

Оригинальный препарат или генерик — как принять правильное решение в реальной практике?

По материалам XVI Национального конгресса кардиологов Украины (23-25 сентября, г. Киев)

Количество генерических препаратов на мировом и украинском рынках увеличивается с каждым годом, и это закономерный процесс, характерный даже для наиболее развитых и экономически стабильных государств. Наличие генерических препаратов — это шанс для пациентов с ограниченными финансовыми возможностями получать необходимое лечение. Но всегда ли это гарантирует достижение ожидаемого результата? Все ли генерические препараты взаимозаменяемы с оригинальными и в каких случаях следует отдавать предпочтение оригинальным лекарственным средствам (ЛС)? Эти вопросы были заданы в ходе научной секции, посвященной вопросам применения оригинальных и генерических препаратов у кардиологических пациентов.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакоэкономики Национального фармацевтического университета МЗ Украины Наталья Владимировна Бездетко дала определение оригинальным и генерическим ЛС, отметив, что



оригинальный (инновационный) препарат регистрируется на основе полной документации относительно его качества, безопасности и эффективности (полного регистрационного досье). Оригинальные, то есть впервые синтезированные ЛС, проходят полный цикл доклинических и клинических исследований, и длительность периода, предшествующего их регистрации, может быть достаточно большой — до 15 лет.

В ходе доклинических исследований на животных изучают фармакодинамику и фармакокинетику препарата, хроническую и специфическую токсичность. При условии успешного прохождения этого этапа безопасность препарата изучается в клинических исследованиях I фазы при применении у здоровых добровольцев. В исследованиях II фазы впервые изучают эффективность и безопасность ЛС у пациентов, и III фаза исследований предполагает изучение эффектов ЛС у различных категорий больных. Только после прохождения этих этапов препарат может быть зарегистрирован для применения при определенных показаниях, и в дальнейшем (IV фаза) осуществляется мониторинг его эффективности и безопасности.

Фактически исследования оригинального препарата никогда не прекращаются, и данные, озвучиваемые исследователями на международных конгрессах и влияющие на рекомендации и клиническую практику, относятся именно к оригинальным средствам.

В качестве примера можно привести оригинальный аторвастатин (Липримар), обладающий обширной доказательной базой в отношении воздействия на сердечно-сосудистый риск и смертность и имеющий в своем арсенале 6 клинических исследований, повлиявших на международные рекомендации по ведению разных категорий кардиологических пациентов. Несмотря на это, на период 2014–2016 гг. для оригинального аторвастатина запланировано проведение 695 исследований, в которых будут изучаться его эффекты у разных категорий пациентов (с сахарным диабетом, нестабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, у женщин с высоким риском развития рака грудной железы и других больных) при применении как в монотерапии, так и в комбинациях с другими средствами.

Генерические препараты — копии оригинальных — имеют такой же качественный и количественный состав действующих веществ и лекарственную форму, как и референтные препараты, а их меньшая стоимость обусловлена тем, что они не проходят тех многоэтапных доклинических и клинических исследований, расходы на которые, собственно, и определяют высокую стоимость оригинальных ЛС. Однако допускается, что содержание действующего вещества в генерическом и референтном препаратах может отличаться в пределах $\pm 7,5\%$. Кроме того, генерики могут содержать разные соли, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества, которые могут изменять его свойства и влиять на эффективность. Наконец, допускается, что генерический препарат может содержать другие вспомогательные компоненты и производиться с помощью иных технологий. Для примера: количество примесей в аморфном генерическом аторвастатине при его распаде в 9 раз превышает таковое в кристаллическом оригинальном препарате (T. Harley and C. Colson, FDA).

Между тем, нельзя недооценивать влияние вспомогательных веществ на свойства препаратов. Вспомогательные вещества — не индифферентные наполнители, они способны вступать в сложные взаимодействия с действующим веществом, изменяя его свойства, а также с окружающей средой ЛС (межтканевой жидкостью, содержащим желудочно-кишечного тракта и т.д.). Таким образом, они влияют на физико-химические свойства ЛС и, как следствие, воздействуют на фармакокинетику и терапевтическую эффективность препарата.

Показано, например, что вспомогательные вещества могут влиять на растворимость и время высвобождения действующего вещества (И.Е. Смехова, 2009), что является значимым моментом, поскольку скорость наступления эффекта препарата должна быть предсказуемой. Вероятно, различия в составе и количестве вспомогательных веществ не могут не влиять и на срок хранения препаратов. Например, для оригинального аторвастатина он составляет 3 года, для генерических — только 2.

Следует также отметить, что до настоящего времени не смогли обеспечить полное соответствие производства препаратов требованиям GMP, которые предполагают целостный подход к соблюдению условий качественных и безопасных технологий, оценку непосредственных параметров производства и лабораторную проверку готовой продукции. В ходе инспектирования предприятий нередко выявляются критические несоответствия требованиям, предусмотренным Лицензионными условиями.

Важным моментом является подтверждение биоэквивалентности генерического и оригинального препаратов.

Биоэквивалентность предполагает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность — скорость и степень всасывания в системный кровоток. Однако далеко не для всех генериков, присутствующих на украинском рынке, доказана биоэквивалентность референтным препаратам. И, кроме того, биоэквивалентность не гарантирует терапевтическую эквивалентность, то есть равную клиническую эффективность и безопасность оригинального и генерического препаратов.

Особенность исследований на биоэквивалентность генериков заключается в том, что они проводятся на небольшом количестве здоровых добровольцев при однократном введении максимальной дозы. В реальной же практике препарат начинают пациентам, имеющим не только непосредственные показания для его применения, но и сопутствующие заболевания, которые могут влиять на терапевтическую эффективность. Поэтому в идеале генерический препарат должен пройти исследование на терапевтическую эквивалентность. В соответствии с требованиями FDA отсутствие у генерика подтвержденной терапевтической эквивалентности означает, что он не может автоматически использоваться для замены оригинального препарата. Сведения о генерических препаратах, получивших разрешение на маркетинг с оценками терапевтической эквивалентности, содержатся в издании «Оранжевая книга» (www.fda.gov/cder/ob). В данное издание, например, включены только 4 генерических аторвастатина с подтвержденной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату, тогда как на украинском рынке сегодня зарегистрированы 58 генериков аторвастатина.

Может ли врач быть уверенным в том, что назначение генерического аторвастатина с неподтвержденной терапевтической эквивалентностью пациенту высокого сердечно-сосудистого риска обеспечит те результаты, которые были получены в клинических рандомизированных исследованиях с использованием оригинального препарата? Стоит ли рисковать, когда речь идет о спасении жизни пациентов с острым коронарным синдромом, которым рекомендовано раннее применение статинов? Можно ли рассчитывать на достижение целевых уровней липидов и замедление прогрессирования атеросклеротического процесса у пациентов, принимающих генерик вместо оригинального аторвастатина? Ответ на эти вопросы не сможет дать ни один специалист, а плата за желание сэкономить на качественных жизненно важных препаратах может оказаться слишком высокой.

«В каких ситуациях применению оригинального препарата следует отдавать предпочтение?» — этот вопрос рассматривался в ходе доклада **руководителя отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Леонида Георгиевича Воронкова.**

Профессор Л.Г. Воронков обратил внимание слушателей на то, что решение о выборе в пользу оригинального препарата или генерика во многом зависит от целей терапии и от того, насколько врач может оценить эффективность генерического препарата хотя бы с помощью суррогатных



маркеров. Например, эффективность генерического антигипертензивного средства можно оценивать по результатам снижения артериального давления (АД), а эффективность бета-адреноблокатора — по уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС), хотя даже это не является гарантией того, что их применение обеспечит такие же результаты в улучшении исходов у пациентов,

которые наблюдались в исследованиях с оригинальным препаратом. Тем не менее ограниченные финансовые возможности пациентов — это наша сегодняшняя реальность, которую мы не можем игнорировать.

Другой вопрос заключается в том, что существует ряд ситуаций, когда мы не вправе отдать предпочтение генерическому препарату, что может быть обусловлено, во-первых, отсутствием суррогатных маркеров для оценки его эффективности и, во-вторых, — тяжестью состояния пациента и необходимостью снижения серьезных рисков (жизнеугрожающих осложнений, госпитализации, смерти).

В качестве примера можно привести антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР), которые рекомендованы для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) для снижения риска госпитализаций и сердечно-сосудистой смерти, в том числе — в раннем постинфарктном периоде. В международных рекомендациях эта группа препаратов представлена спиронолактоном и эплереноном. При этом важно отметить, что эффекты спиронолактона и его влияние на конечные точки изучались в более ранних исследованиях, в которых тактика лечения ХСН значительно отличалась от современной. Эплеренон, напротив, применяли в исследованиях, проводившихся в соответствии с современными стандартами ведения пациентов с ХСН, которые в обязательном порядке получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторы. Более того, эффекты эплеренона изучали у пациентов после инфаркта миокарда с систолической дисфункцией левого желудочка сердца в исследовании EPHESUS, в котором он продемонстрировал поразительное влияние на прогноз таких больных. Риск внезапной сердечной смерти на фоне применения эплеренона в этом исследовании был в целом снижен на 21%, а в течение наиболее опасного периода — в первые 30 дней от развития события — на 37%. Кроме того, в первые 30 дней от рандомизации наблюдалось снижение общей смертности на 31% и сердечно-сосудистой — на 32%.

В исследовании EMPHASIS-HF с участием пациентов с систолической ХСН применение эплеренона приводило к достоверному снижению смертности на 24% и частоты госпитализаций на 42%.

Эплеренон — препарат, эффективность которого мы не можем оценить с помощью каких-либо суррогатных маркеров: ЧСС, уровня АД, боли за грудиной и т.д. При этом речь идет о лечении тяжелых пациентов — с ХСН, инфарктом миокарда. У таких больных решать вопрос о замене препарата следует только с точки зрения терапевтической эквивалентности. Единственным критерием терапевтической эквивалентности эплеренона может служить его влияние на средне- и долгосрочный прогноз пациентов с инфарктом миокарда и долгосрочный — больных с ХСН. В настоящее время на фармацевтическом рынке представлены генерики эплеренона, однако исследования по оценке их влияния на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН или после инфаркта миокарда не проводились.

Ответ очевиден — с целью улучшения прогноза при ХСН и инфаркте миокарда крайне желательно назначать оригинальный эплеренон, поскольку именно при его использовании в рандомизированных клинических исследованиях были получены результаты, ставшие основанием для включения АМР в современные рекомендации по лечению ХСН.

Таким образом, с одной стороны, сегодня практические врачи сталкиваются с необходимостью назначения генериков для обеспечения международных стандартов лечения кардиологических пациентов. С другой — следует тщательно оценивать генерический препарат с точки зрения наличия базы, доказывающей его терапевтическую эквивалентность референтному препарату. Кроме того, существуют категории больных (с острыми состояниями, высоким риском смерти), в отношении которых мы не имеем права рисковать, и единственным правильным решением является назначение оригинального препарата, доказавшего свою эффективность в снижении риска смерти и улучшении прогноза в специально спланированных РКИ.

Подготовила **Наталья Очеретяная**



ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических
исследованиях у более
80 000 пациентов¹⁴



СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП ^{1,2}
более 50%

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

**ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ** ³⁻¹¹
для широкого круга пациентов

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ¹²⁻¹³
опыт, которому можно доверять

Литература: 1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001;61(12):1835-81. 2. Wiezbicki AS. Atorvastatin. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2(5):819-30. 3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58. 4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96. 5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504. 6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711-18. 7. P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 10:549-559. 8. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1772-79. 9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein J, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45. 10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35. 11. Athyros VG, Papageorgiou A, Mercouris B et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18(4):220-28. 12. Newman CB, Palmer G, Silberschatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003;92:670-76. 13. Newman CB, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61-67. 14. CISCRP (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.ciscrp.org>. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf от 12.11.2013

ЛИПРИМАР® (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке.

КОРОТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА.

Показания: Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемий, но имеющим несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с сахарным диабетом 2-го типа без клинически выраженной ИБС, но с факторами риска. Пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний. Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина, холестерин-липопротеидов низкой плотности, аполипопротеина Б (в том числе у детей 10 – 17 лет), триглицеридов, с целью увеличения холестерин-липопротеидов высокой плотности у больных с первичной гиперхолестеринемией, комбинированной гиперлипидемией, увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови и у больных с первичной дисбеталипопротеидемией в случаях, когда диета не обеспечивает должного эффекта. Для снижения уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, когда диета и другие немедикаментозные способы не обеспечивают должного эффекта. **Способ применения и дозы:** Во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестерин-снижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживающая доза должны подбираться индивидуально. Через 2-4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Менять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, повышение уровней сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии, беременность, лактация. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдались миалгия, диарея, тошнота, повышение уровня ферментов печени, назофарингит, артралгия, боль в конечностях, инфекции **мочевыводящих путей**. У детей чаще всего встречались инфекционные заболевания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме Липримара® с циклоспорином, нифедипином, фибратами, эритромицином, азольными антимикотиками, колицином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метаболизируется при помощи цитохрома Р 450 3А4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома СYP 3А4 (эритромицин/кларитромицин, ингибиторы протеаз, дилтиазема гидрохлорид, циметидин, итраконазол, гризеофульвин) может привести к повышению концентрации аторвастатина в плазме крови. Применение его с индукторами цитохрома Р 450 3А4 (рифампилин, эфавиренз) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норетиндрона и этилэстрадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Следует избегать одновременного применения аторвастатина с циклоспорином, ингибиторами протеаз ВИЧ (тиранавир+ритонавир), с ингибитором протеазы вируса гепатита С (тепаравир). С ингибиторами протеаз ВИЧ (лопинавир+ритонавир) применять с осторожностью и в наименьшей дозе. С кларитромицином, итраконазолом, ингибиторами протеаз ВИЧ (саквинавир+ритонавир, дарунавир+ритонавир, фосампренавир, фосампренавир+ритонавир) дозу аторвастатина не превышать 20 мг в сутки. С ингибитором протеазы ВИЧ (нелфинавир) и ингибитором протеаз вируса гепатита С (боцепревир) дозу аторвастатина не превышать 40 мг в сутки. **Особенности применения:** До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. В случае серьезного поражения печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией или желтухой во время лечения препаратом Липримар немедленно прекратить лечение. Применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении уровней креатинфосфокиназы (КФК), диагнозе или подозрении на миопатию, или при наличии фактора риска развития почечной недостаточности из-за рабдомиолиза. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. **Условия отпуска:** По рецепту.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA/2377/01/04 , UA/2377/01/01, UA/2377/01/02, UA/2377/01/03 от 27.06.2014.



За дополнительной информацией обращайтесь в
Представительство “Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн” в Украине,
03680, г. Киев ул. Амосова, 12, 12-13 этаж. Тел. (044) 291-60-50.
WUKLIP0214041



Липримар®

Аторвастатин кальций

Сила. Доказательство. Уверенность