

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

КАК ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ РАЗОБРАТЬСЯ В МНОГООБРАЗИИ ДЖЕНЕРИКОВ?

Марцевич С. Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д.

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

Современная клиническая фармакология предоставляет врачу колоссальные возможности в отношении лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность целого ряда лекарственных препаратов положительно влиять на исходы этих заболеваний и, в конечном счете, продлевать жизнь больных. Следует помнить, однако, что все эти результаты были получены с использованием так называемых оригинальных препаратов. Под ними понимают «впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических испытаний лекарственные средства» [1]. Единственным недостатком оригинальных препаратов является высокая их стоимость, но именно этот недостаток существенно ограничивает возможность их широкого использования. Для нашей страны с невысокой покупательной способностью населения этот недостаток существенно сдерживает широкое использование вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Существенно облегчает проблему создание препаратов-дженериков. Под последним понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е., его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат [1, 2, 3]. Как ни странно, строгого определения дженерика не существует. Американская FDA (US Food and Drug Administration) под дженериком понимает «лекарственный препарат, сравнимый с оригинальным лекарственным препаратом по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению» [2].

Иногда мы видим несколько иное определение дженерика: под ним понимают препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом [4]. Однако такое определение скорее выдает желаемое за действительное: на практике терапевтическая взаимозаменяемость дженерика и оригинального препарата изучается не очень часто. Для доказательства эквивалентности дженерика оригинальному препарату используют данные фармацевтической эквивалентности (как правило, изучают лишь некоторые ее показате-

ли, в частности обязательно проводят пробы на растворимость *in vitro*), а также данные биоэквивалентности, под которой понимают фармакокинетическую эквивалентность оригинального препарата и препарата-дженерика. Исследования биоэквивалентности проводят на ограниченном контингенте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24, в России — на 18) с помощью 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). 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 [2, 3].

Можно спорить о том, насколько доказательство биоэквивалентности дженерика гарантирует эквивалентность терапевтическую. Существует несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия (табл. 1). Приведем известный пример клинической неэквивалентности оригинального препарата и дженерика: сравнение двух препаратов верапамила, проведенное у пожилых больных с использованием двойного слепого рандомизированного метода, выявило, что максимальная концентрация этого препарата в крови при использовании дженерика была на 77% выше, чем при использовании оригинального препарата. Интересно, что у здоровых добровольцев различий в максимальной концентрации этих же препаратов выявлено не было, препараты были признаны биоэквивалентными. Клиническая неэквивалентность между препаратами нашла отражение и в безопасности лечения: частота побочных действий дженерика у больных была существенно больше, чем частота побочных действий оригинального препарата [5].

Тем не менее, данные о биоэквивалентности дженерика оригинальному препарату являются абсолютно необходимыми. Однако несмотря на то, что эти данные существуют практически для любого джене-

рика (поскольку они являются необходимым условием его регистрации), они в подавляющем количестве случаев недоступны клиницисту. В этом легко убедиться, открыв любой из справочников по лекарственным препаратам, предназначенных для практических врачей. Несмотря на то, что дженерики описываются в этих справочниках под их коммерческими названиями, никаких данных, касающихся изучения данного конкретного дженерика в этих справочниках не приводится.

Как уже отмечалось, сравнительное изучение терапевтической эквивалентности дженерика и оригинального препарата не является обязательным условием регистрации первого. Тем не менее, подобные исследования все же проводятся. Однако знакомство с результатами таких относительно немногочисленных клинических испытаний дженериков нередко приводит в замешательство. Так, например, С.В. Недогода и др., сравнивая эффективность 5 различных дженериков эналаприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, пришли к выводу, что для нормализации АД необходимая доза оригинального препарата (ренитека) составляла 12 мг в сутки, а дженерика энама — в 3 (!) раза больше (36,6 мг в сутки) [6]. Полученный результат представляется мало реальным. Хотя бы потому, что знакомство с данными о биоэквивалентности ренитека и энама (хотя такие данные, как уже отмечалось, не приводятся в официальных справочниках) свидетельствует о почти полной фармакокинетической эквивалентности этих двух препаратов эналаприла. Кроме того, тесты на растворимость этих двух препаратов также оказались практически идентичными. Все эти данные послужили основанием для регистрации энама в США. Допуская, что даже при полной биоэквивалентности оригинального препарата и дженерика между ними могут существовать определенные количественные и качественные различия (см. выше), трудно представить, что эти различия могут достигать трехкратного размера.

Нами также было проведено сравнительное рандомизированное изучение эффективности и переносимости двух названных выше препаратов эналаприла — оригинального Ренитека и дженерика Энама — у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией [7]. Исследование проводилось с соблюдением основных требований GCP (Good Clinical Practice) с использованием строгого протокола (контролируемое, рандомизированное, перекрестное исследование). Это исследование продемонстрировало, что энам вызывал достоверное снижение систолического и диастолического АД у больных мягкой и умеренной АГ, однако доза этого препарата, необходимая для достижения целевых цифр АД, оказалась в 1,5 раза больше (а не в 3 раза, как в упомянутом выше исследовании), чем доза оригинального препарата. Различий в частоте побочных эффектов оригинального

Таблица 1
Основные причины отсутствия полного тождества между биоэквивалентностью и терапевтической эквивалентностью препарата дженерика и оригинального препарата

1. Биоэквивалентность изучают у здоровых добровольцев, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных.
2. Как правило, изучаются только разовые дозы препаратов.
3. Не всегда есть возможность детектировать метаболиты, в том числе фармакологически активные.
4. Определяют только основное активное вещество (наполнители могут влиять на эффективность и безопасность).
5. Не оценивают наличие посторонних примесей.
6. Критерии биоэквивалентности условны.

препарата и дженерика в этом исследовании выявлено не было.

Причины неоднозначных результатов в клинической оценке тех или иных дженериков, по-видимому, кроются не только (и, может быть, не столько) в различиях в эффективности и безопасности между различными препаратами, сколько в несовершенстве тех методов оценки, которые используют те или иные авторы при проведении подобного рода исследований. Можно назвать ряд типичных ошибок, допускаемых авторами таких исследований, которые могут в значительной степени исказить полученный результат и соответственно сделать результаты такого исследования в отношении эффективности того или иного дженерика недостоверными. Ниже приводятся самые типичные виды таких ошибок.

Исследование не является сравнительным [8]. Лишь строго сравнительное рандомизированное исследование способно дать ответ на вопрос об эквивалентности оригинального препарата и дженерика.

Неверно проведенная рандомизация. Сама по себе рандомизация еще не гарантирует получения сопоставимых по исходным показателям групп больных, у которых можно сравнивать действие разных препаратов. В исследованиях особенно в тех, которые проводятся в параллельных группах, данные пациентов, вошедших в каждую группу, должны быть сопоставимы по основным клиническим показателям. Отсутствие данных о сопоставимости групп делает выводы о сравнительной эффективности двух препаратов малоубедительными (как произошло, например, при сравнении двух дженериков индапамида — индапамид производства «Nemofarm» и индап производства «PRO.MED. CS Praha» — с оригинальным препаратом Арифон производства «Servier» [9]).

Неверно проведенный статистический анализ. Нередко авторы используют парный t-критерий Стьюдента для выявления различий в действии двух или

Таблица 2

Основные требования к проведению исследований по терапевтической эквивалентности оригинального препарата и препарата дженерика

1. Исследования должны проводиться на однородной и типичной группе больных.
2. При проведении таких исследований должны соблюдаться принципы GCP (полная доступность данных о всех больных и о результатах применения использованных лекарственных средств).
3. В исследовании должны сравниваться лишь два препарата (оригинальный и дженерик).
4. Должен использоваться рандомизированный перекрестный протокол с обязательным отмывочным периодом перед началом исследования и между двумя курсами терапии.
5. Обязательная проверка качества рандомизации на сопоставимость базовых показателей (пол, возраст, показатели тяжести заболевания) двух подгрупп, различающихся по последовательности назначения препаратов.
6. Относительно короткий период лечения.
7. Использование только стандартных унифицированных методов оценки эффекта.
8. Обязательный контроль за побочными действиями.

нескольких препаратов, что может привести к совершенно неправильным выводам. Это имело место, например, в упоминавшемся выше сравнении нескольких дженериков эналаприла [6]. Как известно, «парный критерий Стьюдента» используется для проверки эффективности одного метода лечения в случае, когда имеются данные о состоянии каждого участника исследования до и после лечения. Когда же требуется сравнить эффективность нескольких методов лечения, испытанных на одних и тех же больных, применяют дисперсионный анализ повторных наблюдений» [10].

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии//Ремедиум 2003; июль-август: 4-9.
2. Senn S. In the blood: proposed new requirements for registering generic drugs//Lancet 1998;352:85-86.
3. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs. Transplantation Proceedings 1999;31 (Suppl. 3A):10-12.
4. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении// Фарматека 2003; 3:103-104.
5. Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly//Pharmacotherapy 1993; 13:359-368.
6. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью//Артериальная гипертензия 2000;1:52-54.
7. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией// Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003; 2: 33-37.
8. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность симвастина у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования)// Кардиология 2003;5:42-47.
9. Поздняков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертонией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999)//Южно-Российский медицинский журнал 2004;4:
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. 1999:294.
11. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. М, 2004.

Подводя итог, назовем те данные, которыми, с нашей точки зрения, должен обладать каждый практический врач, чтобы считать возможным использование того или иного дженерика в повседневной практике.

1. Врач должен иметь возможность четко дифференцировать оригинальный лекарственный препарат от препарата-дженерика (большинство существующих справочников по лекарственным препаратам такой возможности не предоставляют, можно назвать лишь единичные примеры, когда практическому врачу четко дают название оригинального лекарственного препарата и список существующих его дженериков [11]).

2. В описании каждого конкретного дженерика должны присутствовать не только фармакологические свойства конкретной молекулы, т.е. конкретного лекарственного вещества, упомянутого под международным непатентованным названием (как это ни странно, при описании разных дженериков терапевтические свойства и побочные действия одного и того же лекарственного вещества могут различаться), но и свойства данного конкретного дженерика, в частности — данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату.

3. Крайне желательно иметь данные о сравнительной терапевтической эквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика. Безусловно, такие исследования должны проводиться на небольших группах больных по упрощенному, но жестко регламентированному протоколу (примерно также, как это делается при проведении исследований по биоэквивалентности). Основные требования к проведению такого рода исследования изложены в табл. 2.

Поступила 12/01-2005