС между приемом препарата и зафиксированной НР [9, 102]. Для формирования «сигнала» (информации о возможной причинно-следственной связи между побочным действием и лекарственным средством, о которой ранее ничего не было известно или сведения были недостаточными) необходимо 3–9 сообщений о подобной НР [9, 139]. Создание баз данных НР, и дальнейший анализ приводит к различным гипотезам, достоверность которых может быть проверена с помощью дополнительных исследований [9, 52, 94, 102].

Оценка взаимозаменяемости на данный момент производится на основании экспертного мнения с учетом 6 параметров взаимозаменяемости [5]. Согласно имеющемуся законодательству, данных о проведенной оценке терапевтической эквивалентности может не быть [42]. Поэтому целесообразно предоставить инструмент для получения дополнительных данных по безопасности и эффективности взаимозаменяемых препаратов при применении в реальной клинической практике [42]. В связи с этим представляет интерес оценка

возможностей метода спонтанных сообщений [9, 102]. Преимуществом данного метода является простота, экономическая доступность и главное, возможность фармаконадзора на протяжении всего периода обращения взаимозаменяемых ЛП на фармацевтическом рынке [9, 102]. То есть в процессе оценки взаимозаменяемости двух конкретных препаратов еще не признанных взаимозаменяемыми можно ретроспективно оценить какие НР встречались у пациентов при замене этих двух препаратов, анализируя спонтанные сообщения в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, что позволит получить дополнительные данные по безопасности и эффективности к проведенной оценке по 6 параметрам взаимозаменяемости [5]. Но не менее важной является возможность постоянного контроля уже признанных взаимозаменяемыми препаратами, так как скрининг с помощью метода спонтанных сообщений при применении в широкой популяции позволит постоянно получать дополнительные данные по безопасности и эффективности, что безусловно будет значительной оптимизацией методики оценки взаимозаменяемости и повысит эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов в целом.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное ретроспективное фармакоэпидемиологическое описательное исследование проводили в два этапа.

На первом этапе исследования («скрининг») объектом исследования были все спонтанные сообщения о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 1 января 2015 по 30 июня 2015 года (рисунок 1) – 7224 СС. Данный временной промежуток был выбран в связи с вступлением в силу с 01.07.2015 Федерального закона от 22.12.2014 №429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», в котором были введены понятия: «взаимозаменяемый», «референтный», «воспроизведенный», «биоаналоговый (биоподобный)» ЛП, а также установлен порядок определения взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения [4].

Каждое спонтанное сообщение анализировалось с целью выявления сведений о замене препаратов в рамках одного МНН, которая предположительно привела к развитию НР.

Были определены следующие критерии включения сообщений для последующего анализа – наличие информации о:

- замене с референтного ЛП на воспроизведенный;
- замене с воспроизведенного ЛП на референтный;
- замене воспроизведенного ЛП 1 на воспроизведенный ЛП 2;
- замене лекарственной формы ЛП.

Определение степени достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и применением лекарственного препарата в нашей работе оценивалась по шкале Наранжо [114, 52]. После определения СД ПСС «ЛП–НР» дальнейшему анализу подвергались только СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» (определенная, вероятная и возможная) [10].

При установлении серьезности НР, использовались критерии, Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» [1].

Для систематизации препаратов применялась классификация ЛП по фармакологическим группам [23].

В одном из СС могла содержаться информация о развитии сразу нескольких НР, поэтому количество анализируемых извещений и количество описанных НР не совпадало.

В нашем исследовании для отнесения препарата к группе, имеющей узкий терапевтический диапазон, мы опирались на списки регуляторных органов Канады (Health Canada) и Японии (NIHS) [76,78].

В ходе исследования оценивался возраст пациентов. Для этого использовалась классификация возрастных периодов у детей Н.П. Гундобина, согласно которой выделяются следующие периоды: новорожденность (до 4 нед.), грудной возраст (4 нед. до 12 мес.), преддошкольный период (от 1 года до 3 лет), дошкольный период (3-6 лет), младший школьный период (7-11 лет) и старший школьный период (12-17 лет) [14]. Классификации возрастных периодов Всемирной организации здравоохранения использовалась у взрослых пациентов, согласно которой выделяются следующие периоды: 25-60 – взрослые; 60-75 – пожилой возраст; 75-90 – старческий возраст; после 90 – долгожители [29]. В тех случаях, когда возраст пациентов не был указан в СС мы относили в категорию «Неизвестно».

Данные по референтным препаратам были предоставлены экспертами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Не включались в исследование дубликаты и невалидные СС.

По результатам первого этапа исследования были отобраны группы ЛП с повышенным риском развития НР при замене в пределах одного МНН (далее «группы риска») для последующего детального изучения на втором этапе.

На втором этапе исследования в анализ были включены СС о НР на лекарственные препараты из «групп риска», составивших наибольший удельный вес по результатам первого этапа исследования, поступившие в базу данных за 7 лет – с 1 января 2009 по 31 декабря 2015 года – 9572 СС.

Анализировались СС о НР, в которых имелась информация о замене в рамках одного МНН: оценивалась динамика поступления СС за указанные годы.

После этого был проведен детальный анализ отобранных сообщений с заменами.

Степень достоверности причинно-следственной связи также определялась по шкале Наранжо [9, 10, 52, 114]. После определения СД ПСС «ЛП–НР» дальнейшему анализу подвергались только СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» (определенная, вероятная и возможная) (приложение 1).

Проводился анализ серьезности НР аналогично методике первого этапа [1].

Все замены препаратов с одним международным непатентованным названием, но различными торговыми наименованиями, были структурированы следующим образом:

– Референтный ЛП переносится хорошо, замена на воспроизведенный ЛП приводит к неэффективности или НР;

– Воспроизведенный ЛП 1 переносится хорошо, замена на воспроизведенный ЛП 2 приводит к неэффективности или НР;

– Воспроизведенный ЛП переносится хорошо, замена на референтный ЛП приводит к неэффективности или НР;

– Лекарственная форма ЛП 1 переносится хорошо, замена на иную лекарственную форму ЛП 2 приводит к неэффективности или НР.

Нежелательные реакции распределялись по системно-органным классам в соответствии с модифицированной нами классификация НР в соответствии с поражением органов и систем органов Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA® [145]:

- нарушения со стороны крови,
- нарушения со стороны иммунной системы,

- нарушения психики,
- неврологические нарушения,
- нарушения со стороны органа зрения,
- сердечно-сосудистые нарушения,
- нарушения со стороны дыхательной системы,
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта,
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей,
- нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани,
- нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей,
- общие расстройства и нарушения в месте введения,
- влияние на результаты лабораторных исследований,
- колебания концентрации препарата,
- низкая концентрация препарата в крови,
- неэффективность.

При изучении взаимозаменяемости ЛП у детей, проводился сравнительный анализ СС с 1 января по 31 декабря 2012 г. и с 1 января по 31 декабря 2015 г.

Термин «off-label» означает назначение препаратов по показаниям в возрастных группах, в дозировках, в путях введения, которые отличаются от рекомендованных инструкцией по медицинскому применению [152].

Для выявления «off-label» назначений использовались утвержденные в Российской Федерации инструкции по медицинскому применению ЛП, доступные на сайте государственного реестра лекарственных средств [15].

Дозы лекарственных препаратов при замене в пределах одного МНН совпадали.

Для предотвращения конфликта интересов торговые наименования препаратов были зашифрованы.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Описанная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей, в зависимости от типа переменной: при анализе качественных показателей определялась доля (в процентах), при анализе

количественных переменных – среднее арифметическое, минимальное и максимальное значение, медиана. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия χ^2 Пирсона и χ^2 с поправкой Йетса. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

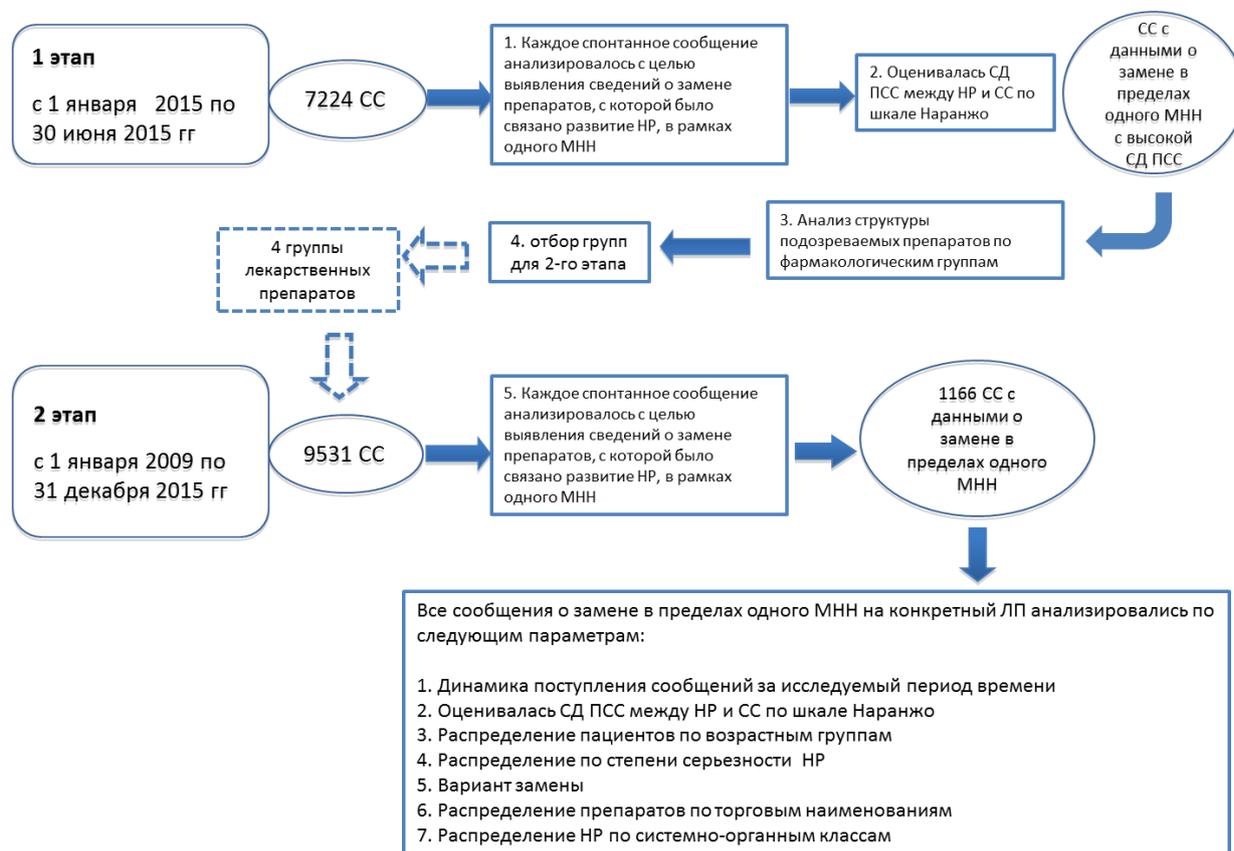


Рисунок 1. Этапы исследования.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование было включено 16755 СС о НР при применении ЛП. Результаты исследования представлены в соответствии с этапами исследования.

3.1 Результаты анализа спонтанных сообщений с целью выявления сведений о замене препаратов в рамках одного МНН, вызвавших развитие НР.

За исследуемый период на первом этапе исследования было проанализировано 7224 СС из базы данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. Критериям включения соответствовали, то есть содержали информацию о развитии НР либо о неэффективности при замене ЛП в пределах одного МНН, 1,9% (140 СС) сообщений.

Среди случаев (140 СС) развития НР связанных с заменой ЛП высокая СД ПСС, определяемая с помощью шкалы Нارانжо, установлена в 135 СС (1,9%), из которых информацию о серьезных нежелательных реакциях содержали 120 (88,9%) сообщений. Летальных случаев не зарегистрировано.

При анализе структуры подозреваемых препаратов по фармакологическим группам нами было установлено, что наибольший удельный вес составили НР либо неэффективность при замене в рамках одного МНН противоэпилептических препаратов – 45,9% (62 СС). Данная группа в нашем исследовании была представлена 6 ЛП, в том числе двумя препаратами с УТД – вальпроевая кислота (20,0% – 27 СС) и карбамазепин (3,0% – 4 СС) (таблица 1). Важно отметить, что в сообщениях могла указываться как информация о развитии НР на ВЛП после перехода с терапии РЛП, так и о развитии НР на ВЛП с необходимостью последующей замены на РЛП для устранения возникшей НР (данные указывались в разделе карты-извещения «Значимая дополнительная информация»).

Анализ клинической картины НР показал, что в 27 СС о НР, развившихся после замены ВК, было зарегистрировано 40 НР, из которых половина характеризовалась клинически учащением судорожных припадков, то есть снижением эффективности или полной неэффективностью препарата замены.

Таблица 1 – Распределение подозреваемых препаратов по фармакологическим группам

Фармакологическая группа	Препараты (МНН)	Количество СС о НР, связанных с заменой ЛП (% сообщений от всех СС о НР связанных с заменой ЛП)	Количество СС по группе в целом (% СС по группе в целом)
Противоэпилептические средства	Вальпроевая кислота	27 (20,0)	62 (45,9)
	Леветирацетам	20 (14,8)	
	Ламотриджин	8 (5,9)	
	Карбамазепин	4 (3,0)	
	Топирамат	2 (1,5)	
	Прегабалин	1 (0,7)	
Иммунодепрессанты	Циклоспорин	9 (6,7)	16 (11,8)
	Такролимус	6 (4,4)	
	Микофенолат мофетил	1 (0,7)	
Ферментные и антиферментные ЛП	Панкреатин	6 (4,4)	6 (4,4)
Иммуномодуляторы	Интерферон бета-1b	4 (3,0)	5 (3,7)
	Интерферон бета-1a	1 (0,7)	
Бета2-адреномиметические средства	Ипратропия бромид + фенотерол	3 (2,2)	4 (2,9)
	Салметерол + флутиказон	1 (0,7)	
Глюкокортикостероиды	Будесонид	3 (2,2)	3 (2,2)
Антикоагулянты	Варфарин	3 (2,2)	3 (2,2)

Продолжение таблицы 1

НПВС – производные салициловой кислоты	Месалазин	3 (2,2)	3 (2,2)
Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей	Урсодезоксихолевая кислота	3 (2,2)	3 (2,2)
Гипогликемические синтетические средства	Метформин	2 (1,5)	3 (2,2)
	Глибенкламид	1 (0,7)	
Антиметаболиты	Метотрексат	2 (1,5)	2 (1,5)
Другие препараты	–	25 (18,5)	25 (18,5)

Другие группы препаратов существенно уступали ПЭП по количеству поступивших сообщений о НР, связанных с заменой. Так удельный вес СС о НР и неэффективности при замене иммунодепрессантов в целом составил 11,8% (16 СС). Из них на циклоспорин (ЦСА) и такролимус (ТАС), которые применялись для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке почки пришлось 6,7% (9 СС) и 4,4% (6 СС) соответственно (таблица 1).

Анализ клинических данных НР показал, что в сообщениях, содержащих информацию о замене разных препаратов ЦСА, в разделе «Описание НР» в 41,2% НР (от числа НР, развившихся после замены циклоспорина) были указаны нарушения со стороны органов ЖКТ. Неэффективность препарата в результате замены выявлена в одном случае, который характеризовался изменением концентрации креатинина, нестабильностью концентрации ЦСА и развитием нефросклероза (по данным биопсии трансплантата) при применении препарата для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке почки.

Информация о случаях неэффективности или недостаточной эффективности препаратов ТАС выявлена в двух сообщениях. Препарат применялся для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке почки.

В связи с тем, что среди подозреваемых препаратов было выявлено уже 4 ЛП (ВК, КБЗ, ЦСА и ТАС), которые относят к ЛП с УТД, мы суммировали все остальные СС, в которых указывались ЛП с УТД и включили в дальнейший анализ еще 4 препарата с УТД: варфарин – антикоагулянт, метотрексат – антиметаболит, глибенкламид – гипогликемическое пероральное средство и левотироксин – гормон щитовидной железы. Таким образом, оказалось, в совокупности суммарный удельный вес СС о НР, развившихся при замене ЛП с УТД, составил 39,2% (53 СС) (таблица 1,2).

Стоит отметить, что выявлен большой удельный вес случаев развития нежелательных реакций после замены ВК (28,4%), ЦСА (28,1%), и ТАС (33,3%) от всего количества поступивших спонтанных сообщений о любых нежелательных реакциях при применении этих ЛП в базу данных за исследуемый период в целом (таблица 2).

Среди подозреваемых препаратов выявлено 4,4% от всех сообщений о НР после замены препаратов (6 СС) о развитии НР после замены панкреатина. Из которых 2 сообщения содержали информацию о замене ЛП у детей 1 года 7 месяцев и 4 лет с диагнозом муковисцидоз. В одном случае у мальчика при замене референтного препарата на воспроизведенный отмечались боли в животе, диарея, рвота, снижение массы тела и стеаторея, во втором случае – схожие симптомы при аналогичной замене. В 2 других сообщениях содержались данные о НР у взрослых пациентов с таким же диагнозом. Случаи развития НР после замены панкреатина составили 20,7% от всех поступивших сообщений о НР при его применении (29 СС) в базу данных за исследуемый период.

Таблица 2 – Подозреваемые лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном

ЛП	Количество СС о НР, связанных с заменой ЛП (% сообщений от всех СС о НР, связанных с заменой ЛП)	Количество СС за исследуемый период (% сообщений о НР, связанных с заменой от всех СС на ЛП за исследуемый период)
ВК	27 (20,0)	95 (28,4)
КБЗ	4 (3,0)	45 (8,9)
ЦСА	9 (6,7)	32 (28,1)
ТАС	6 (4,4)	18 (33,3)
ВФ	3 (2,2)	52 (5,8)
МЕТ	2 (1,5)	27 (7,4)
ГБК	1 (0,7)	10 (10,0)
ЛЕВ	1 (0,7)	77 (1,3)
Всего	53 (39,2)	356 (14,9)

После замены иммуномодуляторов выявлено 3,0% СС ИФ бета-1b и 0,7% ИФ бета-1a. Во всех случаях препараты применялись для терапии рассеянного склероза. В сообщениях, содержащих информацию о замене препаратов ИФ бета, в разделе «Описание НР» в 3 СС был указан гриппоподобный синдром, в 2 СС – боль в месте инъекции, также было указано по одному случаю развития неэффективности ЛП, депрессии, тахикардии и колебания артериального давления. Случаи развития НР после замены ИФ бета-1a составили 20,0% от всех поступивших сообщений о НР при его применении (5 СС) в базу данных за исследуемый период составил 20,0%, а после замены ИФ бета-1b составили 4,6% от всех поступивших сообщений о НР при его применении (87 СС) в базу данных за исследуемый период.

Установлено, что все случаи развития НР при замене бета2-адреномиметических средств – 4 СС (2,9% от поступивших сообщений о НР после замены препаратов), которые во всех случаях применялись по показанию бронхиальная астма, характеризовались неэффективностью или недостаточностью терапевтического эффекта препаратов (развитие бронхоспазма, одышки, свистящих хрипов, увеличение частоты приступов удушья, и

затруднения дыхания). Случаи развития НР после замены препарата ипратропия бромид+фенотерол составили 25,0% от всех поступивших сообщений о НР при его применении (12 СС) в базу данных за исследуемый период.

Случаи НР при замене на воспроизведенные препараты будесонида у детей характеризовались развитием цианоза (в 2 случаях), одышки (в одном случае), кашля (в одном случае), что привело к необходимости возврата к референтному препарату.

Месалазин применялся по показанию неспецифический язвенный колит. Случаи НР при замене препарата были представлены неэффективностью или недостаточностью терапевтического эффекта препарата в 2 сообщениях. В 1 случае отмечались постоянные ноющие боли в области верхней части живота, жидкий стул до 5 раз в сутки, сильное вздутие, урчание и повышенное газообразование на фоне применения ЛП, которые регрессировали после замены препарата и возобновились после повторного назначения первоначального ЛП. В одном сообщении содержалась информация о развитии крапивницы при переходе на другой препарат. Случаи развития НР после замены месалазина составили 18,8% от всех поступивших сообщений о НР при его применении (16 СС) в базу данных за исследуемый период.

При замене препаратов урсодезоксихолиевой кислоты были указаны следующие НР: неэффективность у пациента с холестазом, боли в верхней части живота у взрослого пациента с муковисцидозом и развитие цирроза у ребенка (1 год и 7 месяцев) с тяжелой формой муковисцидоза.

Также при анализе структуры подозреваемых препаратов было установлено, что поступило по одному сообщению о НР после замены препаратов («Другие препараты» таблица 1) из разных фармакологических групп: амоксициллин+клавулановая кислота, ботулинический токсин типа А, вакцина для профилактики гриппа инактивированная+азоксимера бромид, гесперидин+диосмин, десмопрессин, диеногест+этинилэстрадиол, доксазозин, золендроновая кислота, иматиниб, кандесартан, кветиапин, латанопрост, леводопа+карбидопа, леводопа+бенсеразид, левофлоксацин, лозартан,

пиридостигмина бромид, розувастатин, сульфасалазин, тиамазол, ундециленовая кислота+ундециленат цинка, фексофенадин, финастерид, циклофосфамид.

При анализе демографических показателей пациентов было установлено, что распределение по полу оказалось равномерным – 48,9% пациентов мужского и 47,4% женского пола. В 3,7% случаев пол пациента указан не был.

Выявлено, что больше трети сообщений – 34,1% от всех сообщений о НР после замены препаратов (46 СС) содержали информацию о развитии НР при замене ЛП препаратов у детей (таблица 3). Этот важный с практической точки зрения факт нами был более подробно изучен на следующем этапе.

Таблица 3 – Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Количество пациентов (% от всех пациентов)	Количество пациентов по группе в целом (% группы от всех пациентов)
Период новорожденности	0 (0,0)	46 (34,1)
Грудной возраст	0 (0,0)	
Преддошкольный возраст	5(3,7)	
Дошкольный возраст	8(5,9)	
Младший школьный возраст	13(9,7)	
Старший школьный возраст	20(14,8)	
Взрослые	62(45,9)	62 (45,9)
Пожилые	12(8,9)	19 (14,1)
Старческий возраст	6(4,5)	
Долгожители	1(0,7)	
неизвестно	8(5,9)	8 (5,9)

Минимальный возраст составил 1,7 года, максимальный возраст – 92 года, медиана – 26 лет, средний возраст – 31,21 (95% ДИ 27,41 – 35,01) лет.

Таким образом, наибольшее число извещений о НР, связанных с заменой препаратов было выявлено среди противозепилептических средств – 45,9% (62 сообщения) и в группе ЛП с узким терапевтическим диапазоном – 39,2%. Извещения о развитии НР связанных с заменой биологических ЛП (интерферон бета-1а и бета-1b) составили 3,7%. Больше трети сообщений (46 сообщений – 34,1%) содержали информацию о развитии НР при замене ЛП препаратов у детей.

В ходе первого этапа работы показана эффективность МСС, который относится к пострегистрационным исследованиям, в выявлении НР, связанных с заменой ЛП в рамках одного МНН. Согласно данным литературы для биопрепаратов сведения об отсутствии клинически значимых различий безопасности и эффективности должны подтверждаться пострегистрационными данными [140], в тоже время результаты нашего исследования показывают, что замены ЛП из ряда фармакологических групп в пределах одного МНН, проводимые в широкой клинической практике, могут требовать особых подходов. Нами отобрано 4 «группы риска» развития НР при замене ЛП, в которые вошли противоэпилептические ЛП, препараты с УТД, биопрепараты, ЛП применяемые у детей.

3.2. Результаты анализа СС о НР, связанных с заменами ЛП из групп риска.

За исследуемый период на втором этапе исследования было проанализировано 9531 СС о НР после применения ЛП из базы данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, выбранных по результатам первого этапа. Результаты исследования показали, что 928 СС (9,6%) с высокой СД ПСС содержали информацию о НР, либо о неэффективности при замене ЛП в пределах одного МНН.

Результаты анализа наличия информации о заменах показали, что совокупный удельный вес сообщений о НР при замене ЛП в пределах одного МНН по отобраным ЛП (без учета ЛП, применяемых в педиатрии) был достоверно выше ($p < 0,05$) в сравнении с теми же данными по результатам скрининга на первом этапе исследования и составил 13,0% (814 СС).

3.2.1 Противозэпилептические препараты

Общие положения. Группа препаратов применялась для лечения различных форм эпилепсии, ВК и КБЗ относятся к ЛП с УТД. Анализ динамики поступления СС о НР связанных с заменами ПЭП с 2009 по 2015 годы показал значительное увеличение абсолютного числа сообщений о НР, либо о неэффективности при замене препаратов ВК – с 2 (6,5%) сообщений в 2009 году до 79 (27,8%) сообщений в 2014 году. При этом удельный вес случаев о НР либо о неэффективности при замене ВК был больше в 2012 (35,7%) и 2013 году (34,2%), чем в 2014 году. Абсолютное число СС о НР либо о неэффективности, связанных с заменами КБЗ, было наибольшим в 2013 году – 33 СС (29,2%), а удельный вес был наибольшим в 2010 году (71,4%). В целом на ЛТЦ поступали сообщения с 2009 по 2015 годы, но СС о НР при замене ЛП выявлены только в 2013 и 2014 годах. Абсолютное число СС о НР либо о неэффективности, связанных с заменами ЛТЦ, и удельный вес были наибольшим в 2014 году – 24 СС (23,5%). Абсолютное число СС о НР либо о неэффективности, связанных с заменами ЛТД, и удельный вес были наибольшими в 2011 году – 27 СС (49,1%). Абсолютное число СС о НР либо о неэффективности, связанных с заменами ТРМ, и удельный вес были наибольшими в 2014 году – 29 СС (32,6%) (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика поступления сообщений за исследуемый период времени

ЛП	Число СС с заменами (% от СС на препарат) в год						
	2009г	2010г	2011г	2012г	2013г	2014г	2015г
ВК	2(6,5)	13(18,1)	27(29,0)	41(35,7)	54(34,2)	79(27,8)	45(24,6)
КБЗ	1(3,2)	5(71,4)	2(2,2)	19(22,9)	33(29,2)	19(16,7)	11(10,6)
ЛТЦ	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	4(13,3)	27(23,5)	0(0,0)
ЛТД	1(3,2)	1(5,0)	27(49,1)	22(46,8)	20(31,7)	19(18,6)	9(15,0)
ТРМ	0(0,0)	14(22,2)	13(23,6)	16(26,2)	13(17,3)	29(32,6)	9(14,8)

Анализ СД ПСС между НР и применением ЛП в группе ПЭП показал, что для всех анализируемых СС вне зависимости от подозреваемого препарата наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью

достоверности связи. Наименьший удельный вес сообщений с низкой степенью достоверности связи («сомнительная») выявлен при замене ТРМ (17,0%), а наибольший при замене ЛТД (27,3%) (рисунок 2).

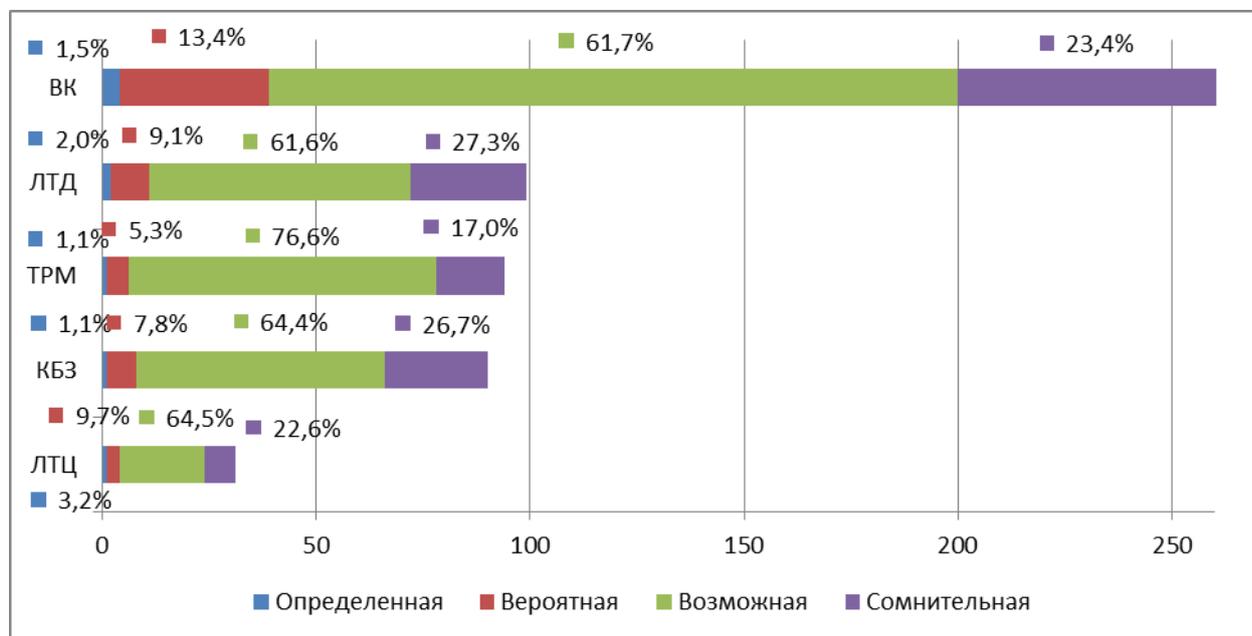


Рисунок 2. Степень достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием нежелательной реакции

Как видно из таблицы 5, большая часть СС о НР при замене ВК содержали информацию о пациентах младшего и старшего школьного возраста и взрослых, а СС о НР при замене КБЗ ЛТЦ, ЛТД и ТРМ преимущественно содержали информацию о взрослых пациентах.

Таблица 5 – Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Количество СС (%) на препарат				
	ВК	КБЗ	ЛТЦ	ЛТД	ТРМ
Период новорожденности	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Грудной возраст	1(0,5)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Преддошкольный возраст	4(2)	1(1,5)	1(4,2)	0(0,0)	0(0,0)
Дошкольный возраст	15(7,5)	1(1,5)	3(12,5)	3(4,2)	13(16,7)

Продолжение таблицы 5

Младший школьный возраст	45(22,5)	2(3)	5(20,8)	8(11,1)	1(14,1)
Старший школьный возраст	49(24,5)	4(6,1)	4(16,7)	12(16,7)	7(9)
Взрослые	85(42,5)	55(83,3)	9(37,5)	49(68,1)	47(60,3)
неизвестно	1(0,5)	3(4,5)	2(8,3)	0(0,0)	0(0,0)
Всего	200(100,0)	66(100,0)	24(100,0)	72(100,0)	78(100,0)

Минимальный возраст составил 0,25 года, максимальный возраст – 84 года, медиана – 20 лет, средний возраст – 24,8 (95% ДИ 23,3–26,3) года.

Анализ серьезности НР показал, что в СС о НР связанных с заменой ЛП преобладали случаи серьезных НР. Так 83,5% (167 СС) составили сообщения о серьезных НР после замены ВК, 82,1% (64 СС) – после замены ТРМ, 86,1% (62 СС) – после замены ЛТД, 66,7% (44 СС) – после замены КБЗ и 83,3% (20 СС) – после замены ЛТЦ (рисунок 3). Летальных случаев не зарегистрировано.

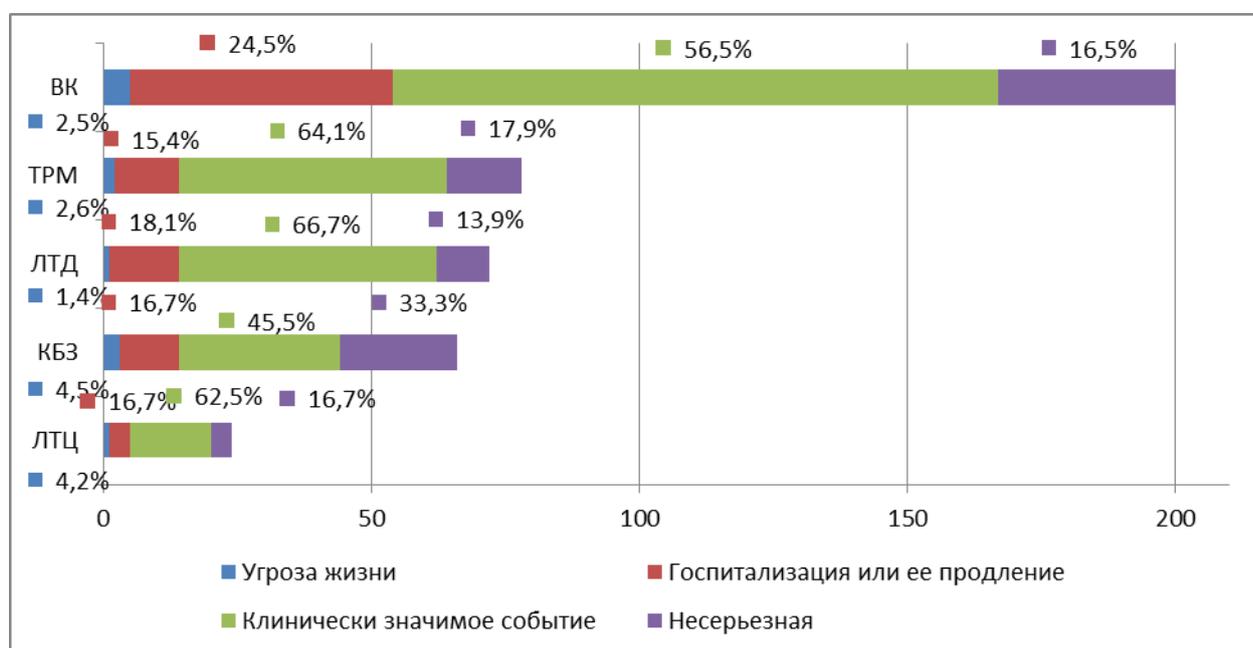


Рисунок 3. Распределение по степени серьезности нежелательных реакций противозепилептических препаратов

Более половины СС о НР при замене ПЭП содержали информацию, которая была отнесена к клинически значимому событию, исключением были СС о НР

при замене КБЗ, для которых только 45,5% СС были отнесены к клинически значимому событию. А так же почти четверть (24,5%) СС о НР при замене ВК содержали информацию о госпитализации или ее продлении. Согласно дополнительной информации: 4,5% СС о НР при замене КБЗ; 4,2% – ЛТЦ; 2,6% – ТРМ; 2,5% – ВК и 1,4% – ЛТД были отнесены к категории с НР, которые представляют «угрозу жизни», за счет возникновения/усугубления/учащения судорожных припадков вследствие неэффективности или недостаточности действия ПЭП после замены.

Нами установлено, что для 5 ПЭП референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к неэффективности терапии или к развитию НР: 78,5% (157 СС) о таком варианте замены ВК, 100% (24 СС) – ЛТЦ, 79,2% (57 СС) – ЛТД и 85,9% (67 СС) – ТРМ (таблица 6).

Удельный вес второго варианта замен КБЗ был достоверно больше ($p < 0,05$), преобладали случаи, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР - 83,3% (55 СС).

На другие виды замен КБЗ в целом приходилось 16,7% случаев (11 СС). Кроме того, для ВК 11,0% СС содержали информацию о таком варианте замены как переход с одной лекарственной формы на другую, при котором лекарственная форма ЛП 1 переносилась хорошо, а лекарственная форма ЛП 2 была неэффективна или приводила к НР.

Таблица 6 – Виды замен в группе противоэпилептических препаратов

Вариант замены	Количество СС абс.(%, Удельный вес СС с данным вариантом замены от общего количества СС на ЛП) на препарат				
	ВК	КБЗ	ЛТЦ	ЛТД	ТРМ
Референтный ЛП переносится хорошо; Воспроизведенный ЛП неэффективен или приводит к НР	157(78,5) *	11(16,7)*	24(100)*	57(79,2)*	67(85,9)*
Воспроизведенный ЛП 1 переносится хорошо; Воспроизведенный ЛП 2 неэффективен или приводит к НР	16(8,0)*	55(83,3)*	0 (0,0)*	14(19,4)*	10(12,8)*
Воспроизведенный ЛП переносится хорошо; Референтный ЛП неэффективен или приводит к НР	5(2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1(1,4)	1(1,3)
Лекарственная форма ЛП 1 переносится хорошо; Лекарственная форма ЛП 2 неэффективен или приводит к НР	22(11,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Всего	200(100)	66(100)	24(100)	72(100)	78(100)

Примечание:* – $p < 0,05$ при сравнении числа вида замен КБЗ с видами замен других препаратов группы ПЭП

Вальпроевая кислота. Анализ 936 сообщений о развитии НР после применения препаратов ВК позволил получить следующие данные. Из указанных 936 сообщений 27,9% (261 СС) содержало информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 4).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ВК по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 76,6% (200 СС), с низкой – 23,4% (61 СС) сообщений.

Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 21,4%.

В 42,5% СС содержалась информация о НР при замене ВК у взрослых, в 22,5% СС – у детей младшего школьного возраста и в 24,5% СС – у детей старшего школьного возраста (таблица 5).

Анализ показал, что в 15,5% (31 СС) сообщениях о НР на замену препарата в разделе подозреваемый ЛП был указан референтный ЛП, а в 84,5% (169 СС) – воспроизведенный препарат (таблица 7).

Важно отметить, что в сообщениях могла указываться как информация о развитии НР на ВЛП после перехода с терапии референтным препаратом, так и о развитии НР на воспроизведенный препарат с необходимостью последующей замены на РЛП (данные указывались в разделе «Значимая дополнительная информация»).

В таблице 8 представлено распределение НР по системно-органным классам, вызванных заменой вальпроевой кислоты.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ВК, в разделе «Описание НР» которых была отмечена недостаточная эффективность или неэффективность ЛП, что клинически проявлялось учащением развития судорожных припадков (58,8 % от общего количества НР).

Таблица 7 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ВК 1 форма 1	15	7,5
	ВК 1 форма 2	9	4
	ВК 1 форма 3	5	2
	ВК 1 форма 4	2	0,5
Воспроизведенный препарат	ВК 2	81	35,5
	ВК 3 форма 1	13	21,5
	ВК 4	38	16,5
	ВК 3 форма 2	26	8
	ВК 5	7	3
	ВК 6	4	1,5

Нарушения со стороны ЖКТ проявились тошнотой и рвотой – 11,8% от общего количества НР (28 СС), кровоточивостью десен – 1,3% (3 СС), диареей – 0,8% (2 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение – 10,5% от общего количества НР (25 СС), мышечную слабость – 1,7 % (4 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 7,6% от общего количества НР (18 СС), крапивницей – 2,1 % (5 СС), обострением дерматита – 1,3% (3 СС), лекарственной токсикодермией – 0,8 % (2 СС).

Также наблюдалось 2,1 % от общего количества НР (5 СС) развития тахикардии, и по одному случаю возникновения агрессивного поведения, ангионевротического отека и подъема температуры (0,4%).

Таблица 8 – Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам в группе противоэпилептических препаратов

Вид нарушения	Количество НР (%), Удельный вес НР от общего количества НР, вызванных заменой ЛП, %, Удельный вес НР от общего количества СС, вызванных заменой ЛП) на препарат				
	ВК	КБЗ	ЛТЦ	ЛТД	ТРМ
Неэффективность	140(58,8/70)	43(44,3/65,2)	19(65,5/79,2)	56(53,8/77,8)	64(64,6/82,1)
Нарушения со стороны ЖКТ	33(13,9/16,5)	15(15,5/22,7)	2(6,9/8,3)	13(12,5/18,1)	5(5,1/6,4)
Неврологические нарушения	29(12,2/14,5)	25(25,8/37,9)	3(10,3/12,5)	11(10,6/15,3)	6(6,1/7,7)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	28(11,8/14)	5(5,2/7,6)	1(3,4/4,2)	5(4,8/6,9)	4(4,0/5,1)
Общие расстройства	2(0,8/1)	5(5,2/7,6)	0 (0,0/0,0)	10(9,6/13,9)	9(9,1/11,5)
Нарушения психики	1(0,4/0,5)	0 (0,0/0,0)	3(10,3/12,5)	5(4,8/6,9)	10(10,1/12,8)
Нарушения со стороны органа зрения	0 (0,0/0,0)	3(3,1/4,5)	0 (0,0/0,0)	1(1,0/1,4)	1(1,0/1,3)
Сердечно-сосудистые нарушения	5(2,1/2,5)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Влияние на результаты лабораторных исследований	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	3(2,9/4,2)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	1(3,4/4,2)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Всего	238(100/-)	97(100/-)	29(100/1)	104(100/-)	99(100/-)

Карбамазепин. Анализ 530 сообщений о развитии НР после применения препаратов КБЗ позволил получить следующие данные. Из указанных 530 сообщений 17,0% (90 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 4).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом КБЗ по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1. Количество СС с высокой СД ПСС «ЛП-НР» составило 73,3% (66 СС), с низкой – 26,7% (24 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 12,5%.

В 83,3% СС содержалась информация о НР при замене КБЗ у взрослых (таблица 5).

Анализ показал, что в 3% (2 СС) сообщений о НР при замене препарата в разделе подозреваемый был указан референтный ЛП, а в 97% (64 СС) – воспроизведенный препарат (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименования ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	КБЗ 1	2	3,0
Воспроизведенный препарат	КБЗ 2	27	40,9
	КБЗ 3	25	37,9
	КБЗ 4	7	10,6
	КБЗ 5	3	4,5
	КБЗ 6	2	3,0

В таблице 8 представлено распределение НР, вызванных заменой КБЗ, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене КБЗ, в разделе «Описание НР» которых была отмечена недостаточная эффективность или неэффективность ЛП, что клинически проявлялось учащением развития судорожных припадков (44,3 % от общего количества НР).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение – 22,7% от общего количества НР (22СС), по 1,0 % (1 СС) на тремор конечностей, нарушение походки и потерю сознания.

Нарушения со стороны ЖКТ проявились тошнотой и рвотой –13,4% от общего количества НР (13 СС), болью в животе – 2,1% (2 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 5,2% от общего количества НР (5 СС).

К общим расстройствам были отнесены 5,2% от общего количества НР (5 СС) слабости.

Также наблюдалось 3,1% от общего количества НР (3 СС) случаев неуточненного зрительного нарушения, которые были отнесены к нарушениям со стороны органа зрения.

Леветирацетам. Анализ 316 сообщений о развитии НР после применения препаратов ЛТЦ позволил получить следующие данные. Из указанных 316 сообщений них 9,8% (31 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой в пределах одного МНН (таблица 4).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ЛТЦ по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1, количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 77,4% (24 СС), с низкой – 22,6% (7 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 7,6%.

В 37,5% СС содержалась информация о НР при замене ЛТЦ у взрослых (таблица 5).

Анализ показал, что в 62,5% (15 СС) сообщениях о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 37,5% (9 СС) воспроизведенный препарат (таблица 10).

В таблице 8 представлено распределение НР, вызванных заменой ЛТЦ, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ЛТЦ, в разделе «Описание НР» которых была отмечена недостаточная эффективность

или неэффективность ЛП, что клинически проявлялось учащением развития судорожных припадков (65,5 % от общего количества НР).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение – 10,3% от общего количества НР (3 СС).

Нарушения психики проявлялись бессонницей – 6,9% от общего количества НР (2 СС) и агрессией – 3,4% от общего количества НР (1 СС).

Нарушения со стороны ЖКТ проявились тошнотой и рвотой – 3,4% от общего количества НР (1 СС), болью в животе – 3,4% от общего количества НР (1 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 3,4% от общего количества НР (1 СС).

Также наблюдался 1 случай (3,4% от общего количества НР) развития болей в мышцах, что было отнесено к нарушениям со стороны скелетно-мышечных тканей.

Таблица 10 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ЛТЦ 1	15	62,5
Воспроизведенный препарат	ЛТЦ 2	5	20,8
	ЛТЦ 3	2	8,3
	ЛТЦ 4	1	4,2
	ЛТЦ 5	1	4,2

Ламотриджин. Анализ 360 сообщений о развитии НР после применения препаратов ламотриджина позволил получить следующие данные. Из указанных 360 сообщений 27,5% (99 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 4).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ламотриджина по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1. Количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 72,7% (72 СС), с низкой – 27,3% (27 СС)

сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 20,0%.

В 68,1% СС содержалась информация о НР при замене ЛТД у взрослых (таблица 5).

Анализ показал, что в 1,4% (1 СС) о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 98,6% (71 СС) – воспроизведенный препарат (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ЛТД 1	1	1,4
	ЛТД 2	46	63,9
Воспроизведенный препарат	ЛТД 3	11	15,3
	ЛТД 4	6	8,3
	ЛТД 5	6	8,3
	ЛТД 6	1	1,4
	ЛТД 7	1	1,4

В таблице 8 представлено распределение НР, вызванных заменой ЛТД, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ЛТД, в разделе «Описание НР» которых была отмечена недостаточная эффективность или неэффективность ЛП, что клинически проявлялось учащением развития судорожных припадков (53,8 % от общего количества НР).

Нарушения со стороны ЖКТ проявились тошнотой и рвотой – 10,6% от общего количества НР (11 СС), диареей – 1,9% (2 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение – 10,6% от общего количества НР (11 СС).

Общие расстройства: слабость – 7,7% от общего количества НР (8 СС), подъем температуры – 1,9% (2 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 4,8% от общего количества НР (5 СС).

Агрессия выявлена в 2,9% от общего количества НР (3 случая) и 2 случая дезориентации (1,9%) были отнесены к нарушениям психики.

Отмечались влияния на результаты лабораторных исследований – в двух случаях снижение уровня гемоглобина (1,9% от общего количества НР) и один случай повышения уровня АЛТ и АСТ (1,0%).

Также наблюдался 1 (1,0% от общего количества НР) случай неуточненного зрительного нарушения, который был отнесен к нарушениям со стороны органа зрения.

Топирамат. Анализ 420 сообщений о развитии НР после применения препаратов ТРМ позволил получить следующие данные. Из указанных 420 сообщений 22,4% (94 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 4).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ТРМ по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 1. Количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 83% (78 СС), с низкой – 17% (16 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 18,6%.

В 60,3% СС содержалась информация о НР при замене ТРМ у взрослых (таблица 5).

Анализ показал, что в 1,3% (1 СС) с НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 98,7% (77 СС) – воспроизведенный препарат (таблица 12).

В таблице 8 представлено распределение НР, вызванных заменой ТРМ, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ТРМ, в разделе «Описание НР» которых была отмечена недостаточная эффективность или неэффективность ЛП, что клинически проявлялось учащением развития судорожных припадков (64,6 % от общего количества НР).

Общие расстройства: слабость – 7,1% от общего количества НР (7 СС), сонливость – 2,0% (2 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение – 6,1% от общего количества НР (6 СС).

Нарушения со стороны ЖКТ проявились тошнотой и рвотой – 5,1% от общего количества НР (5 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 4% от общего количества НР (4 СС).

Также наблюдался 1(1% от общего количества НР) случай двоения в глазах, который был отнесен к нарушениям со стороны органа зрения.

Таблица 12 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ТРМ 1	1	1,3
Воспроизведенный препарат	ТРМ 2	30	38,5
	ТРМ 3	16	20,5
	ТРМ 4	13	16,7
	ТРМ 5	7	9,0
	ТРМ 6	5	6,4
	ТРМ 7	5	6,4
	ТРМ 8	1	1,3

Прегабалин. Анализ 41 сообщения о развитии НР после применения препаратов прегабалина позволил получить следующие данные. Из указанных 41 сообщения только 1 СС(2,4%) из 41 СС содержало информацию о замене одного ЛП на другой. СД ПСС между НР и заменой прегабалина была оценена как «возможная». Сообщение поступило в 2015 г. Пациент мальчик 10 лет, при попытке замены референтного препарата прегабалина 1 на воспроизведенный препарат прегабалина 2, отмечалось учащение приступов эпилепсии с 2 раз в

месяц до 1 раза в неделю, при возврате к ранее применяемой терапии отмечалась постепенная стабилизация.

При анализе полученных результатов отмечено, что замена референтного ПЭП на воспроизведенный может быть в ряде случаев самостоятельным фактором риска развития осложнений медикаментозной терапии.

3.2.2 Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном

Общие положения. Анализ динамики поступления СС о НР связанных с заменами препаратов с УТД с 2009 по 2015 годы показал значительное увеличение абсолютного числа сообщений о случаях развития НР либо о неэффективности при замене препаратов ВФ – с 1 (2,8%) сообщения в 2011 году до 37 СС(37,8%) в 2015 году. Удельный вес случаев о НР либо о неэффективности при замене ВФ также был наибольшим в 2015 году (таблица 13).

Таблица 13 – Динамика поступления сообщений за исследуемый период времени

ЛП	Число СС с заменами (% от СС на препарат) в год						
	2009г	2010г	2011г	2012г	2013г	2014г	2015г
ВФ	0(0,0)	0(0,0)	1(2,8)	19(13,3)	9(9,6)	5(4,9)	37(37,8)
МЕТ	0(0,0)	0(0,0)	2(7,1)	3(8,6)	1(2,4)	8(13,1)	6(9,1)
ЦСА	0(0,0)	0(0,0)	6 (46,2)	7 (20,6)	22 (10,6)	34 (41,5)	14 (28,6)
ТАС	0(0,0)	0(0,0)	0(0)	1 (10,0)	13 (3,9)	27 (40,9)	14 (35,9)
ГБК	0(0,0)	0(0,0)	0(0)	10(28,6)	14(28,0)	3(18,8)	1(10,0)
ЛЕВ	1(12,5)	0(0,0)	1(9,1)	4(11,1)	4(13,3)	4(8,7)	13(11,4)

Абсолютное число СС о НР либо о неэффективности, связанных с заменами МЕТ, и удельный вес были наибольшими в 2014 году – 8 СС (13,1%). Абсолютное число СС о НР либо о неэффективности, связанных с заменами ЦСА, и удельный вес также были наибольшими в 2014 году – 34 СС (41,5%). Абсолютное число СС о НР либо о неэффективности, связанных с заменами ТАС, и удельный вес были наибольшими в 2014 году – 27 СС (40,9%). Абсолютное число СС о НР, либо о

неэффективности, связанных с заменами ГБК, и удельный вес были наибольшими в 2013 году – 14 СС (28,0%). Абсолютное число СС о НР либо о неэффективности, связанных с заменами ЛЕВ, было наибольшим в 2015 году – 13 СС (11,4%), а удельный вес был наибольшим в 2013 году (13,3%).

Анализ СД ПСС между НР и применением ЛП в группе препаратов с УТД показал, что для всех анализируемых СС вне зависимости от подозреваемого препарата наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью достоверности связи. Наименьший удельный вес сообщений с низкой степенью достоверности связи («сомнительная») выявлен при замене ЦСА (2,4%), а наибольший при замене ЛЕВ (33,3%) (рисунок 4).

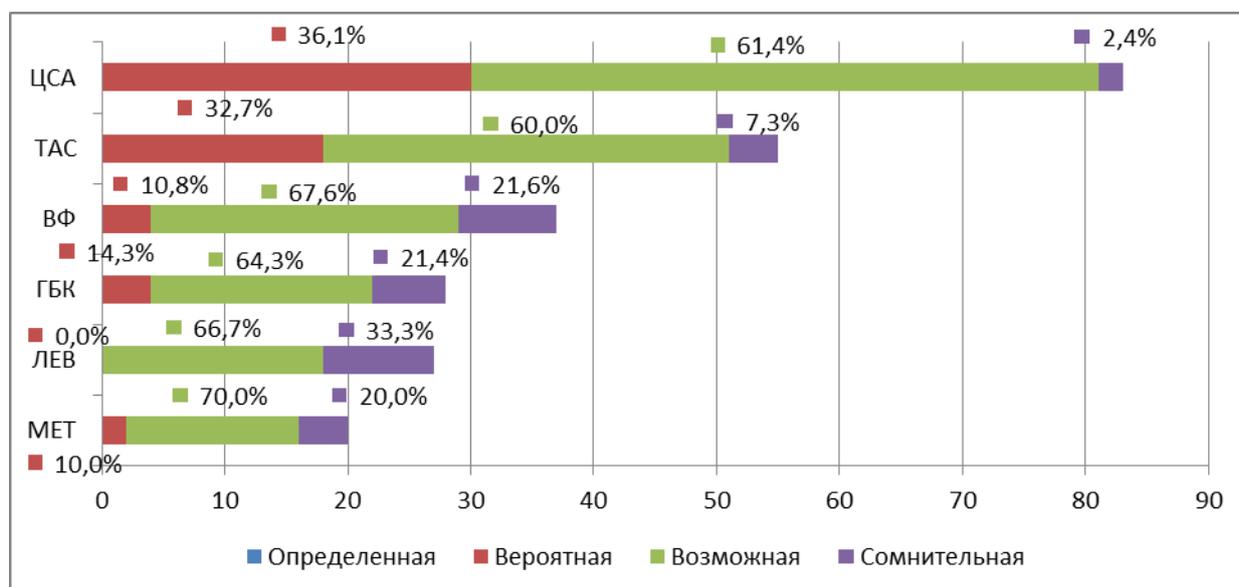


Рисунок 4. Степень достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием нежелательной реакции

Как видно из таблицы 14, СС о НР при замене ВФ и ГБК содержали информацию только о взрослых пациентах; СС о НР при замене ЦСА, ТАС и ЛЕВ содержали информацию преимущественно о взрослых пациентах, а СС о НР при замене МЕТ примерно в равной степени содержали информацию о пациентах дошкольного, младшего и старшего школьного возраста и взрослых.

Минимальный возраст составил 0,25 года, максимальный возраст – 76 лет, медиана – 45 лет, средний возраст - 41,94 (95% ДИ 39,47 – 44,41) года.

Таблица 14 – Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Количество СС (%) на препарат					
	ВФ	МЕТ	ЦСА	ТАС	ГБК	ЛЕВ
Период новорожденности	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
Грудной возраст	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	1(5,6)
Преддошкольный возраст	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
Дошкольный возраст	0(0,0)	5 (31,3)	1 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Младший школьный возраст	0(0,0)	4(25,0)	6(7,4)	0(0,0)	0 (0,0)	0(0,0)
Старший школьный возраст	0(0,0)	3(18,8)	6(7,4)	4(7,8)	0(0,0)	1(5,6)
Взрослые	29 (100,0)	4 (25,0)	68 (84,0)	47 (92,2)	22 (100,0)	12 (66,7)
неизвестно	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	4(22,2)
Всего	29 (100,0)	16 (100,0)	81 (100,0)	51 (100,0)	22 (100,0)	18 (100,0)

Анализ серьезности НР показал, что в СС о НР, связанных с заменой ЛП преобладали случаи серьезных НР. Так 72,4% (22 СС) составили сообщения о серьезных НР после замены ВФ, 81,5% (66 СС) – после замены ЦСА, 70,6% (36 СС) – после замены ТАС, 72,2% (13 СС) – после замены ЛЕВ (рисунок 5). Летальных случаев не зарегистрировано.

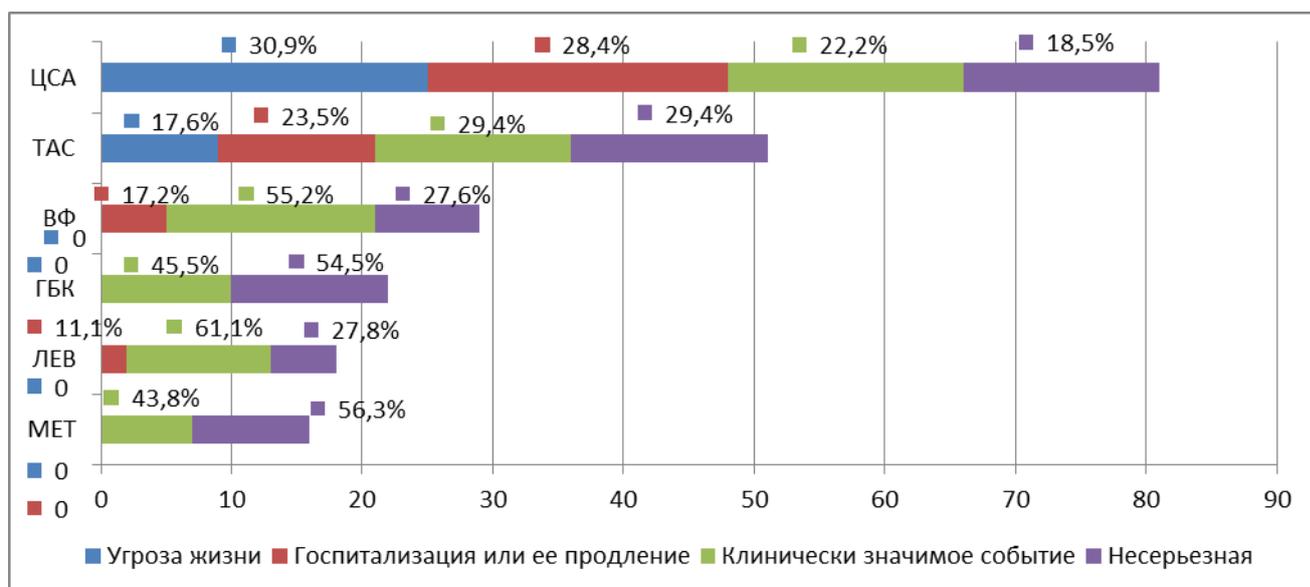


Рисунок 5. Распределение по степени серьезности нежелательных реакций

Чуть менее половины СС о серьезных НР при замене МЕТ – 7 СС 43,8% (7 СС) и ГБК – 45,5% (10 СС).

При замене ЦСА 30,9% (25 СС) о НР и 17,6% (9 СС) – ТАС были отнесены к категории с НР, которые представляют «угрозу жизни», за счет проявления неэффективности или недостаточности действия ЛП, которые применялись для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке органов.

Нами установлено, что для 5 изучаемых ЛП референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к неэффективности терапии или к развитию НР: 96,6% (28 СС) о таком варианте замены ВФ, 81,3% (13 СС) – МЕТ, 85,2% (69 СС) – ЦСА, 100% (51 СС) – ТАС и 61,1% (11 СС) – ЛЕВ. Несмотря на то, что среди подозреваемых препаратов ТАС было указано 4 референтных препарата, во всех извещениях (100% – 51 СС) о НР либо о неэффективности ЛП на фоне замены в разделе «дополнительная информация» было указано о переходе с референтного ЛП на воспроизведенный. Только для ГБК достоверно чаще встречался вид замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР – 20 случаев (90,0%) ($p < 0,05$) (таблица 15).

Также для МЕТ 6,3% СС содержали информацию о таком варианте замены как переход с одной лекарственной формы на другую, при котором лекарственная форма ЛП 1 переносилась хорошо, а лекарственная форма ЛП 2 была неэффективна или приводила к НР.

Таблица 15 – Виды замен в группе лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном

Вариант замены	Количество СС абс.(%, Удельный вес СС с данным вариантом замены от общего количества СС на ЛП)					
	ВФ	МЕТ	ЦСА	ТАС	ГБК	ЛЕВ
Референтный ЛП переносился хорошо; Воспроизведенный ЛП неэффективен или приводил к НР	28(96,6)	13(81,3)	69(85,2)	51(100)	0 (0,0)	11(61,1)
Воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо; Воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР	0 (0,0)*	2(12,5)*	10(12,3)*	0 (0,0)*	20(90,0)*	3(16,7)*
Воспроизведенный ЛП переносился хорошо; Референтный ЛП был неэффективен или приводил к НР	1(3,4)	0 (0,0)	2(2,5)	0 (0,0)	2(9,1)	4(22,2)
Лекарственная форма ЛП 1 переносилась хорошо; Лекарственная форма ЛП 2 была неэффективна или приводила к НР	0 (0,0)	1(6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Всего	37(100)	16(100)	81(100)	51(100)	22(100)	18(100)

Примечание:* – $p < 0,05$ при сравнении числа вида замен ГБК с видами замен других препаратов группы с УТД

Варфарин. Применялся для лечения и профилактики тромбозов и эмболии кровеносных сосудов. Анализ 564 сообщений о развитии НР после применения препаратов варфарина позволил получить следующие данные. Из указанных 564 сообщений 6,6% (37 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 13).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом варфарина по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 3: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 78,4% (29 СС), с низкой – 21,6% (8 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 5,1%.

Все сообщения содержали информацию о НР при замене между препаратами ВФ у взрослых – 100% сообщений (таблица 14).

Анализ показал, что в 3,4% (1 СС) с НР на замену препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 96,6% (28 СС) – воспроизведенный препарат. Важно отметить, что в сообщениях могла указываться как информация о развитии НР на ВЛП после перехода с терапии референтным препаратом, так и о развитии НР на воспроизведенный препарат с необходимостью последующей замены на РЛП (данные указывались в разделе «Значимая дополнительная информация»).

В таблице 16 представлено распределение НР, вызванных заменой ВФ, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ВФ, в разделе «Описание НР» которых были отмечены геморрагические нарушения, что клинически проявлялось увеличением МНО (21,6% от общего количества НР), подкожными кровоизлияниями (5,4%), геморрагической сыпью (2,7%), меленой (2,7%), носовым кровотечением (2,7%), кровотечениями из десен (2,7%), тромбопенией (2,7%). Вышеуказанные НР были отнесены согласно классификации к нарушениям со стороны крови (увеличение МНО, тромбопения), нарушениями со стороны кожи и подкожных тканей (подкожными кровоизлияниями, геморрагической сыпью), нарушениям со стороны ЖКТ

(мелена, кровотечения из десен), нарушения со стороны дыхательной системы (носовое кровотечение) (таблица 16).

Следующей, по удельному весу СС, отмечена неэффективность – 35,1% от общего количества НР (13 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 13,5% (5 СС).

Нарушения со стороны ЖКТ проявились болью в эпигастрии – 5,4% от общего количества НР (2 СС).

Нарушения со стороны иммунной системы: отек губ – 2,7% от общего количества НР (1 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение – 2,7% от общего количества НР (1 СС).

Таблица 16 – Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам в группе лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном

Вид нарушения	Количество НР (%), Удельный вес НР от общего количества НР, вызванных заменой ЛП, вызванных заменой ЛПП, вызванных заменой СС, вызванных заменой ЛПП) на препарат					
	ВФ	МЕТ	ЦСА	ТАС	ГБК	ЛЕВ
Неэффективность	13 (35,1/44,8)	3 (10,7/18,8)	30 (15,3/37,0)	12 (7,9/23,5)	11 (29,7/50,0)	19 (73,1/105,6)
Нарушения со стороны ЖКТ	4 (10,8/13,8)	17 (60,7/106,3)	54 (27,6/66,7)	45 (29,8/88,2)	19 (51,4/86,4)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	8 (21,6/27,6)	1(3,6/6,3)	11 (5,6/13,6)	14 (9,3/27,5)	3 (8,1/13,6)	1 (3,8/5,6)
Общие расстройства	0 (0,0/0,0)	5(17,9/31,3)	14 (7,1/17,3)	16 (10,6/31,4)	2 (5,4/9,1)	1 (3,8/5,6)
Сердечно-сосудистые нарушения	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	12 (6,1/14,8)	14 (9,3/27,5)	0 (0,0/0,0)	4 (15,4/22,2)
Неврологические нарушения	1(2,7/3,4)	0 (0,0/0,0)	18 (9,2/22,2)	9 (6,0/17,6)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	41 (20,9/50,6)	23 (15,2/45,1)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Колебания концентрации препарата	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	12 (7,9/23,5)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны крови	9(24,3/31,0)	0 (0,0/0,0)	2(1,0/2,5)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	3(1,5/3,7)	2(1,3/3,9)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Влияние на результаты лабораторных исследований	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	3(1,5/3,7)	2(1,3/3,9)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны иммунной системы	1(2,7/3,4)	0 (0,0/0,0)	2(1,0/2,5)	1(0,7/2,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)

Продолжение таблицы 16

Нарушения со стороны органа зрения	0 (0,0/0,0)	1(3,6/6,3)	3(1,5/3,7)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Нарушения психики	0 (0,0/0,0)	1(3,6/6,3)	0 (0,0/0,0)	1(0,7/2,0)	0 (0,0/0,0)	1(3,8/5,6)
Нарушения со стороны дыхательной системы	1(2,7/3,4)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	2(5,4/9,1)	0 (0,0/0,0)
Низкая концентрация препарата в крови	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	3(1,5/3,7)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)	0 (0,0/0,0)
Всего	37(100/-)	28(100/-)	196(100/-)	151(100/-)	37(100/-)	26(100/-)

Метотрексат. Применялся в онкологических схемах терапии и для лечения ревматоидного артрита. Анализ 264 сообщений о развитии НР после применения препаратов метотрексата позволил получить следующие данные. Из указанных 264 сообщений 7,6% (20 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 13).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом метотрексата по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 3: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 80% (16 СС), с низкой – 20% (4 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 6,1%.

Распределение сообщений, содержащих информацию о НР при замене между препаратами МЕТ, по возрасту было почти равноценным между дошкольным 31,3% СС, младшим школьным 25,% СС, старшим школьным 18,8% СС и взрослыми 25,5% СС (таблица 14).

Анализ показал, что ни в одном из 16 СС о НР при замене препарата в разделе подозреваемый препарат не был указан референтный ЛП МЕТ, распределение же воспроизведенных препаратов представлено ниже (таблица 17).

Таблица 17 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Воспроизведенный препарат	МЕТ 2	7	43,8
	МЕТ 3	7	43,8
	МЕТ 4	2	12,5

В таблице 16 представлено распределение НР, вызванных заменой МЕТ, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене МЕТ, в разделе «Описание НР» которых были отмечены нарушения со стороны ЖКТ, что клинически проявлялись: тошнотой и рвотой – 25,5 % от общего количества НР (7

СС), болями в животе – 10,7% (3 СС), диареей – 7,1% (2 СС), стоматитом – 7,1% (2 СС), энтеритом – 3,6 % (1 СС), гастритом – 3,6 % (1 СС), расстройством аппетита – 3,6 % (1 СС).

Общие расстройства: слабость – 10,7 % от общего количества НР (3 СС), боль в месте инъекции – 3,6 % (1 СС), повышение температуры тела – 3,6 % (1 СС).

Неэффективность наблюдалась в 10,7% от общего количества НР (3 СС).

Нарушения со стороны органа зрения проявились сухостью глаз – 3,6 % от общего количества НР (1 СС).

Также наблюдались нарушения психики – галлюцинации в 3,6 % от общего количества НР (1 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 3,6% от общего количества НР (1 СС).

Циклоспорин. Применялся для профилактики отторжения после трансплантации печени или почки. Анализ 398 сообщений о развитии НР после применения циклоспорина позволил получить следующие данные. Из указанных 398 сообщений 20,9% (83 СС) содержали информацию о замене одного препарата на другой в рамках одного МНН (таблица 13).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ЦСА по случаям связанным с заменой препарата представлены на рисунке 3: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 97,6% (81 СС), с низкой – 2,4% (2 СС) сообщения. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 20,4%.

Большая часть сообщений содержала информацию о НР при замене между препаратами ЦСА у взрослых – 84 % сообщений (таблица 14).

Анализ показал, что в поступивших сообщениях в качестве подозреваемого препарата в 96,3% случаев был указан воспроизведенный препарат (таблица 18).

В таблице 16 представлено распределение НР, развившихся при замене ЦСА, в зависимости от поражения органов и систем организма.

Таблица 18 – Распределение по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ЦСА 1	2	2,5
Воспроизведенный препарат	ЦСА 2	42	51,9
	ЦСА 3	32	39,5
	ЦСА 4	4	4,9
	неизвестно	1	1,2

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ЦСА, в разделе «Описание НР» которых были указаны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые проявлялись тошнотой (10,2% от общего количества НР), рвотой (4,6%), диареей (3,6%) и болью в животе (3,1%). Кроме того 3 сообщения (1,5%) содержали информацию о повышении активности печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) в плазме крови, одно – о развитии гингивита (0,5%).

Нежелательные реакции со стороны почек и мочевыводящих путей представляли собой случаи повышения концентрации креатинина (11,7% от общего количества НР) и мочевины крови (2,6%), развитие протеинурии (2,6%), олигурии (1,0%), нефропатии (1,0%), почечной недостаточности (1,0%). При этом из 35 сообщений, 51,4% (18) содержали данные о развитии неэффективности препарата.

В целом информация о случаях неэффективности или недостаточной эффективности препарата среди НР составила 16,8% (от общего количества НР) и содержалась в 33 (40,7% от общего количества СС) сообщениях (к случаям неэффективности на основании дополнительной информации указанной в сообщении также были отнесены случаи, описанные как «Низкая концентрация препарата в крови»). При этом в 25,9% от сообщений о НР при замене ЛП, 63,6% от случаев неэффективности препарата (21 СС) сообщения имелись сведения о применении препарата для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке органов, в 14,8% (12 СС) сообщениях – о

применении по показаниям не связанным с трансплантацией. В 18,5% (15 СС) сообщениях о неэффективности препарата было указано о невозможности достижения целевых концентраций циклоспорина в крови.

Неврологические нарушения чаще всего были представлены головной болью (2,6% от общего количества НР) и головокружением (2,0%). В 1,0% (2 СС) содержались данные о развитии судорожного расстройства.

Проявлением общих расстройств в чаще всего (6,1% от общего количества НР) была слабость.

Сердечно-сосудистые нарушения представляли собой случаи развития гипертонии (5,6% от общего количества НР) и один – развития тахикардии (0,5%).

Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей представляли собой развития кожного зуда (2,0% от общего количества НР) и сыпи (1,5%), а также по одному случаю развития псориаза (0,5%), экземы (0,5%), гиперемии кожи (0,5%) и выпадения волос (0,5%).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани во всех сообщениях (1,5% от общего количества НР) были представлены болью в суставах.

Случаи, касающиеся влияний на результаты лабораторных исследований, представляли собой 2 случая развития гипергликемии (1,0% от общего количества НР) и один случай повышения холестерина в сыворотке крови (0,5%).

Нарушения со стороны органа зрения в двух случаях были описаны как увеит (1,0%) от общего количества НР, в одном – неуточненное зрительное нарушение (0,5%).

По одному сообщению содержали информацию о развитии панцитопении (0,5% от общего количества НР) и снижении уровня гемоглобина (0,5%).

Два сообщения содержали данные о развитии аллергических реакций немедленного типа: крапивница (0,5% от общего количества НР) и ангионевротический отек (0,5%).

Такролимус. Применялся для профилактики отторжения после трансплантации печени или почки. Анализ 451 сообщения о развитии НР после применения ТАС позволил получить следующие данные. Из указанных 451 сообщений 12,2% (55 СС) содержали информацию о замене одного препарата на другой в рамках одного МНН (таблица 13).

Результаты оценки степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) между НР и приемом ТАС по случаям связанным с заменой препарата представлены на рисунке 3: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 92,7% (51 СС), с низкой – 7,3% (4 СС) сообщения. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 11,3%.

Большая часть сообщений содержали информацию о НР при замене между препаратами такролимуса у взрослых –92,2 % сообщений (таблица 14).

Анализ показал, что в поступивших сообщениях в качестве подозреваемого препарата в 92,1 % случаев был указан воспроизведенный препарат (таблица 19).

Таблица 19 – Распределение по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ТАС 1	4	7,8
Воспроизведенный препарат	ТАС 2	18	35,3
	ТАС 3	4	7,8
	ТАС 4	4	7,8
	неизвестно	21	41,2

При структурировании и анализе поступивших сообщений по видам замены ЛП было установлено, что случаи НР либо неэффективности ЛП при замене одного ВЛП на другой ВЛП и при замене ВЛП на РЛП отсутствовали.

В таблице 16 представлено распределение НР, развившихся при замене ТАС, в зависимости от поражения органов и систем организма.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ТАС, в разделе «Описание НР» которых были указаны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, которые проявлялись диареей (9,3 % от общего

количества НР), тошнотой (7,9%), рвотой (4,0%) и болью в животе (3,3 %). Кроме того имелась информация о развитии гипербилирубинемии (0,7% – 1 сообщение) и колита (0,7% – 1 сообщение).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей представляли собой случаи повышения уровня креатинина (7,9% от общего количества НР), неуточненного нарушения функции почек (4%), протеинурии (2,6%) и токсической нефропатии (0,7%).

Общие расстройства были представлены слабостью (9% от общего количества НР); болью в пояснице, колебаниями веса и отеками (по 1,3%); 1 случаем одышки (0,7%).

Сердечно-сосудистые нарушения представляли собой случаи развития гипертонии (7,9% от общего количества НР) и по одному случаю развития тахикардии и аритмии (0,7%).

Нежелательные реакции со стороны кожи и подкожных тканей представляли собой случаи развития кожного зуда (6,0% от общего количества НР) и сыпи (2,6%), а также один случай повышенной потливости (0,7%).

Информация о случаях неэффективности или недостаточной эффективности препарата среди НР составила 11,9% (к случаям неэффективности на основании дополнительной информации указанной в сообщении также были отнесены 6 случаев, описанные как «низкая концентрация препарата в крови» – 4% от НР, кроме 12 случаев неэффективности, которые составили 7,9% от НР, в сумме 11,9%) и содержалась в 23,5% (12 СС) сообщениях (так как одно сообщение могло содержать о развитии НР, которая проявлялась неэффективностью и о НР, которая проявлялась «низкой концентрацией препарата в крови»), при этом во всех случаях препарат применялся для профилактики или лечения реакции отторжения трансплантата при пересадке почки.

Неврологические нарушения в 2,6% от общего количества НР были представлены головной болью, в 1,3% – судорожным расстройством, также содержались данные о развитии токсической энцефалопатии (0,7%), полинейропатии (0,7%) и головокружение (0,7%).

По одному сообщению содержали информацию о развитии миалгии (0,7% от общего количества НР) и суставной боли (0,7%).

Случаи, касающиеся влияний на результаты лабораторных исследований, представляли собой по 1 случаю повышения (0,7% от общего количества НР) и снижения уровня гемоглобина (0,7%).

Нарушения психики были представлены одним случаем депрессии (0,7% от общего количества НР).

Одно сообщение (0,7% от общего количества НР) содержало информацию о развитии аллергической реакции немедленного типа – крапивница.

Глибенкламид. Применялся для лечения сахарного диабета типа 2. Анализ 133 сообщений о развитии НР после применения препаратов ГБК позволил получить следующие данные. Из указанных 133 сообщений 21,1% (28 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 13).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом глибенкламида по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 3: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 78,6% (22 СС), с низкой – 21,4% (6 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 16,5%.

Все сообщения содержали информацию о НР при замене между препаратами ГБК у взрослых – 100% сообщений (таблица 14).

Анализ показал, что в 9,1% (2 СС) о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 90,9% (20 СС) воспроизведенный ЛП (таблица 20).

В таблице 16 представлено распределение НР, вызванных заменой ГБК, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ГБК, в разделе «Описание НР» которых были отмечены нарушения со стороны ЖКТ, что клинически проявлялись: болями в животе (в области правого подреберья) – 29,7% от общего количества НР (11 СС), тошнотой и рвотой – 21,6% (8 СС).

Таблица 20 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ГБК 1	2	9,1
Воспроизведенный препарат	ГБК 2	13	59,1
	ГБК 3	3	13,6
	ГБК 4	2	9,1
	ГБК 5	1	4,5
	ГБК 6	1	4,5

В таблице 16 представлено распределение НР, вызванных заменой ГБК, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ГБК, в разделе «Описание НР» которых были отмечены нарушения со стороны ЖКТ, что клинически проявлялись: болями в животе (в области правого подреберья) – 29,7% от общего количества НР (11 СС), тошнотой и рвотой – 21,6% (8 СС).

Неэффективность проявлялась гипергликемией и наблюдалась в 29,7% от общего количества НР (11 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 8,1% от общего количества НР (3 СС).

Нарушения со стороны дыхательной системы: отмечалась одышка – 5,4 % от общего количества НР (2 СС).

Общие расстройства: слабость – 5,4 % от общего количества НР (2 СС).

Левотироксин. Применялся при гипотиреоидных состояниях различной этиологии. Анализ 263 сообщений о развитии НР после применения препаратов левотироксина позволил получить следующие данные. Из указанных 263 сообщений 10,3% (27 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 13).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом левотироксина по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 3: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 66,7% (18 СС), с низкой – 33,3% (9 СС)

сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на данный ЛП за весь период составил 6,8%.

В 66,7% СС содержалась информация о НР при замене ЛЕВ у взрослых (таблица 14).

Анализ показал, что в 22,2% (4 СС) о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 77,8% (14 СС) воспроизведенный ЛП (таблица 21).

Таблица 21 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ЛЕВ 1	4	22,2
Воспроизведенный препарат	ЛЕВ 2	8	44,4
	ЛЕВ 3	3	16,7
	ЛЕВ 4	3	16,7

В таблице 16 представлено распределение НР, вызванных заменой ЛЕВ, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ЛЕВ, в разделе «Описание НР» которых была отмечена неэффективность 46,2% от общего количества НР (12 СС), которая клинически в том числе проявлялась: повышением ТТГ – 26,9% (7 СС).

Сердечно-сосудистые нарушения состояли из: нарушений со стороны сердца проявлялись учащенным сердцебиением и наблюдалась в 11,5% от общего количества НР (3 СС) и нарушений со стороны сосудов были представлены повышением АД – 3,8% (1 СС).

Нарушения психики: отмечалось расстройство сна – 3,8 % от общего количества НР (1 СС).

Общие расстройства: слабость – 3,8 % от общего количества НР (1 СС).

Полученные данные позволяют заключить, что препараты с УТД, требуют особого внимания при замене в пределах одного МНН, в том числе

лекарственного мониторинга в период после замены референтного ЛП на воспроизведенный ЛП.

3.2.3 Биопрепараты

Общие положения. Препараты применялись для лечения рассеянного склероза. Анализ динамики поступления СС о НР связанных с заменами биопрепаратов показал, что абсолютное число СС о НР, либо о неэффективности, связанных с заменами ИФ бета-1а, и удельный вес были наибольшим в 2011 году – 24 СС (13,9%). Абсолютное число СС о НР, либо о неэффективности, связанных с заменами ИФ бета-1б, было наибольшим также в 2011 году – 68 СС (18,3%), а удельный вес был наибольшим в 2010 году (30,0%) (таблица 22).

Таблица 22 – Динамика поступления сообщений за исследуемый период времени

ЛП	Число СС с заменами (% от СС на препарат) в год						
	2009г	2010г	2011г	2012г	2013г	2014г	2015г
ИФ бета-1а	1 (2,9)	0 (0,0)	24 (13,9)	11 (11,1)	3 (7,5)	2 (7,7)	3 (5,2)
ИФ бета-1б	0 (0,0)	21 (30,0)	68 (18,3)	16 (7,9)	13 (12,6)	24 (13,6)	26 (17,1)

Анализ СД ПСС между НР и применением ЛП в группе биопрепаратов показал, что для всех анализируемых СС вне зависимости от подозреваемого препарата наибольший удельный вес составили сообщения с «возможной» степенью достоверности связи. Удельный вес сообщений с низкой степенью достоверности связи («сомнительная») составил 25,0% при замене ИФ бета-б и 29,5% при замене ИФ бета-1а (рисунок 6).

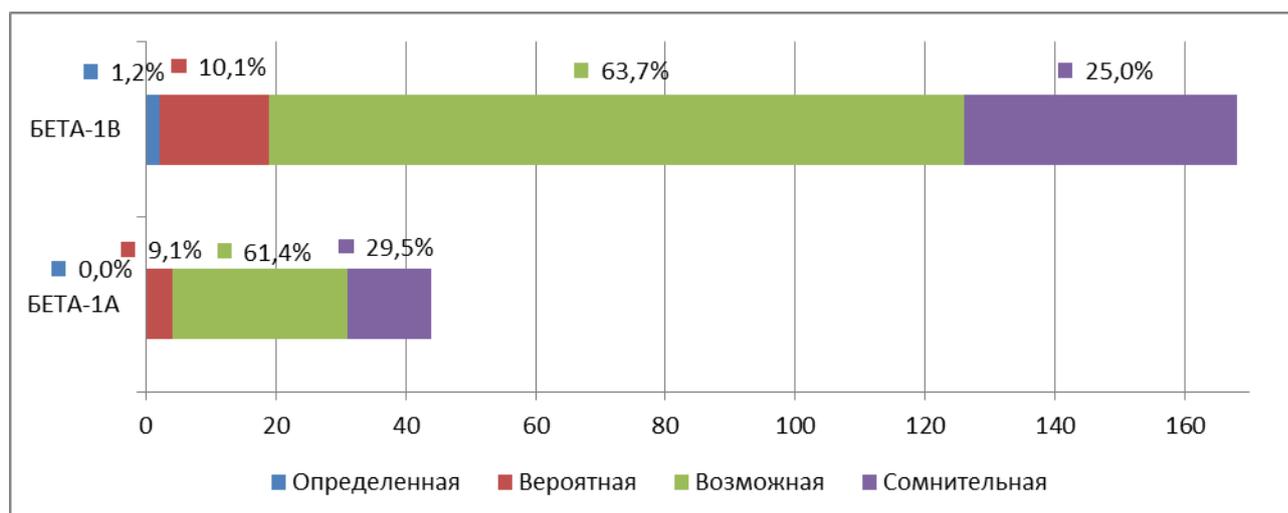


Рисунок 6. Степень достоверности причинно-следственной связи между применением ЛП и развитием нежелательной реакции

Как видно из таблицы 23, большая часть СС о НР при замене ИФ бета-1а и бета-1в содержали информацию о взрослых пациентах.

Таблица 23 – Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Количество СС (%) о НР при замене препарата	
	ИФ бета-1а	ИФ бета-1в
Период новорожденности	0(0,0)	0(0,0)
Грудной возраст	0(0,0)	0(0,0)
Преддошкольный возраст	0(0,0)	0(0,0)
Дошкольный возраст	0(0,0)	0(0,0)
Младший школьный возраст	1(3,2)	0(0,0)
Старший школьный возраст	2(6,5)	1(0,8)
Взрослые	26(83,9)	109(86,5)
неизвестно	2(6,5)	16(12,7)
Всего	31(100,0)	126(100,0)

Минимальный возраст составил 9 лет, максимальный возраст – 70 лет, медиана – 38лет, средний возраст – 38,56 (95% ДИ 36,73 – 40,39) года.

Анализ серьезности НР (рисунок 2) показал, что в СС о НР связанных с заменой препарата преобладали случаи серьезных НР, так 80,6% (25 СС) составили СС о серьезных НР после замены ИФ бета-1а и 79,4% (100 СС)

составили СС о серьезных НР после замены ИФ бета-1b (рисунок 7). Летальных случаев не зарегистрировано.

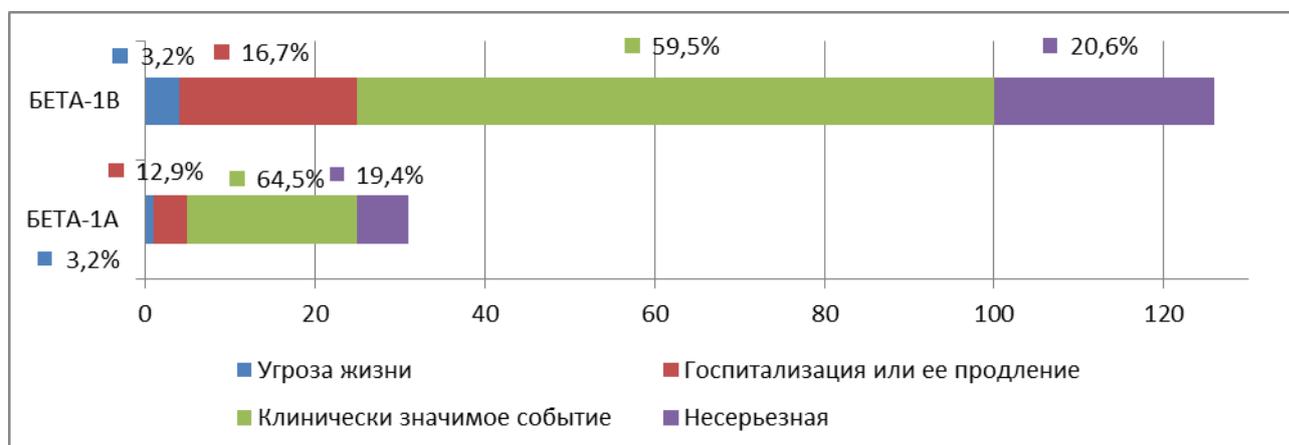


Рисунок 7. Распределение по степени серьезности нежелательных реакций биопрепаратов

Более половины СС о НР при замене биопрепаратов содержали информацию, которая была отнесена к клинически значимому событию. 3,2% СС о НР при замене ИФ бета-1a и бета-1b содержали в себе информацию, которая позволила отнести данное сообщение к категории с НР, которая представляет «угрозу жизни», за счет проявления неэффективности или недостаточность действия ЛП, и как следствие прогрессирование рассеянного склероза, судорог. Летальных случаев не зарегистрировано (рисунок 6).

Нами установлено, что для ИФ бета-1a чаще референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП приводила к неэффективности терапии или к развитию НР: 80,6% (25 СС) случаев о таком варианте замены ИФ бета-1a.

Среди сообщений о НР при замене ИФ бета-1b преобладал вид замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР – 62,7% (79 СС) (таблица 24).

При анализе замен между ИФ бета-1a на ИФ бета-1b не было выявлено достоверных отличий в удельном весе ($p=0,24$).

Таблица 24 – Виды замен в группе биопрепаратов

Вариант замены	Количество СС абс.(%, Удельный вес СС с данным вариантом замены от общего количества СС на ЛП)	
	ИФ бета-1а	ИФ бета-1b
Референтный ЛП переносился хорошо; Воспроизведенный ЛП был неэффективен или приводит к НР	25(80,6)	44(34,9)
Воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо; Воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР	4(12,9)	79(62,7)
С ИФ бета-1b на ИФ бета-1а, с ИФ бета-1а на ИФ бета-1b	2(6,5)*	3(2,4)*
Всего	31(100)	126(100)

Примечание:* – $p \geq 0,05$ при сравнении числа вида замен ИФ бета-1а с ИФ бета-1b.

Интерферон бета-1а. Анализ 464 сообщений о развитии НР после применения препаратов ИФ бета-1а позволил получить следующие данные. Из указанных 464 сообщений 9,5% (44 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 22).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ИФ бета-1а по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 5: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП–НР» составило 70,5% (31 СС), с низкой – 29,5 % (13 СС) сообщений. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на ИФ бета-1а за весь период составил 6,7%.

Большая часть сообщений содержали информацию о НР при замене между препаратами интерферона бета-1а у взрослых – 83,9% (26 СС), 6,5% (2 СС) – у пациентов старшего школьного возраста, 3,2% (1 СС) – у пациента младшего школьного возраста и в 6,5% (2 СС) – возраст был не указан (таблица 23).

Анализ показал, что в 9,7% (3 СС) сообщениях о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 90,3% (28 СС) воспроизведенный препарат (таблица 25). Важно отметить, что в сообщениях

могла указываться как информация о развитии НР на ВЛП после перехода с терапии референтным препаратом, так и о развитии НР на воспроизведенный препарат с необходимостью последующей замены на РЛП (данные указывались в разделе «Значимая дополнительная информация»).

Таблица 25 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ИФ бета-1а – 1	3	9,7
Воспроизведенный препарат	ИФ бета-1а – 2	26	83,9
	ИФ бета-1а – 3	1	3,2
	ИФ бета-1а – 4	1	3,2

В таблице 26 представлено распределение НР, вызванных заменой интерферона бета-1а, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ИФ бета-1а, в разделе «Описание НР» которых были отмечены общие расстройства и нарушениями в месте введения, что клинически проявлялось гриппоподобным синдромом 8,6% от общего количества НР (6 СС), повышение температуры тела 20% (14 СС) и реакциями в месте введения: боль – 18,6 % (13 СС), уплотнение – 7,1 % (5 СС), покраснение – 2,9 % НР (2 СС) и зуд – 2,9% (2 СС).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани проявились миастенией – 7,1% от общего количества НР (5 СС), миалгией – 7,1% (5 СС), болью в конечностях – 2,9% (2 СС) и мышечной скованностью – 2,9% (2 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение – 11,4% от общего количества НР (8 СС), судороги – 4,3 % (3 СС).

Неэффективность была описана в 8,6% от общего количества НР (6 СС).

К нарушениям психики были отнесены 2 случая депрессии (2,9 % от общего количества НР).

Таблица 26 – Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам в группе биопрепаратов

Вид нарушения	Количество НР (%), Удельный вес НР от общего количества НР, вызванных заменой ЛП, %, Удельный вес НР от общего количества СС, вызванных заменой ЛП) на препарат	
	ИФ бета-1a	ИФ бета-1a
Общие расстройства и нарушения в месте введения	37(52,9/119,4)	178(62,2/141,3)
Неврологические нарушения	11(15,7/35,5)	51(17,8/40,5)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани	14(20,0/45,2)	39(13,6/31,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	0 (0,0/0,0)	7(2,4/5,6)
Неэффективность	6(8,6/19,4)	0 (0,0/0,0)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	0 (0,0/0,0)	6(2,1/4,8)
Нарушения со стороны органа зрения	0 (0,0/0,0)	5(1,7/4,0)
Нарушения психики	2(2,9/6,5)	0 (0,0/0,0)
Всего	70(100/-)	286(100/-)

Интерферон бета-1b. Анализ 1179 сообщения о развитии НР после применения препаратов ИФ бета-1b позволил получить следующие данные. Из указанных 1179 сообщений 14,2% (168 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой (таблица 22).

Результаты оценки СД ПСС между НР и приемом ИФ бета-1b по случаям связанным с заменой ЛП представлены на рисунке 5: количество СС с высокой СД ПСС «ЛП-НР» составило 75,0% (126 СС), с низкой – 25,0 % (42 СС). Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на ИФ бета-1b за весь период составил 10,7%.

Большая часть сообщений содержали информацию о НР при замене между препаратами интерферона бета-1b у взрослых – 86,5% (109 СС), 0,8% (1 СС) – у пациента 17 лет и в 12,7% (16 СС) – возраст был не указан (таблица 23).

Анализ показал, что в 2,4% (3 СС) сообщениях о НР при замене препарата был указан референтный ЛП в разделе подозреваемый, а в 97,6% (123 СС) воспроизведенный препарат (таблица 27).

Таблица 27 – Распределение препаратов по торговым наименованиям

Тип препарата	Торговое наименование ЛП	Количество СС (абс.)	%
Референтный препарат	ИФ бета-1b – 1	3	2,4
Воспроизведенный препарат	ИФ бета-1b – 2	85	67,5
	ИФ бета-1b – 3	28	22,2
	ИФ бета-1b – 4	9	7,1
	ИФ бета-1b – 5	1	0,8

В таблица 26 представлено распределение НР, вызванных заменой интерферона бета-1b, по системно-органным классам.

Наибольший удельный вес составили сообщения о НР при замене ВК, в разделе «Описание НР» которых были отмечены общие расстройства и нарушениями в месте введения, что клинически проявлялось гриппоподобным синдромом 8,4 % от общего количества НР (24 СС), повышение температуры тела 17,1 % (49 СС) и реакциями в месте введения: уплотнение – 14,7 % (42 СС), боль – 11,9 % от общего количества НР (34 СС) и покраснение – 10,1 % (29 СС).

Неврологические нарушения включали: головную боль и головокружение – 5,9% от общего количества НР (17 СС), тремор – 3,8 % (11 СС), судороги – 3,5 % (10 СС), нарушение походки – 2,8% (8 СС) и нарушение чувствительности – 1,7 % (5 СС).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани проявились миастенией – 7,7% от общего количества НР (22 СС), миалгией – 3,5% (10 СС) и болью в конечностях – 2,4 % (7 СС).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей были представлены кожной сыпью – 2,4% от общего количества НР (7 СС).

К нарушениям со стороны почек и мочевыводящих путей были отнесены 6 случаев императивных позывов к мочеиспусканию (2,1 % от общего количества НР).

Также наблюдалось 1,7% от общего количества НР (5 СС) случаев неуточненного зрительного нарушения, которые были отнесены к нарушениям со стороны органа зрения.

Анализ данных показал, что замена на воспроизведенные препараты ИФ бета-1а и ИФ бета-1b, которые относятся к биопрепаратам, приводит к неэффективности и НР.

3.2.4. Сравнительный анализ взаимозаменяемых лекарственных препаратов, применяемых у детей

За 2012 год было проанализировано 626 сообщений о развитии НР после применения ЛП у детей. Результаты исследований показали, что 8,1% (51 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой.

Было установлено, что 7,8% (4 СС) сообщения содержали данные об «off-label» назначениях: применение ЛП ИФ бета-1а, неразрешенного в детском возрасте у ребенка 9 лет; превышение максимальной суточной дозировки ВК; два случая применения ЛП салметерол+флутиказона у детей 5 и 10 лет в дозировке разрешенной только у взрослых. Данные случаи были исключены из дальнейшего анализа.

За 2015 год было проанализировано 2627 сообщений о развитии НР после применения ЛП у детей. Из них 3,0% (78 СС) содержали информацию о замене одного ЛП на другой.

Было также установлено, что 7,7% (6 СС) сообщений содержали данные об «off-label» назначениях по возрасту: 4 случая применение ЛПЦ у детей в возрасте до 4 лет; применение кандесартана, неразрешенного в детском возрасте у ребенка 14 лет; применение прегабалина у ребенка 10 лет. При этом сравнение удельного веса СС о развитии НР после замены ЛП в пределах одного МНН статистически

достоверно выявило преобладание в 2012 году в сравнении с 2015 годом ($p < 0,01$). Данные случаи были исключены из дальнейшего анализа.

Анализ данных выявил статистически достоверное преобладание удельного веса СС о НР после замены ЛП в пределах одного МНН у детей в 2012 году в сравнении с 2015 годом ($p < 0,01$).

Результаты оценки СД ПСС, определяемой с помощью шкалы Наранжо, между НР и заменой ЛП сообщений поступивших в 2012 и 2015 годах представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Результаты оценки СД ПСС спонтанных сообщений

СД ПСС	Количество СС (%) в год	
	2012	2015
Вероятная	30(63,8)	37(51,4)
Возможная	15(31,9)	32(44,4)
Сомнительная	2(4,3)	3(4,2)
Всего	47(100,0)	72(100,0)

Как видно из таблицы 29, в 2012 (95,7% – 45 СС) и в 2015(95,8% – 69 СС) годах преобладали случаи с высокой СД ПСС. Удельный вес СС с высокой СД ПСС от всех СС на ЛП в 2012 г. за весь период составил 7,2%, а в 2015 г. – 2,6%.

Анализ демографических характеристик пациентов показал что, как в 2012 (55,6% – 25 СС), так и в 2015(58,3% – 42 СС) году случаи развития НР при замене ЛП преобладали у мальчиков. Почти половина случаев 48,9% (22 СС) в 2012 году касалась развития НР у детей младшего школьного возраста. В 2015 году преобладали случаи развития НР у детей старшего школьного возраста – 44,4% (32 СС) (таблица 29). Сообщений о случаях развития НР связанных с заменой ЛП у новорожденных и детей грудного возраста за 2012 и 2015 годы не поступало.

В 2012 году минимальный возраст составил 1 год, максимальный возраст – 17 лет, медиана – 9 лет, средний возраст – 8,93 (95% ДИ 7,77 – 10,09) лет.

В 2015 году минимальный возраст составил 1 год, максимальный возраст – 17 лет, медиана – 11 лет, средний возраст 9,96 (95% ДИ 9,1 – 10,82) лет.

Таблица 29 – Распределение пациентов по возрастным группам

Возрастная группа	Количество пациентов (%)	
	2012	2015
Преддошкольный возраст 1–3 года	2 (4,4)	4(5,6)
Дошкольный возраст 3–6 лет	10(22,2)	13(18,1)
Младший школьный возраст 7–11 лет	22(48,9)	21(29,2)
Старший школьный возраст 12–17 лет	11(24,5)	32(44,4)
Всего	45(100,0)	69(100,0)

В 2012 году минимальный возраст составил 1 год, максимальный возраст – 17 лет, медиана – 9 лет, средний возраст – 8,93 (95% ДИ 7,77 – 10,09) лет.

В 2015 году минимальный возраст составил 1 год, максимальный возраст – 17 лет, медиана – 11 лет, средний возраст 9,96 (95% ДИ 9,1 – 10,82) лет.

При анализе структуры подозреваемых препаратов было установлено, что ЛП, назначенные детям в 2012 году, были представлены 11 международными непатентованными наименованиями (таблица 30). Установлено, что значительное число сообщений поступило о НР при замене препаратов ВК – 55,6% (25 СС) сообщений. При этом в общей сложности препараты из группы ПЭП (ВК, ЛТД, ТРМ, КБЗ) составили подавляющее большинство из подозреваемых препаратов – 77,8% (35 СС). Антимикробные препараты были представлены 3 МНН (цефтриаксон, ванкомицин, меропенем), доля НР в общем объеме составила 8,9% (4 препарата). Важно отметить, что в сообщениях могла указываться как информация о развитии НР на ВЛП после перехода с терапии референтным препаратом, так и о развитии НР на воспроизведенный препарат с необходимостью последующей замены на РЛП (данные указывались в разделе «Значимая дополнительная информация»). Так, например, в одном из поступивших сообщений, где в качестве подозреваемого препарата был указан меропенем 2 содержалась информация о неэффективности препарата и замене его на препарат меропенем 1 с последующей положительной динамикой течения заболевания. В сообщении на препарат будесонид 2 который применялся в качестве базисной терапии бронхиальной астмы (в течение трех суток до

возникновения НР) было указано о развитии бронхоспазма, ранее же пациент получал препарат будесонид 1 с хорошей переносимостью препарата.

Таблица 30 – Структура подозреваемых препаратов

МНН	ТН ЛП	Количество СС (%) в год	
		2012	2015
ВК	ВК 2	10 (22,2)	5(6,9)
	ВК 4	10(22,2)	2(2,8)
	ВК 3 форма 1	3(6,7)	0(0,0)
	ВК 3 форма 2	2(4,4)	8(11,1)
	ВК 1 форма 1	0(0,0)	2(2,8)
	ВК 1 форма 2	0(0,0)	2(2,8)
	ВК 6	0(0,0)	1(1,4)
ЛТД	ЛТД 1	4(8,9)	3(4,2)
	ЛТД 3	1(2,2)	0(0,0)
	ЛТД 2	1(2,2)	1(1,4)
	ЛТД 4	0(0,0)	1(1,4)
	ЛТД 6	0(0,0)	1(1,4)
	ЛТД 7	0(0,0)	1(1,4)
ТРМ	ТРМ 6	1(2,2)	0(0,0)
	ТРМ 5	1(2,2)	1(1,4)
	ТРМ 4	0(0,0)	1(1,4)
	ТРМ 8	0(0,0)	1(1,4)
Цефтриаксон	Цефтриаксон 2	2(4,4)	0(0,0)
Сальметерол+Флутик азон	Сальметерол+флутик азон 2	2(4,4)	0(0,0)
КБЗ	КБЗ 2	2(4,4)	0(0,0)
ЦСА	ЦСА 3	2(4,4)	0(0,0)
	ЦСА 2	0(0,0)	2(2,8)
Будесонид	Будесонид 2	1(2,2)	0(0,0)
	Будесонид 3	0(0,0)	3(4,2)
Ванкомицин	Ванкомицин 2	1(2,2)	0(0,0)
МЕТ	МЕТ 2	1(2,2)	0(0,0)
	МЕТ 3	0(0,0)	2(2,8)
ЛТЦ	ЛТЦ 2	0(0,0)	15(20,8)
	ЛТЦ 5	0(0,0)	5(6,9)
Панкреатин	Панкреатин 2	0(0,0)	4(5,6)
	Панкреатин 3	0(0,0)	1(1,4)
	Панкреатин 4	0(0,0)	1(1,4)
Меропенем	Меропенем 2	1(2,2)	0(0,0)

Продолжение таблицы 30

ТАС	ТАС 2	0(0,0)	2(2,8)
Урсодезоксихолиевая кислота	Урсодезоксихолиевая кислота 2	0(0,0)	1(1,4)
ИФ бета-1а	ИФ бета-1а 2	0(0,0)	1(1,4)
ЛЕВ	ЛЕВ 1	0(0,0)	1(1,4)
Пиридостигмина бромид	Пиридостигмина бромид 1	0(0,0)	1(1,4)
Всего	–	45(100,0)	69(100,0)

Подозреваемые ЛП в 2015 году были представлены 13 международными непатентованными наименованиями (таблица 30). Установлено, что значительное число сообщений также поступило о НР при замене препаратов ВК – 27,8% (20 СС) сообщений, и кроме того при замене препарата ЛТЦ – 27,8% (20 СС). При этом в общей сложности препараты из группы ПЭП (ВК, ЛТЦ, ЛТД, ТРМ) в 2015 году, также как и в 2012 году составили подавляющее большинство из подозреваемых препаратов – 69,4% (50 СС). При этом сравнение удельного веса препаратов из группы ПЭП в 2012 и 2015 годах достоверно отличий не выявило ($p=0,524$).

Анализ по видам замены препаратов, поступивших в 2012 году, показал, что в 48,9% (22 СС) из 45 сообщений НР либо о неэффективность возникали при переходе с РЛП на ВЛП, в 40,0% (18 СС) случаях – были связаны с тем, что терапия с применением воспроизведенного препарата приводила к НР, в результате чего врачи были вынуждены назначить РЛП, и в 11,1% (5 СС) случаях НР развивались на фоне замены одного ВЛП на другой ВЛП.

Анализ возможных видов замен ЛП в пределах одного МНН, поступивших в 2015 году, показал, что в 89,9% (62 СС) из 69 сообщений НР либо о неэффективность возникали при переходе с РЛП на ВЛП, в 5,8% (4 СС) случаях НР развивались на фоне замены одного ВЛП на другой ВЛП, в 2,9% (2 СС) НР отмечалась на фоне смены формы препарата с одним ТН и только в 1,4% (1 СС) отмечена неэффективность референтного и эффективность ВЛП.

Анализ серьезности НР в 2012 году показал, что 97,8% (44 СС) сообщений содержали информацию о серьезных НР. Критериями серьезности для указанных

НР чаще всего были угроза жизни – 51,1% (23 СС) и необходимость в госпитализации либо ее продления – 40,0% (18 СС) сообщений.

Анализ серьезности НР в 2015 году показал, что 84,7% (61 СС) сообщений содержали информацию о серьезных НР. Критериями серьезности для указанных НР были угроза жизни – 23,2% (16 СС), необходимость в госпитализации либо ее продления – 44,9% (31 СС) сообщений и клинически значимое событие – 20,3% (14 СС).

Летальных случаев не зарегистрировано.

При этом сравнение удельного СС с информацией о серьезных НР в 2012 и 2015 годах достоверно отличий не выявило ($p=0,0697$).

В таблице 31 представлено распределение НР, вызванных заменой препаратов, по системно-органным классам.

Анализ полученных результатов 2012 года показал, что большая часть НР, связанных с заменой препаратов, применяемых у детей, касалась неэффективности препарата – 73,3% от общего количества СС (33 СС) случая. Клинически это проявлялось следующим образом: учащение развития судорожных припадков при применении препаратов ВК; прогрессирование суставного синдром при ювенильном ревматоидном артрите на фоне приема ЦСА; развитие ДВС-синдрома при сепсисе после применения препарата меропенем, прогрессирование пневмонии и пиелонефрита на фоне применения цефтриаксона. При этом, из всех случаев отсутствия эффективности, 57,8% (26 СС) касалось препаратов из группы ПЭП.

Наряду с отсутствием эффективности лекарственной терапии, вызываемые заменой ЛП нежелательные реакции, отнесенные к общим расстройствам, включали лихорадку – 6,7% от общего количества СС (3 СС), слабость – 2,2% (1 СС) и боли в месте инъекции – 2,2% (1 СС).

Нарушения со стороны ЖКТ проявились тошнотой и рвотой у 9 пациентов (20%) и возникали после замены препаратов ВК, КБЗ, ЛТД, ЦСА и МЕТ; болью в животе в 2,2% от общего количества СС (1 СС) после замены препарата ВК.

Таблица 31 – Распределение нежелательных реакций по системно-органным классам среди лекарственных препаратов, применяемых у детей.

Вид нарушения	Количество НР (%), Удельный вес НР от общего количества НР, вызванных заменой ЛП, %, Удельный вес НР от общего количества СС, вызванных заменой ЛП) на препарат	
	2012	2015
Неэффективность	33 (57,9 / 73,3)*	46(35,4/66,7)*
Нарушения со стороны ЖКТ	10(17,5/22,2)**	18(13,8/26,1)**
Общие расстройства	5(8,8/11,1)**	7(5,4/10,1)**
Неврологические нарушения	4(7,0/8,9)***	45(34,6/65,2)***
Нарушения со стороны дыхательной системы	4(7,0/8,9)	4(3,1/5,8)
Нарушения со стороны иммунной системы	1(1,8/2,2)	0(0,0)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	0(0,0)	6(4,6/8,7)
Нарушения психики	0(0,0)	3(2,3/4,3)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной ткани	0(0,0)	1(0,8/1,4)
Всего	57(100,0/-)	130(100,0/-)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении числа НР в 2012 и 2015 годах; ** – $p \geq 0,05$ при сравнении числа НР в 2012 и 2015 годах; *** – $p < 0,001$ при сравнении числа НР в 2012 и 2015 годах

Неврологические нарушения были представлены головной болью и головокружением у 3 пациентов (6,7% от общего количества СС) и сонливостью (2,2%).

Нарушения со стороны дыхательной системы и средостения включали бронхоспазм – 6,7 % от общего количества СС (3 СС) и один случай одышки (2,2 %).

Один случай анафилактического шока (2,2% от общего количества СС) был отнесен к нарушениям со стороны иммунной системы. Описана замена препарата ванкомицина 1 на ванкомицин 2. Первое введение ванкомицина 1 могло вызвать сенсibilизацию в отношении этого препарата, а последующее введение

ванкомицина 2 явилось разрешающим фактором, что привело к развитию анафилактической реакции. Важно отметить, что к возникшей НР могло привести действие вспомогательных компонентов, состав которых различен для двух ЛП с одним МНН.

Анализ полученных результатов 2015 года так же показал, что большая часть НР, связанных с заменой препаратов, применяемых у детей, касалась неэффективности препарата и судорог, которые в случае применения противоэпилептических препаратов так же являются проявлением неэффективности – 70,0% от общего количества НР (91 СС) случай. Клинически это проявлялось следующим образом: учащение развития судорожных припадков при применении препаратов вальпроевой кислоты; нарушение походки и миастения при рассеянном склерозе, терапия ИФ бета-1а; обострение суставного синдрома при лечении МЕТ ювенильного ревматоидного артрита; диспепсия, стеаторея и диарея при муковисцидозе и приеме панкреатина; мышечная слабость и гипомимия в лечении генерализованной миастении при лечении пиридостигмина бромидом; низкая концентрация препарата в крови при замене ЦСА; повышение уровня ТТГ при замене ЛЕВ.

Удельный вес неэффективности среди НР в СС на замену был достоверно выше в 2012 году, чем в 2015 году ($p=0,004$).

Неврологические нарушения, вызываемые заменой ЛП, кроме судорог включали: головную боль и головокружение – 2,3% от общего количества НР (3 СС).

Частота встречаемости неврологических нарушений была достоверно выше в 2015 году, в сравнении с 2012 годом ($p<0,001$).

Нарушения со стороны ЖКТ проявились тошнотой и рвотой 6,9% от общего количества НР (9 СС), диареей в 4,6% (6 СС), болью в животе 2,3% (3 СС).

При этом сравнение частоты нарушений со стороны ЖКТ в 2012 и 2015 годах достоверно отличий не выявило ($p=0,513$).

Общие расстройства и нарушения в месте введения: вялость – 4,6% от общего количества НР (6 СС) и боль в месте инъекции – 0,8% (1 СС).

При этом сравнение частоты общих нарушений в 2012 и 2015 годах достоверно отличий не выявило ($p=0,362$).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: кожная сыпь – 4,6% от общего количества НР (6 СС).

Нарушения со стороны дыхательной системы и средостения включали цианоз – 1,6 % от общего количества НР (2 СС), кашель – 0,8% (1 СС) и один случай одышки (0,8%).

Депрессия – 2,3% от общего количества НР (3 СС) отнесены к нарушениям психики и в 0,8% (1 СС) описана боль в суставах, что относится к нарушениям со стороны скелетно-мышечных тканей.

Результаты исследования показывают, что данные спонтанных сообщений о развитии НР либо о неэффективности при замене в рамках одного МНН являются особенно необходимыми при оценке взаимозаменяемости противоэпилептических ЛП, лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, биопрепаратов и лекарственных препаратов, применяемых у детей. В связи с этим рекомендуется при оценке взаимозаменяемости ЛП из данных групп использовать информацию спонтанной отчетности.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одна из основных целей МСС в отечественном и международном фармаконадзоре – это раннее предупреждение потенциальной связи между выявленной НР и применением ЛП [9]. В нашем исследовании МСС был апробирован для выявления возможной связи между заменой ЛП в пределах одного МНН и развитием НР, что является крайне важным при оценке взаимозаменяемости, особенно в тех случаях, когда сведения об отсутствии клинически значимых различий безопасности и эффективности должны подтверждаться пострегистрационными данными и результатами программы фармаконадзора [140]. Таким образом, только в рамках скрининга было выявлено, что 1,9% (140 СС) от всех поступивших за исследуемый период СС содержали информацию о НР либо неэффективности при замене ЛП в пределах одного МНН (таблица 1).

Согласно данным литературы результаты пострегистрационных исследований при оценке взаимозаменяемости особенно необходимы в отношении биопрепаратов, что связано с решением вопроса о сопоставимости биоаналога и референтного ЛП по показателю иммуногенности [140]. В тоже время результаты нашего исследования показывают, что при заменах ЛП в пределах одного МНН в широкой клинической практике, препараты из ряда фармакологических групп требуют особых подходов. Так полученные нами результаты на этапе скрининга позволили выделить следующие «группы риска» препаратов и отдельные ЛП, требующие особого внимания при замене в рамках одного МНН – противоэпилептические ЛП (45,9% от всех сообщений о НР связанных с заменой препаратов), ЛП с узким терапевтическим диапазоном (39,2%), биологические ЛП (3,7%), ЛП применяемые в педиатрии (34,1%), панкреатин (4,4%), ипратропия бромид+фенотерол(2,2%) (таблица 1).

Изначально было сделано предположение, что по результатам скрининга можно будет увидеть значительную долю СС о НР либо о неэффективности при

замене противоэпилептических ЛП, однако как оказалось это далеко не единственная группа, которая обращает на себя внимание по количеству поступающих в базу сообщений. А значит это так же подтверждает, что МСС применим в оценке взаимозаменяемости, так как с его помощью в результате нашего исследования были выделены вышеперечисленные «группы риска», которые совпали с данными мировой литературы, описывающими ЛП и этих групп, как требующие особых подходов в оценке взаимозаменяемости.

По данным литературы, для ингибиторов кальциневрина (ЛП с УТД) даже незначительная разница концентраций в крови может вызвать снижение иммуносупрессии, повысить токсичность и привести к нежелательным реакциям [71,115].

Согласно рекомендациям Экспертного Совета Российской Федерации Противоэпилептической лиги по применению воспроизведенных препаратов для лечения эпилепсии, дети более склонны к негативным последствиям при замене противоэпилептического препарата и требуют более взвешенного решения о замене, при возможности с контролем концентрации ЛП в крови [32].

Панкреатин, для которого на сегодняшний день управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) одобрено только 6 ЛП для использования на территории страны, что обусловлено поступлением сообщений о НР или неэффективности у пациентов с муковисцидозом при замене препарата [143].

Сообщество гастроэнтерологов в России также констатирует исключительное значение лекарственной формы при выборе ферментного препарата, от которой во многом зависит эффективность заместительной терапии и, в особенности, у детской популяции больных муковисцидозом [37].

Здесь важно отметить, что у детей не только взаимозаменяемость ЛП панкреатина требует особого внимания, но как показывают результаты первого этапа исследования очевидно, что замена ЛП у пациентов в детском возрасте повышает риск развития НР либо неэффективности, так как больше трети сообщений (34,1%) содержали подобную информацию (таблица 3).

Подводя итоги этапа скрининга, оказалось, что наши данные согласуются с данными мировых исследований. Например, было обнаружено исследование 2011 года, в котором был сделан анализ публикаций на Pubmed с 1974 года по 2010 год, в нем сообщается, что замена КБЗ, ЛТД, ВК и ТРМ на воспроизведенные приводила к клиническому ухудшению, неблагоприятным последствиям и изменениям в фармакокинетике, из чего авторы сделали вывод, что воспроизведенные препараты не всегда приводят к ожидаемой материальной экономии и необходим тщательный мониторинг при замене на индивидуальной основе [64].

Действительно взаимозаменяемость важна для любых препаратов, но существуют группы препаратов для которых замена требует более внимательного и обоснованного подхода, разумеется зависит это и от индивидуальных особенностей пациента [30, 33, 47, 81, 96, 109, 101, 104, 137].

А значит необходимо проведение исследований, направленных на разработку и совершенствование методологии оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, постоянный контроль даже после признания взаимозаменяемости препаратов на протяжении всего времени применения препаратов у широкой популяции.

Лекарственные препараты «групп риска». При подробном анализе фармакологических групп препаратов, которые были определены по результатам скрининга, выяснилось, что не всегда в один и тот же год совпадали максимальные цифры поступления абсолютного количества СС о НР на ЛП и удельный вес случаев о НР при замене ЛП. В целом, наблюдался рост поступления абсолютного количества сообщений по мере совершенствования работы данного метода мониторинга с 2009 по 2015 годы.

Для СС о НР на все препараты в нашем исследовании характерно преобладание высокой СД ПСС. При этом важно отметить, что низкая СД ПСС могла быть связана как с информацией, которая непосредственно опровергает возможную связь НР с заменой ЛП, так и связана с недостатком информации для связи НР либо неэффективности с заменой препарата. В таких случаях для

установления СД ПСС необходимо собирать дополнительные сведения. Следовательно, можно только предполагать, что процент СС о НР либо о неэффективности при замене ЛП в рамках одного МНН, на самом деле выше, фактически выявленного.

Распределение СС по возрасту пациентов зависело от самого ЛП, к какой группе он относился. Так СС на препараты группы ПЭП были представлены у разных возрастных категорий, в то время как СС о НР при замене варфарина содержали информацию только о взрослых пациентах в силу особенностей патологических состояний для терапии, которых применяют ВФ.

Наибольший удельный вес составили СС, которые содержали информацию о развитии серьезных НР вследствие замены. Преобладание серьезных НР в СС может быть связано как с их истинным преобладанием, так и с большей настороженностью отправителей в отношении серьезных клинических событий и, соответственно, их более частым репортированием. Однако, данные препараты (ПЭП, ЛП с УТД, БИО) применяются при очень серьезных патологиях, а также у детей, у которых в принципе проводится меньше всего исследований [22, 25, 34]. ПЭП применялись в основном в терапии эпилепсии, ЦСА и ТАС для профилактики отторжения трансплантата, ВФ для лечения и профилактики тромбозов и эмболий кровеносных сосудов, МЕТ как антиметаболит в лечение онкологических заболеваний, ГБК при сахарном диабете 2 типа, ЛЕВ при гипотиреоидных состояниях различного генеза и ИФ при рассеянном склерозе. Все зависит от индивидуальных особенностей пациента, предположительно у молодого пациента замена может не привести к НР либо неэффективности, но при наличии множества сопутствующих патологий замена может спровоцировать негативные последствия [30, 33, 47, 81, 96, 101, 104, 109, 137]. Серьезность НР при замене ЛП определяется необходимостью госпитализировать или продлить уже существующую госпитализацию тяжелых пациентов после трансплантации, с рассеянным склерозом или страдающих эпилепсией.

Анализ возможных вариантов замен ЛП в пределах одного МНН показал, что наибольший удельный вес СС содержали информацию о том, что

референтный ЛП переносится хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП неэффективна или приводит к НР или воспроизведенный ЛП 1 переносится хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 неэффективен или приводит к НР.

Результаты исследования, замен между двумя воспроизведенными препаратами фенитоина из группы ПЭП показали, что приводит к значительным различиям в безопасности в эффективности, поэтому не рекомендуется допускать подобные замены у пациентов с хорошим контролем судорог, а если это неизбежно, то контролировать уровень препарата в крови [137].

Однако ВЛП вероятно чаще используются в клинике из-за более низкой стоимости, соответственно и СС на них поступает в базу больше.

Кроме того, данные литературы показывают, что замены воспроизведенного препарата на референтный в целом происходят значительно реже [89].

При анализе распределения препаратов по торговым наименованиям выявлено, что информирующие формально указывали РЛП в разделе подозреваемый ЛП, при этом в разделе «Дополнительная информация» НР связывают с заменой на ВЛП. Это привело к расхождению в таблицах по ТН и видам замен. Например, при анализе СС о НР при замене ВК выявлено, что РЛП был указан в 31 СС как подозреваемый препарат, при этом результатом анализа по видам замен является то, что причиной НР в 5 СС была замена на РЛП и в 22 СС замена на другую форму РЛП (то есть ТН не менялось). Соответственно, для 4 недостающих СС о НР при замене на РЛП, на основе дополнительной информации было выяснено, что к НР привел на самом деле ВЛП, это означает, что его и нужно было указать в качестве подозреваемого препарата. Не существует возможности, автоматически с помощью программы Microsoft Excel отобразив СС по разделу подозреваемый ЛП, сделать вывод о том в каком количестве СС причиной НР либо неэффективности причиной был РЛП без анализа раздела «Дополнительной информации», который помогает разобраться какой препарат переносился хорошо, а какой привел к нежелательным последствиям.

Противоэпилептические препараты. По данным литературы, замена ПЭП у отдельных пациентов с полной ремиссией приводит к возобновлению судорожных припадков (неэффективность ЛП) [16,108].

Еще в 1987 году по результатам ретроспективного исследования VA (Управление социального обеспечения бывших военнослужащих) было доказано, что концентрация в сыворотке крови воспроизведенного препарата фенитоина была на 22–31% ниже референтного препарата фенитоина [129].

В исследовании 2014 года Jung–Won Shin и соавторов замен референтного и воспроизведенных препаратов фенитоина было обнаружено, что подобные действия приводят увеличению риска судорог. Так же при замене одного воспроизведенного препарата на другой были отмечены различия в эффективности и безопасности [137].

В исследованиях взаимозаменяемости карбамазепина были продемонстрированы различия в фармакокинетике, которые послужили причиной возникновения судорог [62]. Всего более 20% случаев неэффективности последовали после замены на воспроизведенный препарат, в том числе у пациентов в возрасте до 18 лет, дополнительно сообщалось о высокой частоте НР со стороны нервной системы и кожной сыпи [62].

В исследовании В.Ж. Steinhoff и соавторов замены ПЭП сообщалось об учащении НР после замены референтного препарата со стороны нервной системы (атаксия, вертиго, головокружение, диплопия, нистагм), со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота) [135].

Полученные нами результаты при рассмотрении НР по системно-органным классам показали, что наибольший удельный вес СС содержали информацию о неэффективности (максимально 140 случаев на препараты ВК), нарушениях со стороны ЖКТ (максимально 33 случая для ВК) и неврологических нарушениях (максимально 29 случаев для ВК).

Значительное количество сообщений о НР и неэффективности при замене ПЭП не послужило началом формирования нового сигнала о безопасности в связи с тем, что риски развития подобных осложнений при замене ПЭП являются

известными. Вместе с тем результаты исследования подтверждают необходимость особых подходов при замене ПЭП.

Согласно литературным данным, замена на воспроизведенные препараты имеет критическое значение в лечение эпилепсии, в отличие от, например, антигипертензивной терапии или гипогликемической, так как фактически при противоэпилептической терапии нет биологических маркеров для оценки эффективности, кроме количества судорожных припадков [89].

Так же считается, что замена ЛП определенно повышает риск учащения или возобновления судорожного синдрома [56]. В ходе нашего исследования выявлено, что для ВК две трети всех НР при замене проявлялись учащением судорожных припадков.

Анализ возможных вариантов замен ЛП в пределах одного МНН показал, что чаще референтный ЛП переносится хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП неэффективна или приводит к НР: 78,5% (157 СС) о таком варианте замены ВК, 100% (24 СС) – ЛТЦ, 79,2% (57 СС) – ЛТД и 85,9% (67 СС) – ТРМ. Удельный вес второго варианта замен КБЗ был достоверно больше ($p < 0,05$), преобладали случаи, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР - 83,3% (55 СС). Преобладание такого варианта замены вероятно связано с особенностями российского рынка препаратов КБЗ и более частым применением воспроизведенных препаратов КБЗ в целом.

Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном. На этапе анализа литературы, были найдены данные, что в условиях полного контроля за сменой референтного препарата на воспроизведенный, негативное влияние на клинический исход подобного перехода маловероятно, при условии, что воспроизведенный препарат соответствует строгим критериям биоэквивалентности и замена производится под контролем врача с мониторингом концентрации препарата [27,40].

При анализе случаев неэффективности на фоне замены ЦСА и ТАС выявлено, что при этом ЦСА применялся по показанию «профилактика или

лечение реакции отторжения трансплантата при пересадке органов» в 63,6% , а ТАС – в 100% случаев.

Кроме того, в ряде сообщений было указано о невозможности достижения целевых концентраций ЦСА и ТАС в крови. Важно отметить необходимость проведения детального анализа каждого поступившего сообщения о росте концентрации сывороточного креатинина. Данная НР является проявлением острого нефротоксического эффекта возникающего [40], как правило, на фоне повышения концентрации ЛП в крови, однако без соответствующего анализа подобные случаи могут быть ошибочно интерпретированы как неэффективность ЛП – отторжение трансплантата почки.

Подобные осложнения, связанные с колебаниями концентрации ЛП в плазме на фоне замены ЛП, могут в значительной степени влиять на отдаленный исход заболевания и увеличить расходы на лечение.

Таким образом, наряду с необходимостью проведения как можно большего числа новых клинических исследований, сбора дополнительных данных о фармакокинетике, и четкого обозначения критериев клинической биоэквивалентности, для безопасной и контролируемой замены РЛП на воспроизведенный ЛП, требуется применение в клинической практике тщательного лекарственного мониторинга терапии, с использованием полного или укороченного фармакокинетического исследования и определением или расчетом площади под фармакокинетической кривой, позволяющего поддерживать концентрацию препаратов в рамках терапевтического диапазона [27, 40].

Результаты нашего исследования подтверждают возможные риски развития НР и неэффективности при замене ЛП с вариабельностью фармакокинетики, в том числе ЛП с УТД, которые требуют проведения тщательного лекарственного мониторинга терапии в клинической практике.

Обнаружено описание исследования, в ходе которого анализировали медицинские документы пациентов после трансплантации и выявили, что

количество случаев резкого отторжения трансплантата было выше на 10% при применении воспроизведенного ЦСА в сравнении с референтным ЦСА [43].

В исследовании Helderman и соавторов сообщается, что расходы при лечении воспроизведенными препаратами циклоспорина оказались выше за счет необходимости использования дополнительной иммуносупрессивной терапии, анализ проводился с 1996 по 2004 года [84].

По результатам исследования Momper J.D. и соавторов у 43 из 103 пациентов потребовалось изменение дозы воспроизведенного такролимуса после замены референтного ЛП [111]. Подбор новой дозы был необходим у 21% пациентов после замены в пределах одного МНН в исследовании McDevitt-Potter L. и соавторов [107].

Анализ возможных вариантов замен ЛП в пределах одного МНН показал, что чаще референтный ЛП переносится хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП неэффективна или приводит к НР: 96,6% (28 СС) о таком варианте замены ВФ, 81,3% (13 СС) – МЕТ, 85,2% (69 СС) – ЦСА, 100% (51 СС) – ТАС и 61,1% (11 СС) – ЛЕВ. Несмотря на то, что среди подозреваемых препаратов ТАС было указано 4 референтных препарата, во всех извещениях (100% – 51 СС) о НР либо неэффективности ЛП на фоне замены в разделе «дополнительная информация» было указано о переходе с референтного ЛП на воспроизведенный. Только для ГБК достоверно больший удельный вес ($p < 0,05$) был у варианта замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 был неэффективен или приводил к НР – 90,0% (20 СС), что также, по всей видимости, связано с более широким применением воспроизведенных препаратов ГБК в клинической практике.

Биопрепараты. Биологические ЛП, как мы знаем из данных литературы, требуют особых подходов при их замене [39,142].

При анализе информации о заменах ИФ бета-1а на ИФ бета-1б в спонтанных сообщениях (9,5% и 14,2% соответственно) нами учитывались только формально документированные сведения в отношении замен в картах извещениях. Вместе с тем, важно отметить, что препараты ИФ бета-1а на ИФ

бета-1b применяемые для терапии рассеянного склероза входят в перечень лекарственных средств государственной программы «7 нозологий», который формируется в соответствии с МНН лекарственных средств. По всей видимости, ряд спонтанных сообщений о развитии НР и неэффективности, поступавших в разные годы (с 2009 по 2015 год), без формального указания о проведенной замене, можно также рассматривать как случаи, связанные с заменой ЛП в рамках одного МНН.

Данные исследования, которое проводилось с 2008 года по 2012 год в Республиканском клинико-диагностическом центре по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан, показало что замена или назначение воспроизведенного ИФ бета-1b у пациентов с рассеянным склерозом статистически приводило к более высокой частоте транзиторного гриппоподобного синдрома [41]. Однако, более низкая частота пободных симптомов при терапии референтным ИФ бета-1b, может быть связана с тем, что пациенты уже длительно получали препарат [41].

В скрининговый этап исследования не попали СС о НР при замене ИФ альфа, поэтому их анализ не проводился, и можно только предположить, что замены могут приводить к НР либо неэффективности.

При рассмотрении НР по системно-органным классам наибольший удельный вес СС содержали информацию об общих расстройствах и нарушениях в месте введения (178 случаев на препараты ИФ бета-1b), неврологических нарушениях (51 случай для ИФ бета-1b и нарушениях со стороны скелетно-мышечной ткани (39 случаев для ИФ бета-1b).

Некоторые из неврологических нарушений могли быть проявлением неэффективности, дополнительно к «неэффективности», которая вынесена отдельным разделом, так как показанием к применению интерферонов был рассеянный склероз, а значит без получения дополнительных сведений нельзя точно установить конкретная НР относилась к неврологическим нарушениям или к неэффективности.

Проводилось исследование замен биопрепаратов референтного и воспроизведенного у детей в 2009 году в Skane University Hospital (Malmo, Sweden) [149]. Замена референтного препарата гормона роста человека на биоаналог у 95 детей привела к НР (наиболее частая боль в месте инъекции, не была определена как серьезная НР) у 15 детей и у четверых из них потребовала возврата к исходной терапии [149].

Анализ возможных вариантов замен ЛП в пределах одного МНН показал, что чаще референтный ЛП переносится хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП неэффективна или приводит к НР: 80,6% (25 СС) о таком варианте замены ИФ бета-1а. Среди сообщений о НР при замене ИФ бета-1b преобладал вид замен, когда воспроизведенный ЛП 1 переносится хорошо, а воспроизведенный ЛП 2 неэффективен или приводит к НР – 62,7% (79 СС), это вероятно связано с особенностями российского рынка фармакологических препаратов, где терапия осуществляется преимущественно воспроизведенными препаратами в силу экономических причин. Однако не было выявлено достоверных отличий по виду замен с ИФ бета-1а на ИФ бета-1b и обратно ($p=0,24$).

Лекарственные препараты, применяемые в педиатрии. По данным ВОЗ для 75% заболеваний, характерных для детей, пока не существует специальных педиатрических препаратов, более 70% ЛП, применяемых в педиатрии, не проходили клинические исследования у детей [22, 25]. Очевидно, что при таких условиях на сегодняшний день количество ЛП, которые могут быть потенциально заменяемы у детей, гораздо меньше, чем у взрослых, а замена референтного препарата на воспроизведенный может рассматриваться как самостоятельный фактор риска развития осложнений медикаментозной терапии [25, 34].

Описаны различия в фармакокинетике и фармакодинамике такролимуса у детей и взрослых [138]. У пациентов раннего возраста менее эффективное связывание белков плазмы, иная экспрессия кишечного Р-гликопротеина и увеличенная экспрессия 1 фазы метаболизации ферментов [103].

В исследовании Abdalnour Н. и соавторов замена такролимуса в пределах одного МНН без контроля врача привела к отторжению трансплантата у 4 детей [44].

При анализе литературы с целью обнаружить исследования взаимозаменяемости в педиатрии, была выявлена публикация, в которой сообщалось о заменах внутри класса у детей, что не является заменой в пределах одного МНН [67]. Данные были опубликованы в 2010 году, согласно которым из групп ЛП, применяемых в лечении сердечно-сосудистых патологий, у взрослых к заменам внутри класса разрешены статины, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов и бета-адренергические блокаторы [67]. В то время как у детей разрешено заменять в пределах класса только ЛП из группы статинов [47].

При рассмотрении НР по системно-органным классам наибольший удельный вес СС содержали информацию о неэффективности (максимально 46 случаев в 2015 году), нарушениях со стороны ЖКТ (максимально 18 случаев в 2015 году) и общие расстройства (максимально 7 случаев в 2015 году). Удельный вес неэффективности среди НР в СС на замену был достоверно выше в 2012 году, чем в 2015 году ($p=0,004$). Частота встречаемости неврологических нарушений была достоверно выше в 2015 году, в сравнении с 2012 годом ($p<0,001$). При этом сравнение частоты нарушений со стороны ЖКТ в 2012 и 2015 годах достоверно отличий не выявило ($p=0,513$). Так же как и сравнение частоты общих нарушений в 2012 и 2015 годах достоверно отличий не выявило ($p=0,362$).

При этом следует отметить, что НР, отнесенные к неврологическим нарушениям в 2015 г. (34,6%), содержали информацию об учащении/усугублении судорожных припадков при терапии эпилепсии, то есть по существу также отражали неэффективность ПЭП.

Часто отмечались аллергические реакции (особенно со стороны кожи), они могли быть связаны со вспомогательными компонентами ЛП с одним МНН, но разными ТН.

Согласно полученным данным можно сделать вывод о том, что педиатрической практике следует с особой осторожностью проводить замену препаратов с одним МНН.

Использование данных метода спонтанных сообщений в оценке рациональности взаимозаменяемости ЛП. Законодательством РФ определено, что взаимозаменяемость ЛП для медицинского применения определяется на основании сравнения 6 параметров воспроизведенного или биоаналогового ЛП и референтного ЛП [4]. Вместе с тем, как показало наше исследование, спонтанная отчетность предоставляет значимую дополнительную информацию о безопасности и эффективности ЛП при их замене в рамках одного МНН. В связи с этим, несмотря на установленное законодательством Российской Федерации определение взаимозаменяемости ЛП для медицинского применения на основании сравнения 6 параметров воспроизведенного (или биоаналогового ЛП) и референтного ЛП необходимо учитывать данные о их безопасности/неэффективности, полученные с помощью метода спонтанных сообщений на заключительном этапе оценки взаимозаменяемости.

Результаты исследования показывают, что данные спонтанных сообщений о развитии НР либо неэффективности при заменен в рамках одного МНН являются особенно необходимыми при оценке взаимозаменяемости противоэпилептических ЛП, лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, биопрепаратов и лекарственных препаратов, применяемых у детей.

Кроме того, можно выделить три ситуации, в которых применимы данные метода спонтанных сообщений:

1 ситуация – на заключительном этапе проведения первичной оценки взаимозаменяемости ранее зарегистрированного препарата;

2 ситуация – на заключительном этапе проведения повторной оценки взаимозаменяемости, в случае разногласий мнения заявителя и эксперта;

3 ситуация – для проведения пострегистрационного контроля за лекарственными препаратами, которые уже признаны взаимозаменяемыми.

Результатом применения метода спонтанных сообщений может явиться формирование «сигнала» о безопасности связанного с заменой ЛП в рамках одного МНН и выдвижение гипотезы о невзаимозаменяемости воспроизведенного ЛП.

Обсуждения методов. В международных исследованиях посвященных проблеме взаимозаменяемости референтного и воспроизведенных препаратов исследователи обращали внимание на то, как влияет замена на основное действие препарата, то есть эффективность, при этом практически не удалось обнаружить информацию об анализе НР, которые также могут возникать при замене одного ТН на другое.

В ходе нашего исследования при анализе литературы было выявлено, что не существует универсального единого списка препаратов с УТД, соответственно необходимо было решить на основании чего препарат будет отнесен к фармакологической группе с УТД. Отсутствие единого определения ЛП с УТД вероятно связано с существованием множества критериев, по которым ЛП может быть отнесен к группе с УТД и как правило, этот вопрос решается в индивидуальном порядке. Говоря о взаимозаменяемости, самое главное отличие, принятое ведущими регуляторными органами, относительно таких препаратов недопустимость признания биоэквивалентности в стандартных границах, так как это может привести к ложному заключению об их биоэквивалентности с референтным ЛП, в то время как в таком диапазоне они могут оказаться более опасным, чем референтный препарат. Поэтому общепринято сужать границы биоэквивалентности. Исследование показало, что ориентировочные списки ЛП с УТД существуют в Европе, США, Канаде и наиболее полный список в Японии, который был использован в данном анализе.

В ходе исследования при работе с базой данных подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора было выявлено, что нет возможности автоматического отбора СС, которые содержат в себе информацию о замене ЛП в пределах одного МНН. Информация о том, что пациент получал препарат с достаточным терапевтическим эффектом, а затем по различным причинам (чаще

экономическим) была произведена замена на препарат с тем же МНН, но отличным ТН, которая привела к неэффективности или возникновению новой НР содержалась в разделе «Дополнительная информация». То есть это был основной раздел карты-извещения, который мы анализировали. Также могла описываться обратная ситуация, когда изначально применяемый препарат не достигал терапевтической эффективности или вызывал НР, а замена приводила к улучшению самочувствия.

Также среди терминов описывающих НР отсутствовали термины, определяющие варианты замены ЛП в пределах одного МНН, что во многом осложняло работу с информацией о НР при заменах ЛП.

Оптимизация работы с информацией о НР, вызванных заменой ЛП в пределах одного МНН.

Результаты нашего исследования показали целесообразность модификации электронной подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. Предлагается вынести 2 отдельных информационных блока данных, информация для которых в настоящее время размещается в разделе «Значимая дополнительная информация», что позволит акцентировать внимание заполняющего на необходимости сбора специальных сведений и расширит объем требуемой информации, которая нужна для оценки СС о замене ЛП в пределах одного МНН, для последующей экспертизы.

Во-первых, включить вопрос: Была ли замена ЛП в пределах одного МНН? Ответ, на который будет предлагаться во всплывающем окне: да/нет.

Во-вторых, добавить вопрос касательно вида замены с автоматически всплывающим окном, где будет указан референтный ЛП для введенного МНН (на который сможет ответить только сотрудник здравоохранения). Здесь необходимо предоставить 5 ответов на выбор:

– референтный ЛП переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП предположительно привела к НР или неэффективности, на которую заполняется данная карта-извещение

– воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а замена на воспроизведенный ЛП 2 предположительно привела к НР или неэффективности, на которую заполняется данная карта-извещение

– воспроизведенный ЛП 1 переносился хорошо, а замена на референтный ЛП предположительно привела к НР или неэффективности, на которую заполняется данная карта-извещение

– лекарственная форма ЛП 1 переносилась хорошо, а лекарственная форма ЛП 2 предположительно привела к НР или неэффективности, на которую заполняется данная карта-извещение

– ЛП переносился хорошо, а замена на ЛП с другим МНН предположительно привела к НР или неэффективности, на которую заполняется данная карта-извещение (обычно речь идет о препаратах из одной фармакологической группы).

Наконец, в разделе «Лекарственное средство, предположительно вызвавшее НР» необходимо указывать ЛП, на который была произведена замена.

Это позволит оптимизировать изучение и анализ взаимозаменяемости ЛП в рамках одного МНН с помощью метода спонтанных сообщений, что может иметь важное практическое значение для повышения эффективности и безопасности медикаментозной терапии.

Представляется целесообразным введение в раздел «Описание НР» дополнительных терминов из Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA® в словарь НР подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора:

- замена лекарственного препарата;
- замена биоэквивалентного препарата;
- замещение воспроизведенным ЛП, приведшее к изменению терапевтического ответа;
- снижение терапевтического ответа после замены ЛП;
- неожиданный терапевтический ответ, связанный с заменой ЛП;

– замена ЛП в пределах одного МНН привела к изменению концентрации действующего вещества в крови;

– НР, связанная с заменой референтного на воспроизведенный препарат;

– НР, связанная с заменой воспроизведенного на референтный препарат;

– НР, связанная с заменой с одного референтного на другой референтный препарат;

– НР, связанная с заменой одного воспроизведенного на другой воспроизведенный препарат.

Данное предложение позволит выбирать из выпадающего списка НР те, которые связаны с заменой ЛП.

Четкое информирование специалистов здравоохранения о потенциальных рисках, связанных с заменой ЛП, часто связанных с индивидуальными особенностями пациентов и необходимости информирования о подобных случаях, а также обучение новым терминам, связанным с заменами ЛП будет способствовать повышению эффективности и безопасности взаимозаменяемых препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Метод спонтанных сообщений является эффективным инструментом выявления нежелательных реакций, связанных с заменой лекарственных препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования.

2. В общей структуре спонтанных сообщений 1,9% извещений содержали информацию о НР при замене препаратов в пределах одного МНН, из них сообщения о НР, связанных с заменой противоэпилептических ЛП, составили 45,9%, с узким терапевтическим диапазоном – 39,2%, при замене ЛП у детей – 34,1%. Совокупный удельный вес сообщений о НР при замене ЛП из «групп риска» был достоверно выше – 13,0% (814 СС).

3. В группе противоэпилептических препаратов преобладали сообщения о нежелательных реакциях при замене препаратов вальпроевой кислоты (21,4% от всех сообщений на данный препарат в базе данных), ламотриджина (20,0%); топирамата (18,6%), карбамазепина (12,5%). Превалировала неэффективность препарата замены.

4. В группе лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном преобладали сообщения о нежелательных реакциях при замене ингибиторов кальциневрина и синтетических гипогликемических средств: циклоспорин (20,4% от всех сообщений на данный препарат в базе данных), такролимус (11,3%) и глибенкламид (16,5%). При замене препаратов ингибиторов кальциневрина преобладали нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей, глибенкламида – со стороны желудочно-кишечного тракта.

5. Случаи нежелательных реакций на фоне замены лекарственных препаратов у детей преимущественно были связаны с заменами противоэпилептических лекарственных средств: 77,8% сообщений в 2012 году и 69,4% – в 2015 году. Преобладали случаи серьезных нежелательных реакций, которые проявлялись неэффективностью препарата замены.

6. Данные метода спонтанных сообщений могут использоваться в оценке рациональности взаимозаменяемости лекарственных препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации методики оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов целесообразно заключительным этапом проводить сравнительный анализ данных, полученных методом спонтанных сообщений, а также использовать полученную информацию для пострегистрационного контроля за лекарственными препаратами, которые уже признаны взаимозаменяемыми.
2. С целью улучшения поиска информации о нежелательных реакциях либо неэффективности, связанных с заменой лекарственных препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования рекомендуется модификация электронной подсистемы «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора путем включения вопросов о наличии и виде замены лекарственных препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования и внесении в раздел «Описание нежелательных реакций» дополнительных терминов, характеризующих замену.
3. Для получения всесторонней информации о нежелательных реакциях либо неэффективности после замены лекарственных препаратов в пределах одного международного непатентованного наименования необходимо предоставление информации о потенциальных осложнениях замен, обучение терминологии при описании нежелательных реакций и активное информирование о существующей системе мониторинга безопасности нежелательных реакций, возникающих, в том числе, при заменах лекарственных препаратов, сотрудников практического здравоохранения, фармацевтических работников и население.
4. Следует с особой осторожностью проводить замену лекарственных препаратов в рамках одного международного непатентованного наименования, относящихся к противоэпилептическим лекарственным средствам, лекарственным средствам с узким терапевтическим диапазоном, биопрепаратам и лекарственным средствам, применяемым в педиатрии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИС	Автоматизированная информационная система
ВК	Вальпроевая кислота
ВЛП	Воспроизведенный лекарственный препарат
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВФ	Варфарин
ГБК	Глибенкламид
ЕАЭС	Евразийский Экономический Союз
ЕС	Европейский Союз
ИМЦЭУАОСМП	Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения
ИФ	Интерферон
КБЗ	Карбамазепин
ЛЕВ	Левотироксин
ЛП	Лекарственный препарат
ЛТД	Ламотриджин
ЛТЦ	Левотирацетам
МЕТ	Метотрексат
МНН	Международное непатентованное наименование
МСС	Метод спонтанных сообщений
НР	Нежелательная реакция
НЦЭСМП	Научный центр экспертизы средств медицинского применения
ПЭП	Противоэпилептический препарат
РЛП	Референтный лекарственный препарат
РФ	Российская Федерация
СД ПСС	Степень достоверности причинно-следственной связи

СС	Спонтанное сообщение
ТАС	Такролимус
ТН	Торговое наименование
ТРМ	Топиромат
УТД	Узкий терапевтический диапазон
ФГБУ	Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФЗ	Федеральный закон
ЦСА	Циклоспорин
FDA	U.S. Food And Drug Administration (Агентство по контролю лекарственных средств и продуктов питания США)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» [Электронный ресурс] // URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207352/ (дата обращения: 22.11.2016).
2. Правила определения биоэквивалентности лекарственных средств на территории Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/tehnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents2016.pdf> (дата обращения: 28.10.2015).
3. Российская федерация. Законы. Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (принят Гос. Думой 24 марта 2010 года) [Текст] // Российская газета. – 2010. – № 5157. – С. 18–20.
4. Российская федерация. Законы. Федеральный закон № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» (принят Гос. Думой 09 декабря 2014 года) [Электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_172505/ (дата обращения: 28.10.2015).
5. Постановление Правительства Российской Федерации № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» [Электронный ресурс] (28.02.2015 г.). – URL: <http://government.ru/docs/20309> (дата обращения: 28.10.2015).
6. Приказ Минздравсоцразвития России № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (от 05.05.2012)[Электронный ресурс] // URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_131200/ (дата обращения: 22.11.2016).
7. Абдулкадыров, К.М. Дженерики иматиниба: мифы и реальность [Текст] /

- К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, М.С. Фоминых // Клиническая онкогематология. - 2014. - Т. 7, № 3. - С. 311-316.
8. Арзамасцев, А.П. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты [Текст] / А.П. Арзамасцев, В.Л. Дорофеев // Ведомости НЦЭСМП. – 2007. – № 1. – С.27–35.
 9. Астахова, А.В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности [Текст] / А.В. Астахова, В.К. Лепяхин. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.
 10. Астахова, А.В. Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) «лекарство – неблагоприятная побочная реакция». Классификация СД ПСС и методы определения [Текст] / А.В. Астахова, Е.В. Брайцева // Безопасность лекарств. –2001. – №1. – С. 2–7.
 11. Валиева, С.И. О применении препаратов-дженериков циклоспорина в детской ревматологии [Текст] / С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, К.Б. Исаева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, №4. – С. 106–112.
 12. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепций в России, роль научной экспертизы [Текст] / А.Н. Миронов, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина, Р.Р. Ниязов // Ремедиум. – 2013. – №10. – С. 8–17.
 13. Вольская, Е. Новые перспективы для детских лекарств [Текст] / Е. Вольская // Ремедиум. – 2007. – №8. – С. 6–11.
 14. Воронцов, И.М. Пропедевтика детских болезней [Текст]: учеб. пособие / И.М. Воронцов, А.В. Мазурин. – СПб.: Фолиант, 2009. – 1008 с.
 15. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] // URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 09.09.2016).
 16. Гусев, Е.Н. Лечение эпилепсии: Рациональное дозирование антиконвульсантов [Текст] / Е.Н. Гусев, Ю.Б. Белоусов, А.Б. Гехт [и др.]. – СПб.: Речь, 2000. – 201 с.
 17. Давыдова, К.С. Виды эквивалентности генерических лекарственных

- средств: современный взгляд [Текст] / К.С. Давыдова, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, В.Н. Кузина // Рецепт. – 2010. – № 3. – С. 61–65.
18. Доклад Министра здравоохранения В.И. Скворцовой на заседании Президиума Правительства 21.11.2013 [Электронный ресурс] // Правительство Российской Федерации. – URL: <http://government.ru/news/8354> (дата обращения: 12.09.2014).
 19. Дорофеев, В.Л. Заменяемых пока нет [Текст] / В.Л. Дорофеев // Российская газета: Фармацевтика. – 2011. – № 5662. – С. 8–9.
 20. Жукова, Д.Я. Оригинальные и дженерические лекарственные средства в терапевтической практике [Текст] / Д.Я. Жукова, Г.Н. Ковальская // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №7. – С. 96–102.
 21. Журавлева, М.В. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии [Текст] / М.В. Журавлева, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – № 2. – С. 20–24.
 22. Завидова, С.С. Клинические исследования лекарственных препаратов в педиатрии: проблемы и достижения [Текст] / С.С. Завидова, Л.С. Намазова-Баранова, С.В. Тополянская // Педиатрическая фармакология. – 2010. – №1. – С. 6-14.
 23. Классификация фармакологических групп [Электронный ресурс] // Регистр лекарственных средств России. – URL: http://www.rlsnet.ru/fg_tree.htm (дата обращения: 19.10.2016).
 24. Кукес, В.Г. Клиническая фармакология [Текст]: учеб. пособие для мед. вузов / В.Г. Кукес, Д. А. Андреев, В. В. Архипов [и др.]. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. - 1052 с.
 25. Кутехова, Г.В. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике [Текст] / Г.В. Кутехова, В.К. Лепяхин, Б.К. Романов // Ведомости

- Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012. – № 3. – Р. 23–27.
26. Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом. Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс] . – 2014 // Российское трансплантологическое общество. – URL: <http://transpl.ru/files/rto/012014.pdf> (дата обращения: 23.10.2016)
27. Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом. Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2014 // ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова. – URL: <http://transpl.ru/files/rto/012014.pdf> (дата обращения: 14.09.16).
28. Лепяхин, В.К. Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии [Текст]: учеб. пособие / В.К. Лепяхин, А.В. Астахова, Е.А. Ушкалова и др. – М.: РУДН, 2008. – 225с.
29. Международная классификация болезней [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения. – URL: <http://www.who.int/topics/classification/ru/> (дата обращения: 23.10.2016).
30. Плавинский, С.Л. Являются ли препараты с одним международным непатентованным наименованием (МНН) взаимозаменяемыми? Анализ международного опыта на примере циклоспоринов [Текст] /С.Л. Плавинский // Медицина. – 2012. – №4. – С. 82–103.
31. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств [Текст] / И.Б. Бондарева, В.Б. Герасимов, А.П. Дрожжин [и др.] // Клиническая фармакокинетика: методические указания / отв. ред. В.Г. Кукес. – 2005. – № 1. – С. 2–14.
32. Рекомендации экспертного совета Российской Противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии [Текст] / Под ред. проф. Г.Н. Авакяна

- // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, №3. – С. 75–76.
33. Решетько, О.В. Индивидуальная биоэквивалентность: концепция, исследование и вариабельность [Текст] / О.В. Решетько, К.А. Луцевич // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43, №8. – С. 3–8.
 34. Романов, Б.К. Мониторинг безопасности лекарственных средств [Текст] / Б.К. Романов, С.В. Глаголев, В.А. Поливанов, М.В. Леонова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2014. – № 3. – С. 11–14.
 35. Руководство по экспертизе лекарственных средств [Текст]. В 4 т. Том IV. / Под ред. проф. А.Н. Миронова //– М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014. – 172 с.
 36. Свистунов, А.А. Испытание «Растворение» в фармацевтической практике [Текст] / А.А. Свистунов, Г.В. Раменская, И.Е. Шохин // Ремедиум. – 2011. – № 11. – С. 79–80.
 37. Симонова, О.И. Особенности заместительной ферментотерапии при муковисцидозе у детей: преимущества высокотехнологичных ферментных препаратов [Текст] / О.И. Симонова, Е.А. Рославцева // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, №5. – С. 152–156.
 38. Снегирева, И.И. Современные подходы к взаимозаменяемости вакцин [Текст] / И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, М.А. Дармостукова [и др.] // Ведомости НЦЭСМП. – 2016. – № 4. – С. 3–8.
 39. Солдатов, А.А. Безопасность биологических препаратов. Сообщение 2. Проблемы безопасности биологических биоподобных препаратов [Текст] / А.А. Солдатов, Ж.И. Авдеева, Ю.В. Олефир [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 78–89.
 40. Трансплантация почки. Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. – 2013 // ФНЦТИО им. ак. В.И. Шумакова. – URL: http://transpl.ru/images/cms/data/pdf/nacional_nye_klinicheskie_rekomendacii_p_o_transplantacii_pochki.pdf (дата обращения: 14.09.16).
 41. Хабиров, Ф.А. Опыт применения биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза [Текст] / Ф.А. Хабиров, Н.Н. Бабичева, Т.И.

- Хайбуллин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 112, № 9–2. – С. 113-122.
42. Шаньгин, И.В. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов в России: проблемы и перспективы [Текст] / И.В. Шаньгин, А.С. Смирнов, А.А. Шнайдер // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2014. – № 3. – С. 10–181.
43. Шестакова, М.В. Биосимиляры: презумпция «виновности» [Текст] / М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2011. – №4. – С. 91–99.
44. Abdunour, H.A. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in pediatric kidney transplant program: brief communication [Text] / H.A. Abdunour, C.E. Araya, V.R. Dharnidharka // *Pediatr Transplant.* – 2010. – Vol. 14, № 8. – P. 1007–1011.
45. Abstracts of the 27th International Epilepsy Congress. Singapore. July 8-12, 2007 [Text] // *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48, Suppl. 7. – P. 2–177.
46. Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products and ensuring their quality, safety and efficacy. Resolution of Sixty-seventh World Health Assembly [Electronic resource]. – 2014 // URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R21-en.pdf (accessed 4.12.2014).
47. ACCF/AHA 2011 Health Policy Statement on Therapeutic Interchange and Substitution. A report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Quality Committee [Text] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 12. – P. 1287–1307.
48. Al-Jazairi, A.S. Brand and generic medications: are they interchangeable? [Text] / A.S. Al-Jazairi, S. Bhareth, I.S. Eqtefan [et al.] // *Ann Saudi Med.* – 2008. – Vol. 28, № 1. – P. 33–41.
49. Alloway, R.R. Report of the American Society of Transplantation Conference on Immunosuppressive Drugs and the Use of Generic Immunosuppressants [Text] / R.R. Alloway, R. Isaacs, K. Lake [et al.] // *Ame J Transplant.* – 2003. – Vol. 3, №

10. – P. 1211–1215.
50. Andermann, F. Compulsory Generic Switching of Antiepileptic Drugs: High Switchback Rates to Branded Compounds Compared with Other Drug Classes [Text] / F. Andermann, M. Duh, A. Gosselin, P. Paradis // *Epilepsia*. – 2007. – Vol. 48, № 3, P. 464–469.
51. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Electronic resource]. – 32nd ed. – Food and Drug Administration, 2012. – URL: <http://www.fda.gov/4DFB0F5C-68B6-47B8-B5FE-03349C31E516/FinalDownload/DownloadId-23C3EB3E8BD741BE38A417AA31D830FF/4DFB0F5C-68B6-47B8-B5FE-03349C31E516/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf> (accessed 19.12.2016).
52. Aronson, J.K. Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions [Text] / J.K. Aronson. – 15th ed. – Amsterdam: Elsevier, 2006. – 3994 p.
53. Avery, A.J. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys [Text] / A.J. Avery, C. Anderson, C.M. Bond [et al.] // *Health Technol Assess*. – 2011. – Vol. 15, № 20. – P. III–IV, 1–234.
54. Benedetti, M.S. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the pediatric and adult populations [Text] / M.S. Benedetti, R. Whomsley, E.L. Baltes // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2005. – Vol. 1, № 3. – P. 447–471.
55. Besag, F.M. Is generic prescribing acceptable in epilepsy? [Text] / F.M. Besag // *Drug Safety*. – 2000. – Vol. 23, № 3. – P. 173–182.
56. Bialer, M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): a perspective on bioequivalence and interchangeability [Text] / M. Bialer, K. Midha // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 941–950.
57. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 [Electronic resource] // Food and Drug Administration. – URL:

- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM216146.pdf> (accessed 20.10.2016).
58. Biosimilars: Q & As Regarding Implementation of the BPCI Act of 2009. Guidance for Industry [Electronic resource] // Food and Drug Administration. – URL:
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259797.htm> (accessed 05.09.2016).
 59. Birkett, D. Generics – equal or not? [Text] / D. Birkett // Aust Prescr. – 2003. – Vol. 26, № 4. – P. 85–87.
 60. Bramley, D. The Use of Generic Anti-Epileptics Drugs in Patients with Epilepsy [Electronic resource] / D. Bramley. – 2014 // Epilepsy Society. – URL:
<http://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/The%20Use%20of%20Generic%20Anti%20Epileptics%20Drugs%20in%20Patients%20with%20Epilepsy.pdf> (accessed 30.11.2016).
 61. Chow, S.C. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies [Text] / S.C. Chow, J.P. Liu. – 3rd ed. – Boca Raton: CRC Press, 2008. – 760 p.
 62. Crawford, P. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drug? [Text] / P. Crawford, M. Feely, A. Guberman, G. Kramer // Seizure. – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 165–176.
 63. Dentali, F. Brand name versus generic Warfarin: A systematic review of the literature [Text] / F. Dentali, M. Donadini, N. Clark [et al.] // Pharmacotherapy. – 2014. – Vol. 31, № 4, P. 386–393.
 64. Desmarais, J.E. Switching from Brand-Name to Generic Psychotropic Medications: A Literature Review [Text] / J.E. Desmarais, L. Beauclair, H.C. Margolese // CNS Neurosci Ther. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 750–760.
 65. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Electronic resource] // URL: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83/2001_83_ec_en.pdf (accessed 26.06.2015).

66. Duerden, M.G. Generic and therapeutic substitutions in the UK: are they a good thing? [Text] / M.G. Duerden, D.A. Hughes // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 70, № 3. – P. 335–341.
67. Effects of using generic drugs on Medicare`s prescription drug spending [Text]. – Washington, DC: Congressional Budget Office, 2010. – Pub. № 4043. – 34 p.
68. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. Title IV. Pediatric Research Equity Act of 2007 [Electronic resource] // URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049870.pdf> (accessed 17.01.2012).
69. Gange, J.J. Refilling and switching of antiepileptic drugs and seizure-related events [Text] / J.J. Gange, J. Avron, W.H. Shrank, S. Schneeweiss // *Clin Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 88, № 3. – P. 347–53.
70. Gelder, T. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs [Text] / T. Gelder // *Transplant International.* – 2011. – Vol. 24, № 12. – P. 1135–1141.
71. Generic drug immunosuppression on thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory [Text] / P.A. Uber, H.J. Ross, A.O. Zuckerman [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2009. – Vol. 28, № 7. – P. 655–660.
72. Generic prescribing, Generic Substitution, and Therapeutic Substitution [Text] / American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs// *Pediatrics.* – 1987. – Vol. 79, № 5. – P. 835.
73. Generic substitution of antiepileptic drugs [Text] // *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter.* – 2007. – Vol. 23, № 230712. – P. 1–4.
74. Giovanni, G. Safety and immunogenicity of a new formulation of interferon beta-1a (Rebif New Formulation) in a phase IIIb study in patients with relapsing multiple sclerosis: 96-week results [Text] / G. Giovanni, O. Barbarash, F. Casset-Semanaz [et al.] // *Multiple Sclerosis.* – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 219–228.
75. Girolineto, B. Interchangeability among therapeutic equivalents of lamotrigine: evaluation of quality of life [Text] / B. Girolineto, V. Alexandre J., A. Sakamoto,

- L. Pereira // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2012. – Vol. 48, № 1. – P. 95–102.
76. Guidance Document – Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for Systemic Effects [Electronic resource]. – Health Canada, 2012. – URL: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.php (accessed 07.09.16).
77. Guidance for industry Reference product exclusivity for biological products filed under section 351(a) of the PHS Act [Electronic resource]. – Food and Drug Administration. 2014. – URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM407844.pdf> (accessed 21.10.2016).
78. Guideline for Bioequivalence Studies for Formulation Changes of Oral Solid Dosage Forms [Electronic resource] // National Institute of Health Sciences. – URL: [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/form/GL-E_120229_shohou.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/form/GL-E_120229_shohou.pdf) (accessed 18.11.16).
79. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. – 2006 [Electronic resource] // European Medicines Agency. – URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf (accessed 28.06.2015).
80. Guideline on the Investigation of Bioequivalence [Electronic resource]. – European Medicines Agency, 2010. – URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf (accessed 07.05.2015).
81. Guidelines for therapeutic Interchange – 2004: American College of Clinical Pharmacy [Text] / T. Grey, K. Bertch, K. Galt [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 25, № 11. – P. 1666–1680.
82. Gustafsson, L.L. Generics – the Swedish experience [Electronic resource] / L.L. Gustafsson // *Der Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger*. –

- URL: http://www.hauptverband.at/mediaDB/777660_Generics_in_Sweden.pdf
(accessed 02.04.2015).
83. Harmonization of Regulatory Approaches for Evaluating Therapeutic Equivalence and Interchangeability of Multisource Drug Products: Workshop Summary Report [Text] / M.L. Chen, V.P. Shah, D.J. Crommelin [et al.] // AAPS J. – 2011. – V. 13, № 4. – P. 556–564.
 84. Helderma, J. Healthcare costs in renal transplantant recipients using branded versus generic ciclosporin [Text] / J. Helderma, N. Kang, A. Legoretta, J. Chen // Appl Health Econ Health Policy. -2010. - Vol. 8, № 1. - P. 61-68.
 85. Holt, D.W. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: a new oral formulation of cyclosporine [Text] / D.W. Holt, E.A. Mueller, J.M. Kovarik [et al.] // Transplant Proc. – 1994. – Vol. 26, № 5. – P.2935-2939.
 86. Hoog, T. Interchangeability of generics [Electronic resource] / T. Hoog // European Medicines Agency. – URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107873.pdf (accessed 12.08.2015).
 87. Johnson, T.N. Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease [Text] / T.N. Johnson, M. Thomson // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2008. – Vol. 47, № 1. - P. 3-10.
 88. Johnston, A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation [Text] / A. Johnston // Eur J Hosp Pharm Sci Pract. – 2013. – Vol. 20, № 5. - P. 302-307.
 89. Karalis, V. Generic products of Antiepileptic Drugs: A perspective on Bioequivalence, Bioavailability, and formulation switches using Monte Carlo simulations [Text] / V. Karalis, P. Macharas, M. Bialer // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 69–77.
 90. Karmer, G. Generika in der epilepsitherapie. Wasist zu beachten? [Text] / G. Karmer, D. Dennig, D. Schmidt [et al.] // Akt Neuerole. – 2005. – Vol. 32, № 5. – P. 275–278.

91. Karst, K.R. Biosimilar Substitution: Battles are Brewing at the State Level [Electronic resource] / K.R. Karst. 2013 // FDA: Law Blog. – URL: http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2013/01/biosimilar-substitution-battles-are-brewing-at-the-state-level.html (accessed 20.10.2016).
92. Kay, J. Biosimilars: a regulatory perspective from America [Text] / J. Kay // *Arthritis Res Ther.* – 2011. – Vol. 13, № 3. – P. 112–117.
93. Kearns, G.L. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children [Text] / G.L. Kearns, S.M. Abdel-Rahman, S.W. Alander [et al.] // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349, № 12. – P. 1157–1167.
94. Kelly, W.N. Potential risks and prevention, Part 4: Reports of significant adverse drug events [Text] / W.N. Kelly // *Am J Health Syst Pharm.* – 2001. – Vol. 58, № 15. – P. 1406–1412.
95. Kesselheim, A. S. Seizure Outcomes Following Use of Generic vs. Brand-Name Antiepileptic Drugs: A systematic review and meta-analysis [Text] / A. S. Kesselheim, M. R. Stedman, E. J. Bubrick [et al.] // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70, № 5. – P. 605–621.
96. Kesselheim, A. S. The backlash against bioequivalence and the interchangeability of brand-name and generic drugs [Text] / A.S. Kesselheim // *CMAJ.* – 2011. – Vol. 183, № 12. – P. 1350–1351.
97. Kramer, G. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss Branches of the ILAE [Text] / G. Kramer, B. Steinhoff, M. Feucht [et al.] // *Epilepsia.* – 2007. – Vol. 48, № 3. – P. 609–611.
98. Kramer, G. Risiken der neuen Aut-idem-Regelung für die Behandlung mit Antiepileptika [Text] / G. Kramer, H. Schneble, P. Wolf; Ad-hoc-Kommission der Deutschen Sektion der Internationalen Liga Gegen Epilepsie // *Akt Neurol.* – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 115–122.
99. Liow, K. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy [Text] / K. Liow, G.L. Barkley, J.R. Pollard [et al.] //

- Neurology. – 2007. – Vol. 68, № 16. – P. 1249–1250.
100. Lunde, I. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients [Text] / I. Lunde, S. Bremer, K. Midtvedt [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2014. – Vol. 70, № 6. – P. 685–693.
 101. Majkowski, J. Brand-name and generic drugs in the treatment of epilepsy: biopharmaceutical, pharmacological, clinical and economic problems [Text] / J. Majkowski, W. Lason, W. Daniel // *Epileptologia.* – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 365–389.
 102. Mann, R. Pharmacovigilance [Text] / R. Mann, E. Andrews. – 2nd ed. – Chichester: John Wiley & Sons, 2007. – 702 p.
 103. Marfo, K. Tacrolimus pharmacokinetics and pharmacogenomics differences between adults and pediatric solid organ transplant recipients [Text] / K. Marfo, J. Altshuler, A. Lu // *Pharmaceutics.* – 2010. – Vol. 2, №3. – P. 291–299.
 104. Matsui, S. Genomic Biomarkers for Personalized Medicine: Development and Validation in Clinical Studies [Electronic resource]. – 2013. – Vol. 2013. – Art. ID 865980. / S. Matsui // *Computational and Mathematical Methods in Medicine.* – URL: <http://www.hindawi.com/journals/cmmm/2013/865980/> (accessed 21.01.2015).
 105. Mattaliano, R.J. A PhRMA Member View on Biosimilars: Analytical and Quality Considerations [Electronic resource] / R.J. Mattaliano // Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/Final/Download/DownloadId-5269EEA4335F5B267F8BF5B531A3D498/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf> (accessed 20.07.2016).
 106. McCamish, M. FDA ACPS-CP Update on Biosimilars [Electronic resource] / M. McCamish // Food and Drug Administration. – URL:

- <http://www.fda.gov/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/FinalDownload/DownloadId-5269EEA4335F5B267F8BF5B531A3D498/90A3D233-A7F1-4C67-A0F7-3C539C102417/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AdvisoryCommitteeforPharmaceuticalScienceandClinicalPharmacology/UCM315764.pdf> (accessed 20.07.2016).
107. McDevitt-Potter, L.M. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion [Text] / L.M. McDevitt-Potter, B. Sadaka, E.M. Tichy [et al.] // *Transplantation*. – 2011. – Vol. 92, № 6. – P. 653–657.
 108. Meir, B. Generic products of Antiepileptic Drugs (AEDs): Is it an issue? [Text] / B. Meir // *Epilepsia*. – 2007. – Vol. 48, № 10. – P. 1825–1832.
 109. Midha, K.K. Bioequivalence; its history, practice, and future [Text] / K.K. Midha, G. McKay // *AAPSJ*. – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 664–670.
 110. Molnar, A.O. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis [Text] / A.O. Molnar, D. Fergusson, A.K. Tsampalieros [et al.] // *BMJ*. – 2015. – 350. –h3163.
 111. Momper, J.D. The impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function [Text] / J.D. Momper, T.A. Ridenour, K.S. Schonder [et al.] // *Am L Transplant*. – 2011. – Vol. 11, № 9. – P. 1861–1867.
 112. Mueller, E.A. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation [Text] / E.A. Mueller, J.M. Kovarik , J.B. van Bree [et al.] // *Pharm. Res*. – 1994. – Vol. 11, № 1. – P. 151–155.
 113. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability (Annex 7) [Electronic resource] // World Health Organization. WHO Technical Report Series. – 2006. – № 937. – URL:
http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937__a

- nnex7_eng.pdf (accessed 06.02.2015).
114. Naranjo, C.A. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [Text] / C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 1981. – Vol. 30, № 2. – P. 239–245.
 115. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference [Text] / P. Wallemacq, V.W. Armstrong, M. Brunet [et al.] // Ther Drug Monit. – 2009. – Vol. 31, №2. – 139–152.
 116. Pollard, S. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A. Berlin, Germany, November 19, 2001 [Text] / S. Pollard, B. Nashan, A. Johnston [et al.] // Clin Therapy. – 2003. – Vol. 25, №6. – P. 1654–1669.
 117. Position on the Substitution of Different Formulations of Antiepileptic Drugs for the Treatment of Epilepsy [Electronic resource]. – 2007 // American Epilepsy Society. – URL: https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/AboutAES/PositionStatements/position%20statement%20on%20substitution%20of%20generic%20formulations.pdf (accessed 18.10.2016)
 118. Purohit, V.S. Biopharmaceutic Planning in Pediatric Drug Development [Text] / V.S. Purohit // The AAPS Journal. – 2012. – Vol. 14, № 3 P. 519–522.
 119. Purple Book: List of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations// Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedan dapproved/approvalapplications/therapeuticbiologicapplications/biosimilars/ucm411418.htm> (accessed 12.09.2016).
 120. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. Guidance for Industry [Electronic resource] // Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformatio>

- n/Guidances/UCM291134.pdf (accessed 19.12.2016).
121. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party [Electronic resource]. – 2015. – EMA/618604/2008 Rev 5. // European Medicines Agency. – URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf (accessed 14.09.16)
 122. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party [Electronic resource]. – 2013 // European Medicines Agency. – URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf (accessed 02.09.16)
 123. Rane, A. Drug Disposition and Action in Infants and Children [Text] / A.Rane; eds. S.J Yaffe; J.V. Aranda. – Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice – 2nd ed. – Philadelphia: WB Saunders, 1992. – P. 10–21.
 124. Reflection Paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products [Electronic resource] // European Medicines Agency . – URL: <http://www.ema.europa.eu/docs/> (accessed 12.07.2016).
 125. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive No. 2001/20/EC, Directive No. 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004 [Electronic resource] // WIPO. – URL: http://www.wipo.int/wipolex/en/text.jsp?file_id=180312 (accessed 27.06.2015).
 126. Report of an Independent Review of Access to the Yellow Card Scheme [Text]. – London: TSO, 2004. – 130 p.
 127. Response to: US Food and Drug Administration Docket No. FDA - 2010-N-0477 Approval Pathway for Biosimilar and Interchangeable Biological Products. Section C. Patient Safety and pharmacovigilance [Electronic resource]. – 2010 // International Society for Pharmacoepidemiology. – URL:

- <https://www.pharmacoepi.org/pub/1c29f1fb-2354-d714-51d6-1d1798814e53>
(accessed 13.08.2016).
128. Roger, S.D. Biosimilars: How similar or dissimilar are they? [Text] / S.D. Roger // *Nephrology*. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 341–346.
 129. Rosenbaum, D.H. Comparative bioavailability of a generic phenytoin and Dilantin [Text] / D.H. Rosenbaum, A.J. Rowan, L. Tuchman, J.A. French // *Epilepsia*. - 1994. - Vol. 35, № 3. - P. 656-660.
 130. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry [Electronic resource] // Food and Drug Administration. – URL:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (accessed 19.12.2016).
 131. Sec. 355. New Drugs, (j) Abbreviated new drug applications [Electronic resource] // U.S. Government Printing Office. – URL:
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec355.htm> (accessed 19.12.2016).
 132. Shapiro, M. Quality Considerations for Biosimilars [Electronic resource] / M. Shapiro // Food and Drug Administration. – URL:
<http://www.fda.gov/UCM315764.pdf> (accessed 20.07.2016).
 133. Shargel L. Drug product performance and interchangeability of multisource drug substances and drug products [Electronic resource] / L. Shargel // *Applied Biopharmaceutics*. - URL: <http://www.appliedbiopharmaceutics.com/wp-content/uploads/2010/11/Shargel-Drug-Product-Performance-Oct-10-v2.pdf>
(accessed 10.07.2016).
 134. Simoens, S. Market Access of biosimilars: not only a cost issue [Text] / S. Simoens, G. Verbeken, I. Huys // *Oncologie*. - 2011. - Vol. 13, № 5. - P. 218-221.
 135. Steinhoff, B.J. Substitution of anticonvulsant drugs [Text] / B.J. Steinhoff, U. Runge, O.W. Witte [et al.] // *Ther and Clin Risk Manag*. - 2009. - Vol. 5. - P. 449 -457.

136. Strom, B.L. Pharmacoeconomics [Text] /B.L. Strom. - Fourth Ed. - Chichester: John Wiley & Sons, 2005. – 889 p.
137. Switching between phenytoin generics in patients with epilepsy may lead to increased risk of breakthrough seizure: chart analysis and practice recommendations [Text] / J.W. Shin, K. Chu, K.H. Jung [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2014. - Vol. 52, № 12. – P. 1017–1022.
138. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels [Electronic resource] // Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (accessed 28.10.2015).
139. Talbot, J. Stephens' Detection of New Adverse Drug Reactions [Text] / J. Talbot, P. Waller. – 5th ed. – Chichester: John Wiley & Sons, 2004. – 762 p.
140. The authorization of non-biological complex drugs (NBCDs) follow-on versions: specific regulatory and interchangeability rules ahead? [Text] / B. Fluhmann, J. Vlioger, A. Vulto [et al.] // Genwerics and Biosimilars Initiative Journal. – 2013. – Vol. 2, № 4. – P. 204–207.
141. The Patient Protection and Affordable Care Act 2010. Pub. L. 111–148. 124 Stat. 119. 23 Mar. 2010 [Electronic resource] // U.S. Government Publishing Office. - URL: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ148/pdf/PLAW-111publ148.pdf> (accessed 07.06.2016).
142. Tothfalusi, L. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products [Text] / L. Tothfalusi, L. Endrenyi, S.C. Chow // Eur J Health Econ. - 2014. – Vol. 15, Suppl 1. – P. 5–11.
143. Updated Questions and Answers for Healthcare Professionals and the Public: Use an Approved Pancreatic Enzyme Product (PEP) [Electronic resource]. - 2012 // Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204745.htm> (accessed 11.06.2016.)
144. Utbytbara läkemedel [Electronic resource] // Läkemedelsverket. – URL:

- http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/utbytbarhet/gk_utbytbara%20grupper_121130.pdf
(accessed 29.08.2015).
145. VigiFlow [Electronic resource] // The Uppsala monitoring center. – URL: <https://adr.who-umc.org/container.asp?sSessionId=25959E0E24944A19A42B435D5F9F56D&sPage=> (accessed 17.09.16).
 146. Wang, Y. CYP3A4 genetic polymorphisms predict cyclosporine-related clinical events in Chinese renal transplant recipients [Text] / Y. Wang, M. Zhang, F. Lu [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2012. – Vol. 125, № 23. – P. 4233–4238.
 147. Wasan, K.M. Role of plasma lipoproteins in modifying the toxic effects of water insoluble drugs: studies with cyclosporine [Text] / K.M. Wasan, M. Ramaswamy, M. Kwong, K.D. Boulanger // AAPS PharmSci. – 2002. – Vol. 4, № 4. – P. 95–101.
 148. Weber, W.W. Pharmacogenetics [Text] / W.W. Weber. – Oxford: Oxford University Press, 1997. – 448 p.
 149. What you need to know about biosimilar Medicinal Products. Consensus Information Paper [Electronic resource]. – 2013 // Medicines for Europe. – URL: http://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf (accessed 18.09.2016).
 150. Wilner, A.N. Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem [Text] / A.N. Wilner // Epilepsy Behav. – 2002. – Vol. 3, № 6. – P. 522–525.
 151. Wilner, A.N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey [Text] / A.N. Wilner // Epilepsy Behav. – 2004. – Vol. 5, № 6. – P. 995–998.
 152. Wittich, C. M. Ten Common Questions (and Their Answers) About Off-label Drug Use [Text] / C.M. Wittich, C.M. Burkle, W.L. Lanier // Mayo Clin Proc. – 2012. – Vol. 87, № 10. – P. 982–990.

Приложение 1. Алгоритм Наранжо для оценки степени достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат – нежелательная реакция»

	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НР?	+1	0	0
2.	НР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0

7.	Была ли НР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Категории СД ПСС «ЛП-НР» по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

«Определенная»..... 9 и более баллов;

«Вероятная» 5-8 баллов;

«Возможная» 1-4 балла;

«Сомнительная» 0 и менее баллов.