

И.А. Зупанец, д.м.н., профессор, Н.П. Безуглая, к.м.н., Т.С. Сахарова, д.фарм.н., Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

# Препараты бетагистина: бренд или дженерики?

**Проблема различной клинической эффективности генерических и оригинальных препаратов остается одной из основных как для врачей, так и для пациентов. Уже давно не только врачи, но и потребители лекарств обратили внимание, что одно и то же химическое вещество, произведенное в виде лекарства различными фармацевтическими компаниями, может проявлять себя по-разному.**

Данная тенденция наблюдается не только в повседневной медицинской практике, но и прослеживается при проведении клинических исследований различного дизайна. Так, например, в Journal of the American Medical Association (2009) были опубликованы данные, в которых проанализированы результаты 47 исследований, проведенных с января 1984 г. по август 2008 года (из них 81% были рандомизированные контролируемые, сравнивали определенные препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний с их генерическими версиями). Полученные результаты свидетельствуют, что лишь для небольшой части генерических версий блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, антитромботических препаратов, статинов, блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов, антиаритмических препаратов и варфарина отмечена 100% клиническая эквивалентность оригинальным препаратам [7, 14]. Кроме того, клиническая эквивалентность между оригинальными и генерическими препаратами составляла 91% для мочегонных средств и 71% для блокаторов кальциевых каналов. В то же время есть наглядные примеры клинической неэквивалентности препаратов.

В рандомизированном исследовании [3, 14] изучена клиническая эффективность по достижению целевого уровня АД у больных артериальной гипертензией пяти препаратов эналаприла (Ренитека, Энапа, Эднита, Инворила и Энама). Указанные дженерики были фармакокинетически эквивалентны оригинальному препарату Ренитек производства MSD. Для достижения целевого уровня АД средняя доза Ренитека для одного больного составила 12 мг/сут, Энапа – 15 мг/сут, Эднита – 15,6 мг/сут, Инворила – 20,6 мг/сут, Энама – 36,6 мг/сут. На основании полученных результатов был сделан вывод о неодинаковой терапевтической эффективности воспроизведенных препаратов эналаприла.

Таких примеров «за» и «против» много. К сожалению, на сегодняшний день нет однозначного мнения о том, какой препарат (оригинальный или дженерик) следует предпочесть для каждой клинической ситуации. Также нет информации в отношении того, как среди многообразия генерических препаратов выбрать «правильный». Проблема заключается в том, что не накоплено достаточного количества информации в доказательство эквивалентности (фармакокинетической, терапевтической) генерических препаратов оригинальному.

В некоторых случаях терапевтическая неэквивалентность не является критичной и желаемый эффект может быть достигнут с помощью коррекции

дозы. Другой подход требуется, если речь идет о жизни пациента или состоянии, требующем неотложного вмешательства. Не вызывает сомнения, что для лечения отдельных заболеваний предпочтительнее использование оригинальных препаратов или дженериков с доказанной эквивалентностью. Так, особое значение эквивалентность дженериков имеет в группе противомикробных препаратов, так как низкая противомикробная активность может приводить к снижению клинической эффективности лечения, что особенно важно при лечении тяжелых больных, и быстрому развитию резистентности микроорганизмов. То же самое касается цитостатиков, инсулинов, психотропных препаратов и др. [3].

**К особым состояниям, требующим гарантированного результативного воздействия, относится вертиго (головокружение). Оно может привести к значительному ухудшению качества жизни больного, лишая его возможности вести привычный образ жизни и качественно выполнять профессиональные обязанности, нередко делая его зависимым от посторонней помощи в обиходе, вызвать стойкую утрату трудоспособности либо стать причиной инвалидности.**

С жалобой на головокружение обращаются к врачу от 5 до 30% пациентов различных возрастных групп, при этом не менее 80 разных заболеваний могут включать вертиго как симптом [24]. Контроль за состоянием больного, страдающего вертиго, остается сложным вопросом медицинской практики. Несмотря на то что для лечения головокружения используются различные подходы (лекарственные препараты нескольких фармакологических групп, мануальная терапия, физиотерапия, массаж и др.), обзор результатов клинических исследований свидетельствует о высокой и доказанной эффективности специфических вертиголитиков, представленных практически единственным препаратом – бетагистином.

Бетагистин был синтезирован в 1941 г. Walter. Оригинальный продукт бетагистина под торговым названием Бетасерк® был впервые зарегистрирован в Европе в 1970 г. как препарат для лечения болезни Меньера. В основу были положены результаты клинических наблюдений эффективности гистамина, согласно которым его внутривенное введение устраняло головокружение при болезни Меньера [2, 13, 15, 17, 19].

Бетагистина дигидрохлорид по своим фармакологическим и структурным свойствам является аналогом гистамина и оказывает сходное с гистамином фармакологическое действие на три

уровня: кохлеарный кровоток, центральный и периферический вестибулярный аппарат.

Эффективность препарата Бетасерк® при различных заболеваниях и патологических состояниях, сопровождающихся головокружением, показана в ходе многих рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины [22, 23].

На сегодняшний день на рынке Украины бетагистин представлен оригинальным препаратом Бетасерк® (Solvay Pharmaceuticals, теперь Abbott Products GmbH в Украине) и его генерическими аналогами (всего 17 наименований). Казалось бы, такое многообразие лекарственных препаратов может решить проблему выбора и удовлетворить потребителя по многим критериям: цене, наличию в аптеке, степени доверия к определенному производителю и т.д. Однако в этом случае должны работать общие правила фармакотерапевтической замены, которые основаны на принципах доказательства биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности).

Возвращаясь к вертиголитикам на основе бетагистина, надо подчеркнуть, что все представленные данные об изучении механизма действия бетагистина, разносторонние доклинические и многочисленные клинические исследования (многоцентровые, плацебо контролируемые, в сравнении с различными препаратами) проведены именно с оригинальным препаратом Бетасерк®.

Почему применение оригинального бетагистина (препарата Бетасерк®) может быть более предпочтительным, чем его дженериков?

1. Производство брендов осуществляется на сертифицированных предприятиях, отвечающих всем требованиям GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащей производственной практики). GMP – это требования ВОЗ к производству лекарственных препаратов, регламентирующие жесткие стандарты по производственным помещениям, оборудованию, сырью, персоналу, методам контроля и многим другим моментам, что в конечном итоге гарантирует качество продукции.
2. Сравнение эффективности препарата Бетасерк® и его дженериков при лечении головокружения различной этиологии показало, что более эффективным для купирования вертиго является Бетасерк® [7-9] (ни одного источника, утверждающего обратное, мы не обнаружили). Исследования по изучению



И.А. Зупанец

качества жизни больных с головокружением, получающих Бетасерк® и его дженерики, продемонстрировали достоверное улучшение состояния больных по пяти показателям (передвижению в пространстве, способности к самообслуживанию, повседневной активности, ощущению боли и дискомфорта, тревоги и депрессии) в группе пациентов, получающих Бетасерк®. Проведенные исследования показали также, что переносимость оригинального препарата была лучше, чем у дженериков. Это согласуется с данными литературы о том, что дженерики могут вызывать большее количество побочных эффектов, требующих дополнительных назначений и проведения диагностических процедур и отражающихся в конечном счете на затратах [3, 8], то есть, более дорогой с точки зрения стоимости упаковки оригинальный препарат оказывается в итоге более экономически выгодным, чем дженерик.

3. Применение препарата Бетасерк® может повышать эффективность терапии за счет эмоциональной составляющей бренда (вера пациента в дорогостоящий, произведенный солидной известной фирмой, более изученный, разрекламированный препарат).
4. Фирма-создатель/производитель отслеживает судьбу своего препарата (контроль за побочными реакциями в течение многих лет) и имеет возможность внести изменения в инструкцию к применению. С момента регистрации препарата Бетасерк® и до сегодняшнего дня постоянно проводят разносторонние доклинические исследования, результаты которых затем находят отражение в клинике [1, 2, 4-6, 10-12]. Полученной информацией пользуются производители дженериков при предоставлении информации о своем продукте, используя ссылки, относящиеся к оригинальному препарату. В то же время лишь немногие из них отслеживают нежелательные эффекты своего продукта, а ответственность за побочные реакции автоматически возлагается и на оригинальный препарат.
5. Учитывая, что создание и изучение свойств дженерика являются существенно менее затратными по сравнению с оригинальным препаратом, первый всегда дешевле. Поскольку стоимость субстанции (активного вещества) приблизительно составляет 50% себестоимости производства дженерика, в целях снижения

затрат ведутся поиски недорогих субстанций. Часто их качество оказывается невысоким; причиной этого может быть изменение методов синтеза (наличие токсичных примесей, продуктов деградации, полиморфизм субстанции, степень ионизации и т. д.). Одним из негативных факторов является то, что недорогие субстанции часто производятся в странах, мало доступных для контроля (Китае, Индии, Вьетнаме). Производство и контроль качества генериков зависят также от вспомогательных веществ (наполнителей). Требования к ним должны быть такими же, как и к активной субстанции.

Основываясь на понимании проблемы адекватного лечения вертиго, а также учитывая все вышеприведенное, закономерным будет принятие решения о выборе препарата с наибольшей степенью доказательности.

Всегда ли может быть оправдана генерическая замена? По данным литературы, приблизительно в 11% случаев врачи, курирующие пациентов с хроническими заболеваниями, однозначно считали, что именно «переключение» с одного препарата на другой (с оригинального на генерик, с одного генерика на другой) являлось основной причиной возникновения побочных эффектов. Проблемы, возникающие вследствие замены, особенно увеличение частоты обострений или побочных эффектов, могут повысить социальные затраты посредством увеличения количества дней нетрудоспособности, оплаты листов нетрудоспособности и/или других страховых пособий по болезни. Важно понимать, что применение дешевых (в сравнении с оригинальным препаратом) генериков не всегда дает экономическую выгоду, так как эти лекарственные препараты могут не достигать терапевтической эффективности, свойственной брендам, что ведет к удорожанию лечебного процесса.

При проведении генерической замены и врач, и пациент должны быть уверены в том, что по эффективности и переносимости генерик не уступает оригинальному препарату, т. е. они должны быть биоэквивалентны [16, 18, 20, 21]. На сегодняшний день в доступной научной, научно-популярной, справочной литературе мы нашли единичные упоминания об исследовании биоэквивалентности генерических препаратов, присутствующих на рынке Украины, однако сами материалы (научные статьи, презентации, информационные материалы и др.) не доведены до сведения широкой аудитории медицинских и фармацевтических работников. Каким же образом врач, провизор или пациент могут получить необходимую информацию и принять правильное решение в отношении генерической замены? Вопрос остается открытым...

#### Литература

1. Абдулкеримов Х.Т., Марков И.С., Усачев В.И. Эффективность Бетасерка при вестибулярных нарушениях // Журн. неврол. и психиат. — 2002. — №6. — С. 50-52.
2. Бабиак В.И., Ланцов А.А., Базаров В.Г. Клиническая вестибулология: Руководство для врачей. — СПб.: Гиппократ, 1996. — 336 с.
3. Белоусов Ю. Генерики — мифы и реалии // Ремедиум. — 2003. — №7-8. — С. 4-9.
4. Бойко А.Н., Деревянко С.Н., Лучихин Л.А., Сланова А.В., Гусев Е.И. Бетасерк в симптоматическом лечении рассеянного склероза // Журн. неврол. и психиат. — 2002. — №1. — С. 42-45.
5. Брэйду Р.А., Кьют Д.Г., Мхапанка Дж.Б., Нэрурка Н.К., Пэйтил С.Ф. Контроль симптомов острого

вертиго с помощью бетагистина. РМЖ. — Т. 16, Белевой синдром. — 2008. — С. 45-51.

6. Виленский В.С. Осложнения инсульта: профилактика и лечение. СПб.: Фолиант, 2000. — 128 с.
7. Воробьев П.А., Морозова С.В. Клинико-экономический анализ применения различных препаратов бетагистина у пациентов с головокружением // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. — 2009. — С. 14-18.
8. Воробьев П.А., Яхно Н.Н., Морозова С.В., Бойко А.Н. Клинико-экономический анализ применения Бетасерка при вертиго в сравнении с циннаризином // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2004. — №9. — С. 24-26.
9. Голубев В.Л. Головокружение // Лечение нервных болезней. — 2003. — №2. — С. 3-9.
10. Горбачева Ф.Е., Натяжкина Г.М., Чучин М.Ю. Головокружение // Головокружение. — Consilium medicum. — 2001. — Прил., С. 63-66.
11. Гусев Е.И., Гехт А.Б., Боголепова А.Н., Доржиева Н.Н., Шмиргл Г., Хаас А. Результаты трехлетнего катamnестического наблюдения за

большими ишемическим инсультом (по материалам Банка данных по инсульту) // Неврологический журнал, 2002. — №1. — С. 12-16.

12. Гусев Е.И., Никонов А.А., Скворцова В.И. и др. Лечение головокружений препаратом Бетасерк у больных с сосудистыми и травматическими поражениями головного мозга // Журн. неврол. и психиатр. — 1998. — №11. — С. 8-13.
13. Исайкин А.И., Яхно Н.Н. Вертебрально-базиллярная недостаточность // РМЖ. — 2002. — Т. 9, №25. — С. 23-26.
14. Коковин Л. Ключи к успеху бренда // Ремедиум. — 2004. — №11(93), ноябрь. — С. 6-8.
15. Лавров А.Ю. Применение Бетасерка в неврологической практике // Неврологический журнал. — 2002. — Т. 6, №2. — С. 17-23.
16. Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності (Настанова 42-7.1:2005). — К.: Міністерство охорони здоров'я України, 2005.
17. Biswas A. Drug Therapy in Vestibular Dysfunction In: An Introduction to Neurology. — 1998. — №111. — P. 36-49.
18. European Federation of Pharmaceutical Industries Associations/EFPIA, [www.efpia.org/](http://www.efpia.org/).
19. Kirtane M.V. Role of adaptation exercises in clinical practice. Ind. J. Otolaryngol. HNS. — 1999. — Vol. 51, №2. — P. 27-36.
20. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for drug regulatory authorities (1999) Regulatory Support Series, No. 5; WHO/DMP/RGS/98.5: 213 p.
21. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (2001) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, London, 26 July 2001 CPMP/EWP/1401/98: 18.
22. Oosterveld W.J. et al. Betahistine versus placebo in paroxysmal vertigo: a double-blind trial. J Drug Ther Res. — 1989. — Vol. 14, №4. — P. 122-126.
23. Venkataraman S. Role of Betahistine in increasing cochlear and cerebral blood flow in vertigo patients. Neurosciences Today. — 1998. — Vol. 11, №1-2. — P. 56-58.
24. Oosterveld W.J. Vertigo — Current concepts in management. — 1985. — №30. — P. 275-283.

**Головокружение?  
Шум, звон в ушах?  
Снижение слуха?**

**Бетасерк®**

**ДОВЕРИЕ, заслуженное качеством.  
КАЧЕСТВО, проверенное временем!**

Представительство "Abbott Products GmbH" в Украине.  
04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 63.  
Тел.: +38 (044) 224-5300, 224-5302, 224-5303.

**Abbott**  
A Promise for Life

PC, № UA04880101; № UA04880102; № UA04880103 от 01.10.2008.