

І.А. Марценковский, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела медико-социальных проблем терапии психических расстройств Украинского научно-исследовательского института социальной и судебной психиатрии и наркологии, г. Киев

Критерии выбора генерического атипичного антипсихотика в психиатрической практике

Состояние психического здоровья населения Украины неуклонно ухудшается, а показатели распространенности расстройств психики и поведения постоянно растут. Так, в 2007 г. заболеваемость расстройствами психики и поведения увеличилась на 4,9%, в 2008 г. – на 2,8%. В 2009 г. под наблюдением психиатров находился 1 171 133 человека, или 2 548 человек на 100 тыс. населения. Кризисные процессы в обществе негативно повлияли на востребованность и доступность психиатрической помощи. В 2009 г. уровень первичной диагностики расстройств психики и поведения снизился на 6,7%. При этом наибольшее снижение показателей заболеваемости наблюдалось в сельскохозяйственных регионах страны: в АР Крым – на 27,3%, Ивано-Франковской области – на 16,6%, Одесской – 16,0%, Запорожской – 15,5%, Херсонской – 12,4%, Николаевской – 12,3%, Черкасской – 10,6%.

Шизофрения – одно из наиболее «дорогостоящих» психических расстройств. Это связано с хроническим течением заболевания, необходимостью длительного поддерживающего лечения, частыми госпитализациями, высоким уровнем инвалидизации, значительными расходами на реабилитацию и ресоциализацию пациентов. В США затраты на шизофрению варьируют от 32,5 до 65 млрд долл. в год, составляя 2,5% всех затрат на здравоохранение.

Согласно отчету рабочей группы Европейской Коллегии по нейропсихофармакологии (ECNP) по вопросам распространенности психических расстройств в Европе в 2008 г. психическими расстройствами страдали 24,1% жителей (73,9 млн человек). На психотические и биполярные расстройства приходится соответственно 3,6% и 3,9%.

В Украине, по данным медицинской статистики, психотические расстройства в структуре диагностированных нарушений психики составляют 26,5%. На этих больных приходится 36,5% обусловленной психическими расстройствами инвалидности.

Количество инвалидов в Украине в течение последних десяти лет непрерывно растет. В 2009 г. этот показатель составил 272 920 или 593,78 чел. на 100 тыс. населения. В структуре инвалидности вследствие психических заболеваний удельный вес больных шизофренией и шизоаффективными расстройствами вырос с 178,65 в 1999 г. до 216,65 на 100 тыс. населения (99 581 пациент) в 2009 г.

Учитывая высокие затраты на диагностику и лечение шизофрении системы здравоохранения и общества в целом, очевидна необходимость их оптимизации за счет снижения как стоимости терапии, так и частоты обострений. Выполнению этой задачи способствует применение фармакоэкономически обоснованных терапевтических стратегий, опирающихся на принципы доказательной медицины.

Если уменьшение косвенных затрат связано с эффективностью назначаемой терапии и схем лечения, то прямые затраты в первую очередь зависят от стоимости препаратов. Отказ от полиграфмазии в пользу монотерапии – наиболее эффективный путь сокращения прямых расходов на лечение. Мониторинг безопасности применения лекарственных средств и профилактика побочных эффектов и осложнений также способствуют снижению затрат. Еще один путь – ограничение сферы применения оригинальных препаратов и более широкое использование генерических.

Согласно результатам фармакоэкономических исследований уровень дохода в семьях пациентов, страдающих расстройствами психики, ниже, чем у населения в целом, поскольку значительная часть больных шизофренией либо теряют работу, либо переходят на неполную занятость.

Невысокая цена генерических препаратов позволяет эффективно использовать ресурсы системы здравоохранения. В последние годы применение генериков растет как в развивающихся, так и в экономически развитых странах Европы, а также в США и Канаде. В 1995 г. в США количество назначаемых генерических препаратов составляло 14%, оригинальных – 86%, в 1999 г. – соответственно 20% и 80%.

В Канаде 40% всех рецептов выписывается на генерические препараты, что позволяет ежегодно экономить примерно 700 млн канадских долларов.

Недостатком ряда генерических препаратов является отсутствие у них терапевтической эквивалентности оригинальным. Перевод пациента с оригинального лекарственного средства на его генерик может сопровождаться увеличением дозы последнего для предупреждения обострения расстройства или ее уменьшением для устранения побочных реакций, что может привести к увеличению затрат на лечение в целом.

Этих проблем можно избежать только в случае эквивалентности генерика оригинальному препарата. Таким образом, идеальный генерический препарат должен обладать следующими свойствами:

- иметь низкую цену, что обеспечит снижение прямых затрат;
- максимально соответствовать по эффективности и переносимости оригинальному препарату, обеспечивая снижение непрямых затрат на лечение пациентов, страдающих психическими расстройствами.

По сути аналогичный оригинальному препарат (воспроизведенный, многоисточниковый, генерический) – это лекарственное средство, соответствующее критериям одного и того же количественного и качественного состава в отношении активных субстанций, имеющее одну и ту же лекарственную форму и являющееся биоэквивалентным оригинальному препаратуре, производящееся, как правило, без лицензии компании-разработчика и реализуемое после истечения срока действия патента или других исключительных прав. Однако на практике препараты, содержащие одинаковые активные ингредиенты в тех же фармацевтических формах и дозах (фармацевтически эквивалентные), но производящиеся на различных предприятиях, могут существенно отличаться как по терапевтической эффективности, так и по частоте возникновения побочных реакций. Исходя из этого, говорить о соответствии генерика и препарата-бренда можно лишь при наличии исследованных таких важнейших характеристик, как фармацевтическая и биоэквивалентность.

Два препарата считаются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны/альтернативны, и биодоступность этих препаратов после введения в одной и той же дозе является одинаковой в такой степени, что их эффективность и безопасность практически одинакова. Исследование биоэквивалентности является по существу сравнительным изучением биодоступности, предназначенным для установления эквивалентности между тестируемым препаратом и препаратом сравнения. Биологическую эквивалентность определяют на основании анализа фармакокинетических кривых двух препаратов, полученных после однократного рандомизированного их приема натощак здоровыми добровольцами. Количество исследуемых должно быть не менее 12 человек. Обычно определяют: AUC – площадь под кривой, отражающей изменение концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени (основной показатель для препаратов с постоянным приемом), C_{max} – максимальное значение концентрации

лекарственного вещества в крови и t_{max} – время достижения максимальной концентрации вещества. Препараты считаются биоэквивалентными, если 95% доверительный интервал для геометрического среднего, вычисленного для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений AUC0-t находится в пределах 0,80-1,25 (80-125 %), C_{max} – в пределах 0,75-1,33 (75-133%). Однако в ряде случаев разность концентрации активного вещества в крови, возникающая при переходе от оригинального препарата к генерическому, имеет принципиальное значение и может привести к исчезновению положительного клинического эффекта, к полной неэффективности лечения, повышению риска развития побочных эффектов и, в итоге, – к дестабилизации состояния больного. В такой ситуации даже небольшие изменения этого параметра, вполне укладывающиеся в допустимые пределы теста биоэквивалентности (от -20 до +25%), могут оказаться значимыми для клинической эффективности и/или переносимости.

Вышесказанное имеет особое значение для препаратов, имеющих нелинейный метаболизм, узкое терапевтическое окно или активные метаболиты. К данной группе относятся все антипсихотические, противоэпилептические препараты и антидепрессанты. В этом случае считают целесообразным использование генерических препаратов с отклонением показателей биодоступности в сравнении с оригинальным продуктом не более чем на 3-4%. Использование таких генериков позволяет получать терапевтический эффект, максимально сходный с таким оригинального препарата.

В США Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) публикует издание «ЛС, получившие разрешение на маркетинг с оценками терапевтической эквивалентности» («Оранжевая книга»). В «Оранжевой книге» интересна система буквенных кодов, описывающих терапевтическую эквивалентность. Две основные категории, к которым могут быть отнесены многоисточниковые препараты, обозначают первыми буквами: «A» или «B».

К категории «A» относят препараты, терапевтически эквивалентные другим фармацевтически эквивалентным продуктам.

При помоши кода «B» обозначают препараты, которые FDA в настоящее время считает терапевтически неэквивалентными другим фармацевтически эквивалентным продуктам, то есть действительные или потенциальные проблемы эквивалентности не могут быть разрешены путем адекватного установления биоэквивалентности, часто проблема заключается в определенной лекарственной форме, а не действующем веществе.

Лекарственные средства с кодом «B» не могут использоваться для автоматической замены оригинальных препаратов или генерика с кодом «A».

Согласно клиническому протоколу оказания медицинской помощи пациентам с шизофренией в Украине предпочтение отдается антипсихотикам второго поколения начиная с минимальных доз, предусмотренных в инструкциях, с постепенным увеличением до достижения желаемого терапевтического результата.



І.А. Марценковский

Наиболее часто назначаемым атипичным нейролептиком является рисперидон. Наряду с оригинальным лекарственным средством в Украине зарегистрировано более 10 генерических препаратов рисперидона отечественных и зарубежных производителей. Такое количество генерических препаратов и недостаточность информации об их биоэквивалентности затрудняют выбор препарата врачом или организатором здравоохранения как для каждого конкретного пациента, так и при планировании закупок препарата для нужд лечебного учреждения. Ни в одной стране мира не используется такое количество генерических копий одной молекулы. Видимо, система регистрации генерических продуктов в нашей стране имеет существенные недостатки. Обращает на себя внимание и существенная разница в цене на препараты рисперидона, зарегистрированные в Украине.

Среди препаратов данной группы особое внимание привлекает генерический препарат рисперидона Риссет, выпускаемый крупнейшей в мире компанией по производству генериков Тева. Цена на Риссет является одной из самых доступных среди всех препаратов рисперидона, представленных в розничной и оптовой продаже в Украине, что соответствует одному из требований, предъявляемых к генерику.

Производство, на котором выпускается препарата Риссет, полностью соответствует международным стандартам GMP, что подтверждено сертификатом.

Исследование биоэквивалентности Риссета оригинальному препаратору рисперидона, проведенное в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) с участием 37 здоровых добровольцев, показало, что различие в показателях биодоступности составило всего 1,91%. Это свидетельствует о биоэквивалентности Риссета оригинальному препаратору рисперидона.

Таким образом, при организации закупок лекарственных средств за бюджетные средства следует учитывать рекомендации клинических протоколов и результаты фармакоэкономических исследований. При выборе генерического препарата определяющими являются два основных критерия – доступная цена и максимальное соответствие показателей биоэквивалентности референтному лекарственному средству, что позволяет добиться сходного терапевтического эффекта в случае невозможности терапии оригинальным препаратом по финансовым соображениям.

Благодаря сочетанию доступной цены и высокого терапевтического эффекта, максимально сходного с таким оригинального препарата рисперидона, Риссет можно рассматривать как генерический препарат рисперидона, которому следует отдавать предпочтение при лечении шизофрении.