

## КАЧЕСТВЕННОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО: КАКИМ ОНО ДОЛЖНО БЫТЬ

В.В.Якусевич

Ярославская государственная медицинская академия

### Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть

В.В. Якусевич

Ярославская государственная медицинская академия

Обсуждается актуальная тема качества лекарственных препаратов на современном российском рынке. Растет количество выявляемых лекарств, несоответствующих критериям качества. Большая их часть произведена российскими производителями, число которых также значительно увеличилось в последние годы. По официальным данным, 6-10% лекарственных средств являются фальсифицированными. Снижение качества лекарств связано также с большим количеством (до 80%) воспроизведенных средств (генериков). Среди них значительная часть не проходит должной оценки эквивалентности оригинальному препарату. Притом, что допустимые отклонения (согласно российским регулирующим правилам) в фармакологической эквивалентности достигают 5%, а в фармакокинетической эквивалентности – 25%. Доказательства фармакодинамической (терапевтической) эквивалентности вовсе не требуются. В то же время автор приветствует производство качественных генериков, которые позволяют обеспечить современное и доступное лечение. Качество генерика должно подтверждаться проведением сравнительных рандомизированных исследований с оригинальным препаратом в параллельных группах с «перекрестным» дизайном. Приводятся примеры препаратов с такими доказательствами. Дается перечень требований к сведениям о лекарственном средстве, позволяющих врачу сделать правильное самостоятельное суждение о его качестве.

**Ключевые слова:** биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, воспроизведенный (генерический) препарат, оригинальный препарат, фальсифицированный препарат.

**РФК 2006; 4: 41-46**

### Qualitative drug: what should it look like?

V.V. Yakusevich

Yaroslavl state medical academy

Drug quality in modern market is discussed. There is an increase of a number of drugs that don't meet to the quality requirements. Most of them are produced by Russian manufacturers, which number has also increased recently. According to official data 6-10% of all medicines are counterfeit. Quality reduction is also connected with a huge number (80%) of reproduced drugs (generics). Considerable part among generics doesn't pass required evaluation of equivalence with original product. Approved deviations (according to Russian regulative rules) in pharmacological equivalence may reach 5%, and in pharmacokinetic equivalence -25%. Evidences of pharmacodynamic (therapeutic) equivalence are not required at all. At the same time, author advocates the production of qualitative generics that can provide modern and accessible treatment. Generic quality should be confirmed by randomized studies with cross-over designed comparison with original drug in parallel groups. The examples of the generics with such evidences are demonstrated. The requirements to the data about drugs are given to help the physician to make a right independent estimation of its quality.

**Key words:** bioequivalence, therapeutic equivalence, reproduced (generic) drug, original drug, counterfeit drug

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 41-46**

Создание качественных лекарственных средств относится в России к числу приоритетных медицинских проблем. Отечественные разработки в области фармации при внедрении их в производство настолько отличались от экспериментальных образцов, что воспроизводство их в других странах было абсолютно невозможным. Более того, практически ни одно из отечественных лекарственных средств не проходило серьезных контролируемых испытаний в соответствии с принципами доказательной медицины. Наконец, 2 последних десятилетия рыночных отношений в России ознаменовались крахом национальной фарминдустрии, которая из «созидающей» превратилась в «копирующую», ориентированную прежде всего на выпуск воспроизведенных препаратов или дженериков.

При этом количество предприятий, имеющих лицензию на производство медицинских препаратов,

многократно возросло и сегодня практически не поддается учету. Так, по мнению зам. председателя Комитета Совета Федерации по науке, культуре, образованию, здравоохранению и экологии Б. Шпигеля, их было более 600 на конец 2004 г. (АИФ, 2004, № 47, с. 7-8). В других сообщениях СМИ фигурируют цифры порядка 1000 производств.

Сегодня рынок лекарственных средств России по количеству разрешенных к применению препаратов, безусловно, входит в когорту мировых лидеров. К сожалению, этого нельзя сказать о качестве медикаментов, используемых в отечественном здравоохранении.

Категория «качество» должна, прежде всего, отражать идентичность реального содержимого в серийно произведенном препарате заявленному составу. Последний, в свою очередь, должен соответствовать стандарту, одобренному государством.

Основные составляющие качества должны быть следующими. Это химическая чистота действующего вещества и точное соответствие его количества заявленному в конкретной лекарственной форме. Это также биологическая инертность наполнителей, идентичность даты реального производства дате, указанной на маркировке, и, наконец, строгое соблюдение условий хранения и транспортировки. Вместе с эффективностью и безопасностью лекарственного средства его качество составляет триаду, точно соблюденные параметры которой позволяют ввести некий виртуальный термин – «идеальное лекарство».

Правила производства лекарственной продукции регламентируются сводом общепринятых положений качественной производственной практики (GMP). Продукция предприятий, имеющих сертификат GMP, может служить условным эталоном качества медикаментов.

Несоответствие установленным требованиям к препарату, т.е. к его качеству, отражено в документах FDA. Приведем перечень рисков при применении лекарственных средств. Ожидаемые побочные эффекты: предотвращаемые и непредотвращаемые; ошибки при назначении и применении; несоответствие установленным требованиям. Неизвестные: непредвиденные побочные эффекты, неизученные механизмы действия, неизученное действие у отдельных групп населения (FDA "Managing the risks from medical product use" с изменениями).

Другой документ «Классификация несоответствий лекарственных средств установленным требованиям» (ЕМЕА) выделяет 4 класса таких несоответствий, по которым конкретный препарат должен быть исключен из арсенала лекарств, разрешенных к применению (см. таблицу).

По данным официального сайта Научного центра экспертизы средств медицинского применения, главной причиной изъятия лекарств из обращения в России за период с 1999 по 2002 г. служил 3-й класс их несоответствия, т.е. изъятые препараты хотя и не угрожали непосредственно жизни и здоровью пациента, однако могли ухудшить результаты лечения, замедлить выздоровление (рис. 1). Частая встречаемость этого несоответствия может дезориентировать как врачей, так и больных и вызвать дискредитацию конкретных лекарственных средств. Еще больше впечатляют данные того же центра по изъятию лекарственных средств, несоответствие которых обозначено классами рисков 1, 2 – т.е. реальной угрозой здоровью и даже жизни пациентов, большая часть которых производится в России (59,3 и 46,1% соответственно).

Трудно не провести параллель между этими циф-

**Классификация несоответствий лекарственных средств установленным требованиям (ЕМЕА с изменениями)**

Класс риска	Описание
1	Несоответствие, при котором лекарственное средство может нанести серьезный риск жизни или вызвать состояния, угрожающие жизни пациента.
2	Несоответствие, при котором лекарственное средство может нанести вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, но не относящиеся в классу 1.
3	Несоответствие, при котором лекарственное средство не может нанести значительный вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, но не относящиеся в классу 1 или 2.
4	Несоответствие, при котором лекарственное средство не может нанести вред здоровью, ухудшить проводимый курс лечения, стать причиной заболевания, однако изъятие было предписано.

рами и бурным ростом отечественных фирм-производителей медпрепаратов.

Более подробно указанные вопросы освещены на сайте Росздравнадзора ([www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)), на котором представлена оперативная информация об изъятых из обращения лекарствах. При этом причиной изъятия практически всегда является качество медикаментов.



Рис. 1. Характеристика лекарственных средств, изъятых из обращения за период 1999-2002 гг. (по классам несоответствий)

В целом российский фармацевтический рынок сегодня представлен 3 видами лекарственных средств.

Это инновационные (оригинальные препараты), доля которых составляет около 20%; отечественные и зарубежные воспроизведенные лекарства (дженерики) – 75 – 80% и, что прискорбно, фальсификаты, доля которых присутствует в каждой из обозначенных групп.

Фальсификаты – категория особая. Количество их не поддается учету, и каких либо официальных сведений о них в специальной литературе не публикуется. В интервью средствам массовой информации ведущими учеными и администраторами российского здравоохранения уровень «лекарственных подделок» обозначается в пределах 6 – 10% общего количества продаваемых в стране лекарств.

Так, в ноябре 2005 г. на страницах «Комсомольской правды» руководитель Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Р.У. Хабриев пишет, что количество поддельных лекарств в России составляет 6% (КП, 03.11.2005). Самыми «подделываемыми» лекарствами, по его мнению, являются антибиотики (бисептол, левомецетин, клафоран, цефазолин), спазмалгетик но-шпа и омез. В том же интервью содержится информация о том, что в развитых странах (по данным ВОЗ) фальсифицированные лекарства составляют до 10%, а в бедных – 25% и более. Можно было бы преисполниться гордостью за свою страну, на рынке которой количество фальшивок наименьшее, если бы не апрельское 2002 г. заседание Комитета экспертов ВОЗ, на котором представители России и Китая давали объяснение по поводу избытка поддельных лекарств в своих странах. Более того, в средствах массовой информации появилось сообщение о строительстве в Свердловской области предприятия по уничтожению изъятой контрафактной фармацевтической продукции. Наконец, в течение последнего года тема «лекарственных подделок» регулярно возникала в расследованиях тележурналистов НТВ и сопровождалась более чем убедительным видеорядом отечественной индустрии фальсификации.

Следует констатировать, что объективную картину, отражающую оборот фальсификатов в России, сегодня оценить невозможно как в силу объективных причин (слабость контролирующих структур, несовершенство лабораторной службы, часто упрощенные правила регистрации ЛС, повсеместное неисполнение законов, регламентирующих оборот медикаментов и пр.), так и причин субъективных, которые ответственные лица предпочитают не обсуждать.

Видимо, «лекарственные подделки» изжить окон-

чательно и бесповоротно не удастся никогда, однако несколько громких судебных процессов, широко освещенных СМИ, безусловно, могли бы приостановить нарастание их производства. Тем не менее, несмотря на сообщения о фактах грубого нарушения в сфере производства медикаментов известными российскими производителями, о мерах к ним принятым широкому кругу врачей и провизоров ничего не известно.

И хотя Научный центр экспертизы средств медицинского применения, имеющий в своем составе 5 институтов по основным направлениям, прилагает усилия для контроля качества соответствующей продукции, сколь-либо значимого успеха в деле борьбы с фальсификатами не наблюдается.

Еще в большей степени проблема качества связана с высоким удельным весом воспроизведенных лекарств на рынке России. Более 1000 отечественных и зарубежных компаний регистрируют сотни этих препаратов ежегодно. С одной стороны, такая экспансия дженериков имеет безусловные положительные стороны. Это снижение затрат на лечение, повышение доступности современных лекарственных средств для малообеспеченных категорий населения, сдерживание роста цен на оригинальные препараты. С другой стороны, количество копий одного оригинала в России превосходит все мыслимые пределы, достигая десятков (эналаприл, амлодипин, симвастатин) и даже сотен (диклофенак, ацетилсалициловая кислота) препаратов различных производителей. При этом практические врачи не могут получить достаточно полную информацию о вновь появляющихся и широко рекламируемых дженериках.

Не случайно в стране родился афоризм столь же шуточный, сколь и печальный: «Обычно выписываю тот препарат, который обозначен на авторучке, которой выписываю». Увы, в этом есть доля истины. Маркетинговый штурм, своеобразная битва за практического врача достигли апогея, нося зачастую откровенно некорректный характер. Медицинские журналы заполнены сообщениями о небывалом клиническом успехе дженериковых препаратов, эффективность и безопасность которых едва ли не превосходит таковую для препаратов инновационных. Уместно привести цитату из книги «Основы доказательной медицины» Т. Гринхальх (М., 2004, с. 53): «Многих студентов удивляет, что примерно 99% научных публикаций годятся не для использования в практической медицине, а для мусорной корзины».

Мнения по поводу использования воспроизведенных лекарств достигают некоей полярности, сформулированной проф. С.Ю. Марцевичем. Сторонники дженериков полагают, что «... если эти препараты зарегистрированы, то они всегда терапевти-

чески эквивалентны оригинальному препарату». Это мнение всячески распространяется теми, кто причастен к выпуску и регистрации дженериков. В противовес им представители компаний, выпускающих оригинальные препараты, декларируют точку зрения прямо противоположную: «Дженерики всегда хуже оригинальных препаратов: они менее эффективны и чаще дают побочные эффекты». В противостоянии этих позиций ключевым является вопрос – о каком, собственно, дженерике идёт речь? Если это препарат, произведённый в соответствии с правилами GMP, имеющий подтверждённую фармацевтическую, фармакокинетическую и, что самое важное, терапевтическую эквивалентность, то его появление в арсенале практикующего врача можно только приветствовать. Косвенным доказательством качества воспроизведённого лекарственного средства может также служить регистрация его в странах ЕЭС и/или в США.

К сожалению, чаще приходится иметь дело с препаратами производителей малоизвестных, не имеющих устойчивой репутации на российском рынке. Их появлению во многом способствуют правила регистрации лекарственных средств в России. Например, при оценке фармацевтической эквивалентности дженерика инновационному препарату сопоставляются количественное и качественное их соответствие, тождественность физико-химических свойств и лекарственной формы, но не требуются сведения о качестве наполнителя, содержании токсических примесей и продуктов деградации. При этом допускается 5% отклонение в содержании действующего вещества между сравниваемыми препаратами.

Ещё более лояльно подтверждение биоэквивалентности вновь регистрируемых дженериков. Расхождение по основным клиническим параметрам может достигать 20-25% в обе стороны и при этом препарат признается эквивалентным. Нетрудно подсчитать, что при замене одного препарата - дженерика на другой в процессе лечения врач (и пациент) рискуют столкнуться с 40% отклонением таких важных характеристик как скорость нарастания и уровень концентрации лекарства в плазме, его распределения, времени его выведения из организма и пр.

Одновременно не требуется предоставления данных о фармакокинетических параметрах в разных возрастных группах, при длительном применении препарата и, парадокс, о выявленных нежелательных лекарственных явлениях.

В качестве примера можно привести данные ГНИЦ профилактической медицины по оценке биоэквивалентности 2 амлодипинов-дженериков. При сравнении оригинального препарата Норваск (Пфайзер, США) и препарата Кардилопин (Эгис,

Венгрия) у добровольцев совпадение фармакокинетических показателей сочеталось с одинаковой частотой побочных эффектов [1]. В то же время один из зарегистрированных отечественных дженериков амлодипина, демонстрируя совпадение основных фармакокинетических показателей, отличался от оригинала практически удвоением числа нежелательных лекарственных реакций (11 случаев против 6). Тем не менее, оба препарата зарегистрированы в России. Вызывает ряд вопросов та скорость, с которой проводятся исследования биоэквивалентности дженериков в России. В стране имеется 10 лабораторий, сертифицированных на проведение таких исследований (Ю.Б. Белоусов, 2005). При этом количество регистрируемых препаратов в год исчисляется сотнями.

Наибольшее сожаление вызывает отсутствие в обязательном перечне требований для регистрации дженериков доказательств их взаимозаменяемости с оригинальным лекарственным средством, т.е. критерия, ради которого, собственно, и создаются дженерики. Фактически признание фармакокинетического тождества 2 препаратов *a priori* подразумевает их фармакодинамическую эквивалентность.

С этим трудно согласиться. Воздействие препарата на организм не может определяться исключительно скоростью и объемом его всасывания, временем достижения максимальной концентрации, распределением, метаболизмом и другими фармакокинетическими параметрами. Автор берет на себя смелость утверждать, что возможно подобрать два препарата из принципиально разных фармакологических групп, кинетические параметры которых будут абсолютно идентичны. Однако никто не станет на этом основании доказывать их терапевтическую взаимозаменяемость.

На наш взгляд, предпочтение должно отдаваться тем воспроизведенным препаратам, которые доказали свою состоятельность в сравнительных с оригиналом исследованиях эффективности и безопасности. К сожалению, такие исследования в России немногочисленны, часто не рандомизированы, в них отсутствует стандарт отклонений в терапевтическом воздействии.

Обращает на себя внимание, что к таким исследованиям чаще прибегают компании, уверенные в качестве своей продукции и представляющие все регистрационные данные о своих препаратах в открытой печати. В этом случае маркетинговая информация подкрепляется серьезной доказательной базой и не может вызывать возражений против использования конкретного лекарственного средства. Естественно, никто не призывает к полномасштабному многоцентровому исследованию эффективности

и безопасности дженериков с фиксацией жёстких конечных точек. Это невозможно в первую очередь по экономическим причинам. Речь идёт о хорошо спланированных недлительных сравнительных испытаниях в параллельных группах с обязательной рандомизацией и в идеале с «перекрестом» в середине исследования. Совпадение (или несовпадение) мягких конечных точек (ЧСС, АД, уровня диуреза, лабораторных показателей частоты и выраженности побочных эффектов и др.) в этом случае позволяет достаточно объективно судить о целесообразности включения дженерика в арсенал врача. Только в этом случае будет работать пресловутый показатель «стоимость-эффективность». Часто он имеет только одну достоверную составляющую – ценовую, о качестве же препарата объективной информации либо не имеется, либо она подменяется некорректно выполненными «отчётами об использовании». Увлечение ценовой доступностью – характерная черта отечественного фармацевтического рынка. Уже не удивляют цены на достаточно современные препараты, сопоставимые с ценами на проезд в общественном транспорте. Рекорд личных наблюдений автора поставил эналаприл производства компании «Росмедпрепараты», упаковка которого (20 табл. x 10 мг) в декабре 2005 г. стоила в Ярославле Зр. 98 коп. с учётом НДС. Данных о какой бы то ни было эквивалентности этого лекарства Ренитеку нам обнаружить не удалось.

Следует отметить, что важность сравнительных клинических исследований дженериков сегодня признаётся многими отечественными учёными. Не случайно с каждым годом объём этих исследований неуклонно растёт. В качестве примеров последнего года можно привести сравнительное перекрестное

исследование эффективности и безопасности Кардиолопина (Эгис, Венгрия) и Норваска (Пфайзер, США), в котором продемонстрирована практически одинаковая антигипертензивная активность этих препаратов при идентичном уровне нежелательных лекарственных реакций [1]. Из большого количества зарегистрированных в России индапамидов только один подтвердил свою состоятельность в сравнительном исследовании с оригиналом. Проведённое в Москве и Ярославле перекрёстное исследование позволило сравнить Индап («ПРО.МЕД. ЦС Прага», Чехия) с оригинальными препаратами Арифон и Арифон-ретард (Сервье, Франция) [2]. Дизайн исследования (рис.2) предполагал поочерёдное сравнение дженерика с каждым из оригинальных препаратов. В качестве конечных точек фиксировались АД, ЧСС, частота и выраженность побочных эффектов. Результаты исследования позволили сделать вывод, что препарат индап обладает сходным терапевтическим эффектом (без достоверных различий) с оригинальными лекарственными средствами при одинаковом профиле безопасности.

Таким образом, поток лекарств, захлестнувший российский фармацевтический рынок, предполагает грамотный и взвешенный выбор препарата в каждой конкретной клинической ситуации. Отправными точками такого выбора должны быть следующие:

1. Сведения о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности воспроизведённого препарата, опубликованные в печати с указанием степени отклонения от оригинального лекарственного средства. Эти данные должны также вноситься в аннотацию на препарат и справочную литературу.
2. Указание на соответствие (или несоответствие) производства препарата положениям GMP.

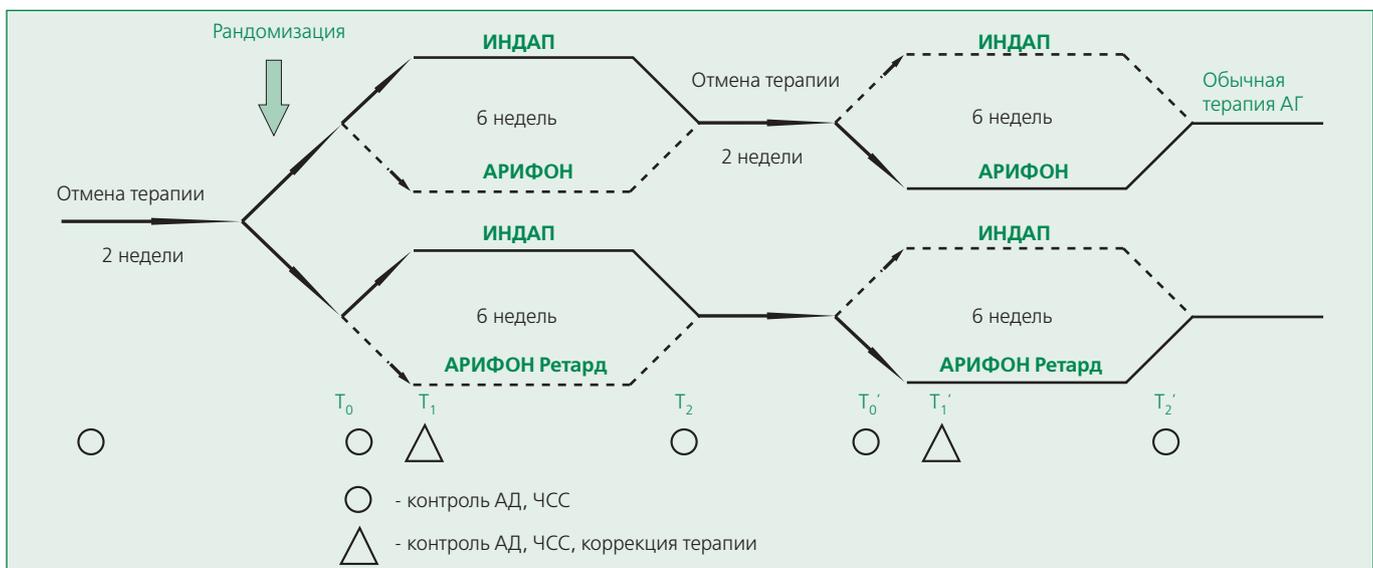


Рис. 2. Схема сравнительного исследования препаратов Индап, Арифон и Арифон-ретард.

3. Доказательства терапевтической эквивалентности дженерика инновационному препарату, полученные путём корректных сравнительных исследований.
4. Опыт использования препарата в России, данные широкомасштабных проектов с годовым и более длительным наблюдением пациентов.

Важно подчеркнуть что лекарственный препарат не имеет национальной принадлежности и может производиться в любой стране при соблюдении всех указанных условий. В этом случае не потребуется административная защита отечественного рынка, поскольку качественные препараты автоматически начнут вытеснять лекарства с недоказанной эффективностью и безопасностью, а показатель «стоимость-эффективность» станет по-настоящему объективным.

## Литература

1. Марцевич С.Ю. и соавт. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Российск. Кардиологич. Ж. 2004; 4: 53-57
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Арифон и Арифон Ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. Российск. Кардиологич. Ж. 2006; 2: 73-77.