

Н.В. Бездетко, д.м.н., профессор, Национальний фармацевтичний університет, г. Харків

# Оригинальные и генерические препараты в кардиологии: вопросы остаются

**Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности практически во всех развитых странах. В Украине в 2012 г. их доля составила 65,8% [1]. Создание лекарственных препаратов (ЛП), способных реально уменьшить вероятность смерти от ССЗ, – огромное достижение современной медицины и фармации. Абсолютное большинство современных ЛП, доказавших свою способность влиять на общую и сердечно-сосудистую смертность, представлено на фармацевтическом рынке Украины как оригинальными препаратами (ОП), так и их копиями – генериками (ГП). Так, в Государственном формуляре Украины генериков эналаприла и симvastатина – более 40 ЛП. Но всегда ли можно рассматривать препараты с одинаковым действующим веществом как терапевтически эквивалентные? Чтобы помочь врачу осуществить адекватную замену препарата в США FDA разработана специальная «Оранжевая книга», в которой всем ГП, доказавшим свою терапевтическую эквивалентность ОП, присваивается код А, а препаратам, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными, – код В [2]. В Украине подобный нормативный документ пока отсутствует, что существенно усложняет проблему адекватной замены ОП на ГП. Конечно, терапевтическая эквивалентность является научным исследованием, а генерическая замена – социальным и экономическим фактором, направленным на снижение расходов на лекарственную терапию. Но не следует упускать из виду тот факт, что лечение ГП, существенно уступающими в эффективности или переносимости ОП, может не только не привести к экономии, но и увеличить затраты на терапию в связи с необходимостью увеличения дозировок и/или коррекции побочного действия [4].**



Н.В. Бездетко

Напомним, что оригинальный (инновационный) препарат – это ЛП, который создан на основе новой, впервые синтезированной или полученной из природного сырья субстанции, прошел полный курс доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности и защищен патентом на определенный срок. Генерик – непатентованный ЛП, являющийся воспроизведением ОП, на действующее вещество которого истек срок патентной защиты. Согласно существующим требованиям проведения доклинических и клинических исследований для выведения ГП на рынок не требуется. Необходимым условием для признания тождественности ГП оригиналу является доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность этих препаратов [3, 6, 8].

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что ОП и ГП содержат одно и то же действующее вещество (ДВ) в одинаковом количестве [16]. Вспомогательные компоненты (ВК) – наполнители, красители и прочее, и технология производства у ГП и ОП могут быть совершенно различными [15].

Следует обратить внимание на ряд практически важных моментов, которые могут влиять на эффективность препарата. Так, разрешенная международными стандартами разница между ГП в содержании ДВ в 10% (+5%) для лекарств, доза которых подбирается каждому больному индивидуально, весьма вероятно, может иметь клиническое значение.

Большое значение для эквивалентности ЛП имеет явление оптической изомерии. Так, эналаприл существует в виде цис- и транс-изомеров, которые отличаются не только фармакологической активностью, но и особенностями взаимодействия с ВК в процессе производства таблеток [7]. Амлодипин имеет два стереоизомера – R(+) и S(-), при этом фармакологическая активность R(+)-изомера в 1000 раз слабее [8, 9]. У верапамила S(-)-изомер имеет существенно более выраженные, чем у R(+)-изомера, инотропный, хронотропный и дромотропный эффекты [10]. Содержание R(+), S(-)-изомеров у ЛП верапамила разных производителей отличается не только в таблетке, но и в крови после всасывания ДВ [11]. Разные производители получают ДВ в виде смеси с различным соотношением изомеров. Поскольку изомеры не отличаются по химическим и физическим свойствам, традиционными методами фармацевтического анализа, установить их соотношение в разных ЛП невозможно. Для этого необходимы специальные высокочувствительные дорогостоящие методы, которые на практике не применяются, так как при регистрации ГП эквивалентность изомерного состава ДВ не требуется. Однако особенность изомерного состава ДВ неизбежно влияют на фармакологическую активность ЛП, ведь взаимодействие ДВ с мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами и т.п.) определяется именно соответствием пространственной структуры ДВ и мишени. Вклад явления оптической изомерии в терапевтическую неэквивалентность ГП очень значительный [12-14].

Не менее значимо, чем оптическая изомерия, явление полиморфизма кристаллов (способность веществ существовать в разных кристаллических структурах). Классический пример полиморфизма – углерод, который имеет две всем известные полиморфные модификации: алмаз и графит. Явление полиморфизма доказано для 80% фармацевтических субстанций, в том числе для эналаприлата, сартанов (лосартана, телмисартана, ирбесартана), метопролола [18]. Каждая из известных модификаций является стойкой, их количественное соотношение в ЛП определяется особенностями фармацевтического производства ДВ и лекарственной формы (таблеток). Для клинической эффективности и безопасности ЛП не безразличен также

состав и качество ВК, особенно с учетом того факта, что ВК составляют 80-90% массы таблетки. ВК влияют на скорость и степень высвобождения ДВ, соответственно увеличивая или уменьшая его концентрацию в крови, органах и тканях. ВК влияют на время, в течение которого ДВ удерживается в тканях, на стабильность препарата при хранении [15, 16].

Соответствие технологии производства генериков международным стандартам качества подтверждается сертификатом GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика). Обычный контроль качества ЛП проводится путем выборочного исследования образцов продукции. В отличие от этого стандарт GMP характеризуется целостным подходом и оценивает как производство, так и лабораторную проверку продукции [17]. С этого года наличие сертификата GMP стало обязательным для каждого ЛП, ввозимого в Украину [5]. К настоящему моменту уже многие украинские производители ЛП сертифицированы по GMP. В то же время из-за несоответствия стандартам GMP аннулировано около 30% лицензий отечественных производителей лекарств [19]. Доля импортных ЛП, не соответствующих GMP, составила более 17% [19].

Биологическая эквивалентность предусматривает, что фармацевтически эквивалентные ЛП имеют сравнимую биодоступность – скорость и степень всасывания ДВ в системный кровоток. Следует помнить, что биоэквивалентность устанавливается в экспериментальных исследованиях с участием ограниченного количества здоровых добровольцев при однократном приеме ЛП в максимальной терапевтической дозе. При этом по регламенту ВОЗ и ЕС допускается различие в показателях биодоступности ОП и его генерика в пределах +20% (соответственно, разница между отдельными препаратами может достигать 40%) [21]. Так, сравнение кривых концентрационных профилей ОП лосартана и его генерика показало, что ГП демонстрирует стремительно нарастающий пик концентрации, значение которого почти на 40% выше, чем у оригинала, после чего концентрация препарата столь же быстро снижается. Такие отличия в клинике могут проявиться повышением риска гипотонии первой дозы и ортостатических реакций (в целом не свойственных лосартану) и снижением эффективности при замене ОП на ГП.

Доказанная биоэквивалентность с высокой степенью вероятности позволяет предполагать, но не гарантирует терапевтическую эквивалентность – равную клиническую эффективность и безопасность ОП и ГП. Данное положение подтверждает клиническая практика. Так, в исследовании О.Д. Остроумовой и соавт. (2006) оригинальный эналаприл малеат показал достоверно большую клиническую эффективность, чем два его ГП. Особого внимания заслуживает тот факт, что дозы, необходимые для достижения целевого уровня АД, при приеме ОП были в 1,5-3 раза меньше, чем дозы ГП. Поэтому стоимость лечения на месяц оказалась самой низкой для ОП [4]. В исследовании С.Ш. Сулейманова и соавт. (2005) разница между дозами ОП и ГП была 1,2 раза, уровень снижения систолического АД был меньше на 27%, а диастолического – на 79%, чем при приеме ОП [22]. А.Ю. Куликовым и соавт. (2011) показаны достоверные различия влияния ОП и ГП симvastатина на уровень холестерина и триглицеридов. Для некоторых ГП описаны побочные действия, неизвестные для ОП [23].

По-видимому, это связано с различиями в технологии производства и/или состава ВК. Так, при использовании некоторых ГП симvastатина отмечено обострение течения язвенной болезни желудка, четко связанное с

приемом препарата. Это побочное действие не описано при применении ОП. Аналогично при назначении ГП лосартана отмечено возникновение острого гастродуоденита.

Приведенные данные подтверждают предписания FDA (Food and Drug Administration, США): экстраполяция свойств испытанных препаратов в снижении частоты осложнений и смертности на неиспытанные (неисследованные) препараты не допустима.

## Литература

1. Державна служба статистики. Природний рух населення України 2012 [Електронний ресурс]. – Режим доступу к сайту <http://www.ukrstat.gov.ua/>
2. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск п'ятий. – К.: ЦФК ДЦ МОЗ України, 2013. – 1344 с.
3. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations // [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)
4. Действительно ли дешевле лечить больных артериальной гипертензией генерическими препаратами? / О.Д. Остроумова, О.В. Бондарец, Е.Г. Шорикова // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 4.
5. Наказ МОЗ України № 3 від 04.01.2013 Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 щодо Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію).
6. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA. / А.Н. Конюшкова, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова и др. // Ремедиум. – 2011. – № 5. – С. 54-56.
7. Complexation of enalapril maleate with cyclodextrin: NMR spectroscopic study in solution / S.M. Ali, A. Maheshwari, F. Asmat et al. // Qu'um. Nova. – 2006. – Vol. 29. – № 4.
8. Использование оптических изомеров известных сердечно-сосудистых средств – путь к повышению их эффективности и переносимости. / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, О.И. Моисеенко // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/374>
9. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R I enantiomer of amlodipine / X. Zhang, K. Loke, I. Mita et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2002. – Vol. 39. – № 2. – P. 208-214.
10. Influence of N-hexane inhalation on the enantioselective pharmacokinetics and metabolism of verapamil in rats. // F.N. Mateus, J.S. Lipera M.P. Marques // Chirality. – 2010. – Vol. 22. – № 1. – С. 29-34.
11. Изучение фармакокинетики изомеров верапамила после приема внутрь препарата Финоттин добровольцами / Н.В. Терещук, Л.М. Красных, Г.Ф. Василенко и др. // Клиническая фармакология. – 2009. – Т. 18. – № 5. – С. 1-4.
12. Stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients. / M. Ohmori, M. Arakawa, K. Harada et al. // Am. J. Ther. – 2003. – Vol. 10. – № 1. – P. 29-31.
13. Снижение «изомерического балласта» и безопасность лекарств. / Д.В. Байдак, Н.В. Терещук, Д.Н. Цветков и др. // Биомедицина. – 2006. – № 2. – С. 126-128.
14. Шиловський Л., Костін І. Вплив поліморфізму діючих речовин на фармацевтичну розробку лікарських засобів. Державна реєстрація препаратів-двійників в Україні. // Фармацевтичний курс. – 2011. – № 9.
15. Егошина Ю.А., Пещелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 10 – С. 30-33.
16. Dave R.H. Overview of pharmaceutical excipients used in tablets and capsules. // Drug Topics. – 2008. – № 10 [Электронный ресурс]. – Режим доступу к сайту <http://drugtopics.modernmedicine.com>
17. WHO Standards of GMP [Электронный ресурс]. – Режим доступу к сайту [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/gmp/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/)
18. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0.2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. – К.: МОЗ України, 2011. – 261 с.
19. Новости медицины и фармации. – 2013. – № 3 (444).
20. Новости Интерфакс-Украина [Электронный ресурс]. – Режим доступу к сайту <http://interfax.com.ua/>
21. Биоэквивалентность как один из видов клинических испытаний. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств / В.Н. Коваленко, Л.И. Ковтун, А.П. Виктор, И.А. Зупанец; под ред. А.В. Стефанова, В.И. Малышева, Т.К. Ефимцевой. – К.: Авиценна, 2001. – С. 36-48.
22. Фармакоэкономические аспекты эффективности генериков эналаприла в лечении больных с артериальной гипертензией / С.Ш. Сулейманова, Т.Д. Гувва, Слободенко Е.В. и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. – № 4. – С. 21-25
23. Результаты комбинированного фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического исследования ОРКЕСТР: оценка реальной клинической практики использования генерических лекарственных средств (на примере симvastатина) в Российской Федерации. / А.Ю. Куликов, Р.И. Ягулина, И.А. Демидова // Фармакоэкономика. – 2011. – № 2. – С. 26-32.

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по его (их) медицинскому применению. Просим ознакомиться с полной официально утвержденной информацией по медицинскому применению каждого продукта, обсуждаемого в данной публикации, до его назначения пациентам.

CARD-1095298-0000

