

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КАК СПОСОБ
ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ИДЕНТИЧНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА
И ПРЕПАРАТА-ДЖЕНЕРИКА**

Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР РФ, Москва

Назначая медикаментозное лечение, практический врач проходит несколько этапов: он должен выбрать группу препаратов, которая оптимальна для данного больного, внутри группы выбрать конкретный препарат, наконец, выбрать лекарственную форму этого препарата. На заключительном этапе этого процесса врач должен остановиться на лекарстве с конкретным названием, при этом нередко ему приходится делать выбор между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком.

Как известно, под оригинальным препаратом понимают лекарство, произведенное фирмой-разработчиком по собственной технологии, прошедшее все фазы клинических испытаний и, как правило, защищенное патентом. По истечении срока патента другие фирмы имеют право воспроизводить это лекарство, и эти копии называются дженериками.

В идеале под дженериком понимают препарат с доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом [1], однако терапевтические свойства дженериков в мире изучаются редко, поскольку существующие правила их регистрации не предусматривают обязательного проведения клинических испытаний. Соответствие дженерика оригинальному препарату доказывают, в первую очередь, на основании фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности или биоэквивалентности.

Биоэквивалентность изучают, проводя сравнительные испытания фармакокинетики разовых доз оригинального препарата и дженерика на здоровых добровольцах. Обязательно использование рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата (C_{max}) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация-время», так называемую AUC (area under curve).

Можно дискутировать о том, насколько биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) гарантирует эквивалентность терапевтическую. Существует ряд конкретных причин, вследствие которых могут наблюдаться определенные различия в клинической эффективности оригинального препарата и препарата-дженерика, даже если они признаны биоэквивалентными [2]. Здесь, однако, необходимо сказать о другом: в том случае, когда препараты

признаны биоэквивалентными, они на самом деле не обязательно абсолютно идентичны и с точки зрения фармакокинетики. Обусловлено это, в первую очередь, тем, что критерии биоэквивалентности весьма условны, они предполагают достаточно широкий диапазон для значений основных показателей (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время», максимальная концентрация, скорость всасывания), в который должны уложиться фармакокинетические параметры тестируемого препарата.

Критерии биоэквивалентности, принятые в России, представлены в табл. 1. Считается, что 90% значений C_{max} и AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80-125% от таких же показателей для оригинального препарата. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата.

В некоторых, в том числе европейских, странах критерии биоэквивалентности еще более мягкие: для всех указанных параметров допустим доверительный интервал 70 — 143%. Понятно, что если средняя относительная биодоступность отвечает принятым критериям, но смещена к минимально допустимому значению, то потери в содержании препарата в крови больных (а соответственно, и в эффективности!) могут составлять около 20 — 30%. Допустим теперь, что в стране, проводящей исследование биоэквивалентности, не зарегистрирован оригинальный препарат (ситуация не слишком частая, но и не исключительная). Тогда исследование будет выполнено относительно уже разрешенного дженерика, который, в свою очередь, на максимально возможную величину может отличаться от оригинального препарата. Простой математический расчет приводит в таком случае к удручающему результату: потери в уровне препарата в организме пациента и, естественно, в эффективности могут составить около 50%! Отклонение средней биодоступности в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого «супергенерика») также может быть связано с серьезными проблемами — в первую очередь, с тяжестью и частотой развития нежелательных побочных реакций, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Все сказанное свидетельствует о том, что знакомство с результатами исследований по биоэквивале-

Таблица 1

Критерии биоэквивалентности для Российской Федерации

Параметр	Доверительный интервал (%)
Площадь под фармакокинетической кривой: $AUC_{\text{тест}} / AUC_{\text{референс}}$	80 – 125
Максимальная концентрация: $C_{\text{max, тест}} / C_{\text{max, референс}}$	70 – 143
Скорость всасывания: $(C_{\text{max}}/AUC)_{\text{тест}} / (C_{\text{max}}/AUC)_{\text{референс}}$	80 – 125

Примечание: тест – тестируемый дженерик, референс – сравниваемый препарат (как правило, оригинальный).

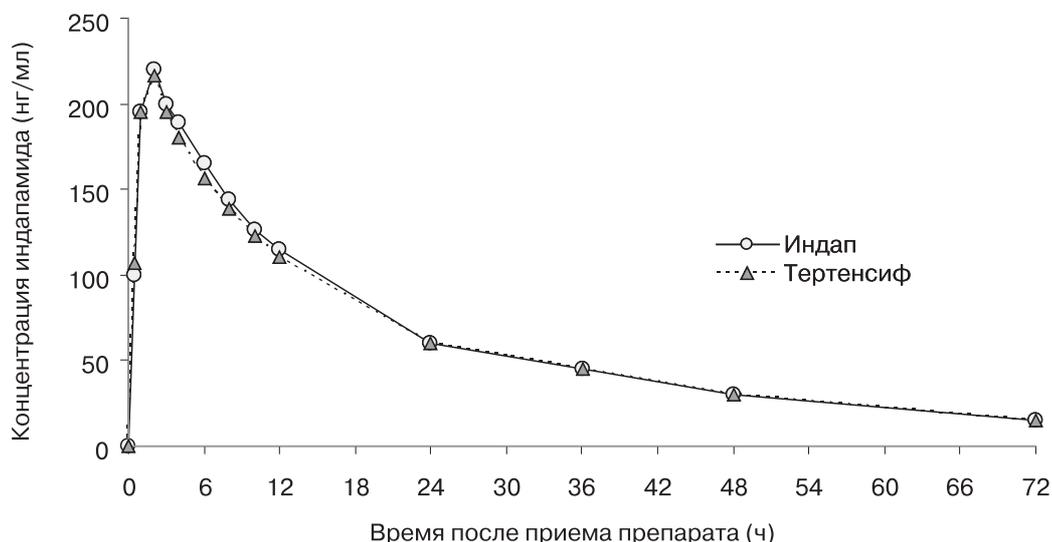


Рис. Концентрация индапамида в крови 24 здоровых добровольцев после однократного приема 5 мг оригинального препарата (тертенсиф) и 5 мг дженерика (индап).

ности является обязательным для клиницистов (конечно, при условии их осведомленности в отношении хотя бы базовых параметров фармакокинетики). Тем не менее, несмотря на то, что данные биоэквивалентности существуют практически для любого препарата-дженерика, они недоступны практически врачам. Существующие справочники по лекарственным препаратам не приводят данных ни по биоэквивалентности конкретных дженериков, ни по их фармацевтическим свойствам. Интересно, однако, что в этих справочниках между разными дженериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимально допустимых дозировках, побочных действиях, противопоказаниях. Источники этих различий нам не известны, однако важно, что они создают абсолютно ложное впечатление о том, что каждый из этих дженериков проходил клинические испытания.

Приведем конкретный пример исследования биоэквивалентности одного из дженериков индапамида. Последний является хорошо изученным, весьма эффективным и безопасным гипотензивным препаратом, поэтому заслуженно пользуется большой популярностью среди врачей. Наличие многочисленных дженериков создает достаточно острую конкуренцию между ними, причем для доказательства того, какой из этих дженериков лучше, далеко не всегда используют методически строгие подходы [3]. Очевидно, что сравнение разных дженериков должно начинаться именно с рассмотрения данных об их биоэквивалентности оригинальному лекарственному препарату. Однако именно этих данных мы не видим ни в одной из публикаций, сравнивающих между собой разные дженерики индапамида.

В представляемом исследовании изучались два препарата индапамида: капсулы по 2,5 мг (Индап –

Таблица 2

Фармакокинетические параметры индапамида при приеме Индапа и Тертенсифа

Параметр	Индап (тест)	Тертенсиф (референс)	Среднее значение биодоступности	Доверительный интервал
AUC_0 (нг·ч/мл)	4422 ± 1293	4254 ± 1068	102 %	99 – 108 %
C_{max} (нг/мл)	238 ± 48	218 ± 40	109 %	104 – 114 %
t_{max} (ч)	1,8 ± 0,6	1,7 ± 0,7	-	-
$t_{1/2}$ (ч)	19,1 ± 8,1	20,4 ± 11,9	-	-

компании PRO. MED CS Praha) и таблетки по 2,5 мг, покрытые оболочкой, Тертенсиф (компания Servier). Последний является оригинальным препаратом индапамида, распространяемым под таким названием в Чешской республике — там, где проводилось это исследование. В России этот же препарат известен под названием Арифон.

Исследование продемонстрировало, что средние фармакокинетические профили обоих препаратов практически полностью совпали, это хорошо видно на приведенном рисунке. Значения фармакокинетических параметров тоже были очень близкими (табл. 2). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что дженерик индапамида —

Индап — биоэквивалентен оригинальному препарату индапамида.

Приведенный пример наглядно иллюстрирует, насколько необходима публикация даже благоприятных результатов. Врач, назначающий тот или иной препарат, должен знать не только сам факт, что препарат разрешен к применению и, значит, чему-то биоэквивалентен, но и каков уровень этой эквивалентности, насколько грамотно и тщательно выполнено исследование.

В заключение отметим, что в условиях существующей системы регистрации лекарственных средств публикация фирмами-производителями дженериков данных по биоэквивалентности представляется нам совершенно необходимой.

Литература

1. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении// Фарматека -2003; 3:103-104.
2. С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, Н.А.Дмитриева, В.Г.Белолипецкая. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач?// Кардиоваскулярная терапия и профилактика- 2004; 4:с.
3. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертензией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.)// Южно-Российский медицинский журнал -2004;4:с.