

КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТОВ ДЖЕНЕРИКОВ В КАРДИОЛОГИИ: РЕАЛИИ И ВОЗМОЖНОСТИ

В.В. Якусевич

Ярославская государственная медицинская академия

Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности

В.В. Якусевич

Ярославская государственная медицинская академия

Освещена проблема широкого распространения на фармацевтическом рынке копий оригинальных препаратов, так называемых «дженериков». Положительная сторона этой экспансии связана с более низкой стоимостью дженериков, что позволяет уменьшить затраты на лечение, однако, появление многочисленных копий оригинального препарата существенно затрудняет оценку качества конкретного дженерика. При этом российские правила регистрации позволяют продавать в стране практически любое средство, хотя бы отдаленно напоминающее оригинал. Широко представлена проблема дорегистрационных исследований биоэквивалентности оригинальных и аналоговых препаратов, терапевтической эквивалентности. Рассмотрены реальные предложения по предотвращению заполнения российского рынка дженериками с недоказанной эффективностью и безопасностью.

Ключевые слова: дженерики, оригинальные препараты, фармацевтическая, фармакокинетическая, фармакотерапевтическая эквивалентность.

РФК 2005;1:13-18

Assessment of quality of generics in cardiology: reality and possibilities

V.V. Yakusevich

Yaroslavl State Academy of Medicine

Wide presence of original drugs' copies, the so-called "generics", on the pharmaceutical market is analyzed. The positive side of this expansion is connected with the lower price of generics, which makes it possible to decrease the costs of treatment. From the other side with the advent of big number of copies of the original drugs it becomes more difficult to assess the quality of each particular generic. Russian legislation in the field of registration allows selling in the country almost all drugs, which have at least minimal similarity to the original. The problem of pre-registration studies of bioequivalency of original and analogue drugs, therapeutic equivalency is widely observed. Concrete proposals of how to prevent the overflow of the Russian market with the generics with the unproved efficacy and safety are considered.

Key words: generics, original drugs, pharmaceutical, pharmacokinetic, pharmacotherapeutic equivalency

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005;1:13-18

Редкий врач не желает использовать в своей клинической практике исключительно оригинальные препараты, эффективность и безопасность которых доказана в многоцентровых клинических исследованиях. Эти исследования, проводимые в строгом соответствии с существующими правилами ICH GCP, являются, по сути, отправной точкой, призванной продемонстрировать интернистам возможности нового лекарственного средства при той или иной патологии у различных категорий больных. Они определяют показания и противопоказания к применению препарата, устанавливают режим дозирования, границы терапевтического интервала, сроки лечения, позволяют судить о частоте и выраженности нежелательных реакций. Наконец, данные этих испытаний являются непременным атрибутом регистрации нового лекарства национальными и международными контролирующими структурами. С точки зрения доказательной медицины именно оригинальный препарат максимально соответствует заявленным характеристикам нового лекарственного средства.

Однако по истечении срока патентной защиты последнего на фармацевтический рынок устремляет-

ся поток воспроизведенных его копий, так называемых «дженериков». Имея одинаковое международное непатентованное название с оригиналом, эти препараты признаются эквивалентными таковому, если удовлетворяют следующим требованиям: 1) они должны соответствовать инновационному препарату по физико-химическим свойствам; 2) иметь схожие фармакокинетические параметры (быть биоэквивалентными); 3) демонстрировать те же терапевтические эффекты, что и оригинал при клиническом использовании.

Объем продаж этих препаратов во всем мире неуклонно возрастает, в частности, в России он достигает почти 80% [2]. При этом Россия – не исключение. В тех же экономически более развитых странах использование дженериков составляет значительный объем и колеблется от 30% (Япония) до 64% (Канада). При этом аналитики прогнозируют рост рынка аналоговых препаратов в среднем на 14% в год. По данным компании IMS Health, объем продаж дженериков к 2007 г. достигнет 49 млрд. долларов США [<http://www.rcc1.ru/Rus/Pharmaceuticals>]. Такая экспансия воспроизведенных препаратов имеет как положи-

тельную, так и отрицательную сторону. Первая из них очевидна и связана с более низкой стоимостью дженериков, что позволяет уменьшить затраты на лечение и повысить доступность современных лекарственных средств для большинства пациентов. Более того, конкуренция со стороны дженериков сдерживает рост цен на оригинальные препараты и даже ведет к их регрессии. Наконец, избыток аналогов уже известного лекарства является своеобразным стимулом лидеров фарминдустрии к разработке принципиально новых субстанций и лекарственных форм.

В то же время появление десятков копий оригинального препарата существенно затрудняет оценку качества конкретного дженерика.

Выше были изложены требования, при которых воспроизведенный препарат признается равноценной заменой оригиналу (фармацевтическая, фармакокинетическая и фармакотерапевтическая эквивалентность). Однако методология контроля этих параметров и степень допустимых при этом отклонений от стандарта существенно варьируют в разных странах. Не будет ошибочным утверждение, что российские правила регистрации дженериков позволяют продавать в стране практически любое лекарство, хотя бы отдаленно напоминающее оригинал.

Судите сами – фармацевтическое соответствие копии оригиналу допускает 5% отклонение в содержании действующего вещества в обе стороны, то есть 10% разницу в разовой дозе двух препаратов с одинаковым генерическим названием и формой выпуска. При этом только оценка соответствия количественного и качественного состава, физико-химических свойств и лекарственной формы инновационному препарату по фармакопейным тестам является обязательной. Сведения же о качестве наполнителя, содержании токсических примесей и продуктов дегградации представлять для регистрации не требуется. Вопрос чисто риторический: можно ли на этом основании с уверенностью говорить о схожести основных эффектов копии и оригинала и равном профиле их безопасности?

Еще более либеральны требования к фармакокинетической эквивалентности дженерика и оригинала. Последнее подразумевает одинаковую биодоступность сравниваемых лекарств, то есть одинаковую скорость и степень всасывания лекарственного вещества, а также схожие параметры элиминации. Для определения биоэквивалентности сравнивают так называемую площадь под кривой (AUC) «концентрация/время» у здоровых добровольцев. При этом существующее законодательство допускает 20% отклонение этого параметра, то есть опять же различия в фармакокинетике двух зарегистрированных у нас дженериков могут достигать 40% (!).

При этом количественные сведения по фармацевтической и биоэквивалентности никогда не указываются в аннотации на продаваемые препараты и крайне редко появляются в доступной литературе. Тем не менее, уместно привести несколько примеров, когда такие сведения становятся доступными для обсуждения. Так, не вызывает сомнения биоэквивалентность двух метопрололов – дженерика **Эгилок** (Egis, Венгрия) и оригинального препарата **Беталок** (Astra, Швеция) (см. таблицу) или двух индапамидов – **Индап** (ProMed, Чехия) и **Арифон** (Servier, Франция) (рис.1). Больше вопросов вызывает сравнение двух форм лозартана – **Брозаар** (Брынцалов ЗАО, Россия) и **Козаара** (MSD Idea Inc., Швейцария) (рис.2)[1]. Несовпадение кривых концентрационных профилей видно достаточно отчетливо, при этом дженерик демонстрирует стремительно нарастающий пик концентрации, значение которого почти на 40% выше, чем у оригинала, после чего концентрация препарата столь же быстро снижается. Понятно, что риск гипотонии первой дозы и ортостатических реакций (в целом не свойственных лозартану) следует признать выше у дженерика, а отсутствие фармакокинетического плато, характерного для козаара, снизит уровень эффективности копии.

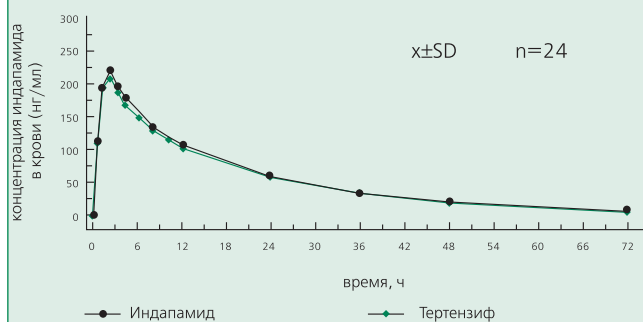
Еще один нюанс, касающийся дорегистрационных исследований биоэквивалентности оригинальных и аналоговых препаратов. Последние проводятся только у здоровых, относительно молодых добровольцев мужчин. Однако в литературе имеются сведения о том, что тождественность фармакокинетических параметров у последних может утрачиваться в старших возрастных группах. Так, Carter и соавт. [12] сообщают, что при идентичности фармакокинетики оригинального верапамила и дженерика в группе молодых здоровых добровольцев концентрация дженерика оказалась на 70% выше в группе пожилых больных. Еще один факт этой публикации – существенно более частое удлинение интервала PQ у пожилых, получавших аналог верапамила, по сравнению с пациентами, лечившимися оригинальным препаратом. Кстати, если учет частоты и выраженности нежелательных реакций при проведении всех фаз клинических испытаний оригинального лекарственного препарата является обязательным, то при установлении биоэквивалентности дженерика представление сведений о его безопасности не является необходимым.

Отдельно следует остановиться на терапевтической эквивалентности дженериков. Согласно европейскому и американскому определениям терапевтическая эквивалентность предусматривает, кроме сходного фармакокинетического профиля, сходную оценку фармакодинамического эффекта. Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен

Таблица. Сравнение биоэквивалентности препаратов метопролола – беталока (Astra) и эгилока (Эгис)

Показатель	Эгилок	Беталок
AUC, чнг/мл	834 ± 812	803 ± 805
C _{max} , нг/мл	116,1 ± 62,9	104,5 ± 53,1
T _{max} , ч	1,50 ± 0,49	1,67 ± 0,59
T _{1/2} , ч	4,0 ± 1,7	4,13 ± 2,2
H.J. Heuer		

Рис. 1. Средняя концентрация индапамида в сыворотке крови после однократного приема per os 5 mg Indap и Tertensif (Арифон)



другому препарату, если он содержит ту же лекарственную субстанцию или лекарственное вещество и по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность установлены [9,13]. К сожалению, в подавляющем большинстве случаев терапевтическая тождественность дженериков в России признается *a priori* на основании сходства фармацевтических и фармакокинетических параметров. Распространена точка зрения, согласно которой биоэквивалентность аналогового препарата инновационному гарантирует и терапевтическую эквивалентность копии. Вместе с тем, практикующие врачи постоянно отмечают неодинаковую клиническую эффективность оригинальных и воспроизведенных лекарств. Более того, как эффективность, так и уровень безопасности различных дженериков одного и того же препарата также весьма вариабельны. Причины? Желая максимально удешевить производство, некоторые, особенно мелкие дженериковые фирмы, стремятся закупать лекарственные субстанции по более низкой цене. Это приводит не только к выпуску лекарств с максимально допустимыми отклонениями от стандарта, но и заставляет усомниться в идентичности различных партий однажды зарегистрированного препарата, поскольку субстанции закупаются в разных местах и различного качества. Текущий же контроль за соответствием каждой партии препарата фармакопейным

статьям и тем более за биоэквивалентностью практически нереален. В интервью газете «Аргументы и факты» (№47, 2004 с. 8-9) зам. председателя Комитета Совета Федерации по науке, культуре, образованию, здравоохранению и экологии Б.Шпигель озвучил количество отечественных предприятий, производящих лекарственные препараты - более 600. По свидетельству Федерального агентства по промышленности, такого количества имеющих лицензию производителей лекарств нет ни в одной стране мира. Контролировать качество их продукции просто невозможно.

С нашей точки зрения, предпочтение следует отдавать препаратам дженериковых фирм, закупаящих субстанцию инновационного лекарства у его разработчика или выпускающих ее по лицензии или под контролем последнего, а также производителям, которые разработали дженерик самостоятельно, подтвердили его фармацевтическую и фармакокинетическую идентичность и производят препарат в полном соответствии с правилами GMP при постоянном (лучше независимом) контроле качества. Как правило, это достаточно крупные производители лекарств с устоявшейся на российском и международном рынке репутацией. К сожалению, за годы реформ окончательно рухнула российская фармацевтическая промышленность, и судить о качестве отечественных субстанций представляется бессмысленным по причине практически полного их отсутствия. О качестве отечественных препаратов по сути можно судить, только имея информацию о закупаемой ими субстанции.

По идее количество дженериков одного патентованного средства должно регулироваться рынком и определяться частотой использования конкретного препарата лечащими врачами по ставшему постулатом критерию «стоимость/эффективность». Однако

Рис. 2. Средние концентрационные профили препаратов лозартана у здоровых добровольцев (n=18)

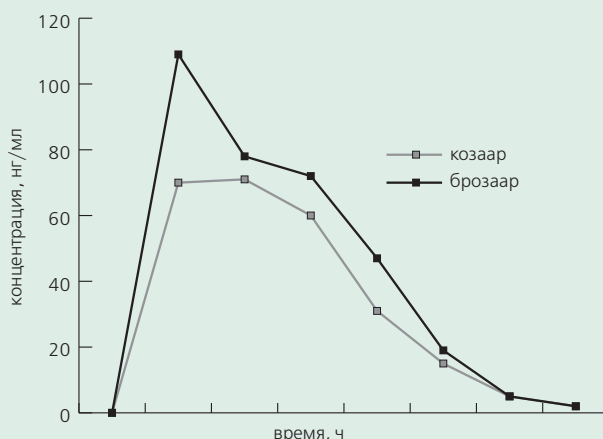
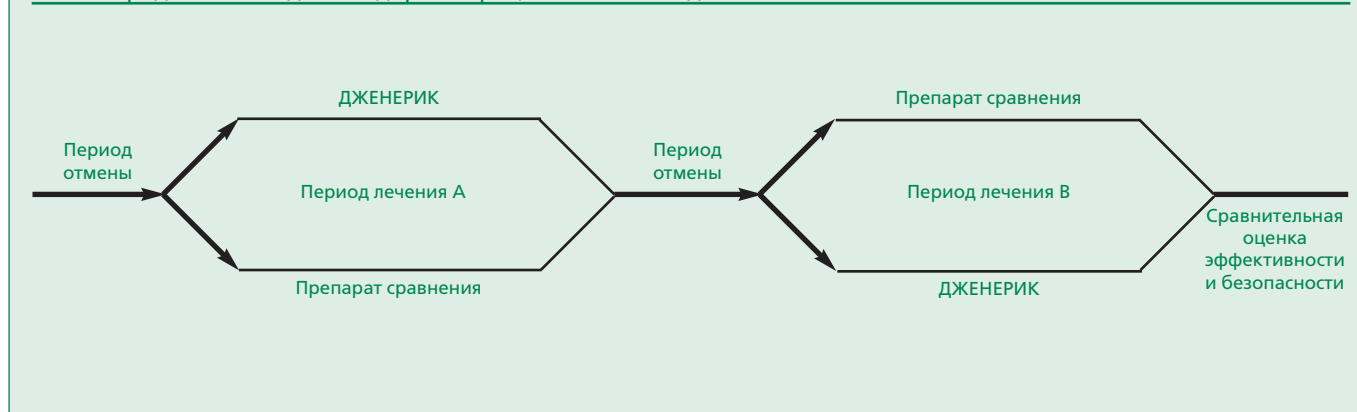


Рис. 3. Предлагаемый дизайн дорегистрационного исследования



этот широко декларируемый подход к подбору дженерика имеет чаще всего лишь одну объективную составляющую – ценовую. О качестве же выбранного препарата подавляющее большинство врачей судит главным образом на основании собственного опыта его применения или по рекламным буклетам и презентациям фирм-производителей. В последних данные, полученные при исследовании эффективности и безопасности оригинальных ЛС, часто автоматически переносятся на дженерик, что недопустимо. Парадоксально, но перечень побочных эффектов дженериковых препаратов почти всегда меньше, чем оригинала. Впрочем, возможно это не парадокс – низкая эффективность некачественного дженерика гарантирует отсутствие побочных эффектов, связанных с передозировкой.

К сожалению, клинические исследования дженериков в России часто просто не выдерживают критики. Они ограничиваются отзывами из лечебных учреждений, составленными в произвольной форме, или же сведениями о лечении небольших групп пациентов в течение непродолжительного времени, иногда даже без корректного статистического анализа. Такие исследования широко спонсируются производителями дженериков, поэтому практически не встречаются публикации, указывающие на неэффективность того или иного препарата. Наоборот, сплошь и рядом мы видим сообщения о 70 – 80% контроле над АД при монотерапии, обвальном снижении холестерина и его атерогенных фракций, удвоении толерантности к физической нагрузке и т.д. При этом результаты клинических исследований дженерика зачастую превосходят таковые, полученные в многоцентровых клинических испытаниях ЛС.

Только в последние годы появились публикации сравнительных рандомизированных исследований, опираясь на которые можно объективно оценить показатель стоимость/эффективность. Так, С.В. Недогода и соавт.[7] сравнили эффективность и стоимость лечения ренитеком и 5 различными дженериками

эналаприла, установив, что для достижения антигипертензивного эффекта, сопоставимого с оригинальным препаратом, дозы некоторых аналогов должны быть увеличены втрое.

В открытом рандомизированном исследовании Ю.М. Поздняков [8] провел фармакоэкономический анализ 7 препаратов эналаприла, включая оригинальный **ренитек**. Последний превосходил дженерики по эффективности, однако с учетом стоимости лечения по коэффициенту затраты/эффективность уступил лидирующие позиции дженерику “**эналаприл-Hemofarm**”.

Нами совместно с ГНИЦ профилактической медицины МЗ и СЗ РФ проведено сравнительное рандомизированное изучение эффективности и безопасности оригинального эналаприла **ренитека** (MSD Idea Inc., Швейцария) и дженерика **энама** (Dr/ Reddis Lab Ltd, Индия), в котором отношение сопоставимых антигипертензивных доз дженерик/оригинал составило 1,5. А разница годовой стоимости лечения одного пациента определялась суммой в 1144 рубля (энам меньше)[10]. Эти данные по фармакоэкономической целесообразности применения энама отличались от таковых, полученных в приведенной работе Ю.М. Позднякова, возможно, в силу различий в дизайне исследования: в нашем случае оно было перекрестным, то есть обе группы больных по очереди получали как оригинальный препарат, так и дженерик.

Видимо, не случайно в качестве объекта сравнительных исследований многие авторы выбирают препараты эналаприла. Без преувеличения – это самый популярный ингибитор АПФ в России, количество копий которого на рынке приближается к сотне. Результаты таких исследований имеют огромное значение. Можно с удовлетворением отметить, что объективные публикации данных по экономической целесообразности применения дженериков подвигло производителя оригинального эналаприла компанию MSD Idea Inc. искать пути к удешевлению лече-

ния **ренитеком**. Результатом этого стало появление на фармацевтическом рынке принципиально новых упаковок оригинала «Мега Пак», содержащих 1000 таблеток и предназначенных для использования в стационарах. При этом стоимость 1 таблетки ренитека практически не отличается от стоимости таблетки наиболее качественных дженериков. Аналогично упаковки «Мега Пак» комбинации ренитека и гидрохлоротиозида (**ко-ренитек**) по ценовому показателю вполне конкурентоспособны с дженериковыми формами этой популярной комбинации. Что же касается эффективности оригинала, то он, безусловно, выше по определению.

Схожая ситуация складывается на рынке статинов. Появление большого количества публикаций по эффективности дженерика симвастатина, в первую очередь **вазилипа** (KRKA, Словения)[4,10], во многом обосновало 40% снижение цен на оригинальный препарат **зокор**, лечение которым с 2004 года стало доступным для большого количества пациентов.

Своеобразный ренессанс переживает группа дигидропиридиновых антагонистов кальция. Традиционно эти препараты популярны как у российских врачей, так и у пациентов, в первую очередь с артериальной гипертонией. Можно сожалеть, что львиную долю при этом занимает использование короткодействующих нифедипинов, отвергнутых мировой практикой в качестве средств для постоянного контроля артериального давления. Вместе с тем, ежегодно расширяется использование дигидропиридина 3-го поколения амлодипина, продемонстрировавшего высокую эффективность и безопасность в ряде крупных многоцентровых испытаний последних лет. Этому во многом способствовало появление на отечественном фармацевтическом рынке как зарубежных, так и отечественных дженериков оригинального препарата **норваск** (Pfizer, США). Публикаций, посвященных изучению эффективности различных форм амлодипина, в отечественной литературе довольно много. При этом лидерство по количеству сообщений принадлежит препарату **нормодипин** (Gedeon Richter, Венгрия). Однако все эти публикации выдержаны в классическом для российских исследователей стиле: исходные параметры – промежуточные показатели – результат. Данные таких исследований, хотя и представляют определенную ценность, не дают ответа на вопрос: насколько эффективность и безопасность воспроизведенного препарата сопоставима с таковой оригинала и возможна ли равноценная замена инновационного препарата его копией. Утверждение, что доказанная высокая степень биоэквивалентности практически гарантирует терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и дженерика [3], на наш взгляд, весьма спорно. О терапевти-

ческой эквивалентности оригинальному норваску сегодня можно говорить, по сути, применительно только к одному дженерику – **кардиолопину** (Egis, Венгрия). В рандомизированном перекрестном двойном слепом исследовании кардиолопина и норваска было продемонстрировано практически терапевтическое тождество этих препаратов по выраженности антигипертензивного эффекта, что с высокой степенью вероятности позволяет прогнозировать и схожие отдаленные результаты применения этого дженерика у больных артериальной гипертонией[5].

К сожалению, общее количество корректных исследований качества аналоговых лекарств исчисляется единицами, в то время как вал «отчетов об использовании» учету не поддается. Отрадно, правда, что уже сегодня нарастает интерес клиницистов к получению действительно объективных данных о качестве дженериков. Во всяком случае, в настоящее время проводятся или планируются сравнительные испытания аторвастатинов (**аторис**, KRKA vs **липримар**, Pfizer), индапамидов (**индап**, Promed vs **арифон** и **арифон-ретард**, Servier), эналаприлов (**рениприл ГТ**, Фармстандарт vs **ко-ренитек**, MSD), ряда других. При этом ранее проведенные исследования этих препаратов подтвердили их высокий уровень биоэквивалентности оригинальным образцам.

И все же, несмотря на аллегорический «свет в конце туннеля», следует констатировать, что правила допуска воспроизведенных препаратов на российский рынок позволяют заполнять его огромным количеством дженериков с недоказанной эффективностью и безопасностью. При этом даже необходимые для регистрации данные по фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности в подавляющем большинстве остаются недоступными для практикующих врачей. Одновременно поток рекламных материалов в печати превалирует над объективной информацией, а серьезные клинические исследования значительно отличаются по дизайну, что не позволяет суммировать их данные. Без последних модная ныне дискуссия о возможной замене назначенного врачом препарата на имеющийся в продаже аналог бессмысленна. Даже в США, законодательство которого допускает такую замену, врачи высказывают обеспокоенность подобным положением, справедливо полагая, что в некоторых случаях это может привести к неудаче лечения[11].

Выход из создавшегося положения видится в следующем.

- В информационном вкладыше воспроизведенного препарата должна быть представлена информация о соответствии или несоответствии его производства правилам GMP, четко обозначены сведения о количественном отклонении фармацевтических и

фармакокинетических свойств дженерика от оригинального препарата. Если дженерик зарегистрирован на основании соответствия только фармакопейным статьям (что допускается современным законодательством), это должно быть отражено особо.

- Необходимо ввести стандарт дорегистрационного клинического испытания дженерика на эффективность и безопасность с дизайном рандомизированного открытого сравнительного (лучше перекрестного) исследования с учетом основных суррогатных (фармакодинамических) конечных точек (Рис.3). Предоставление результатов этих исследований должно стать неременным атрибутом регистрации и перерегистрации препарата. Пострегистрационные клинические испытания также должны иметь схожий дизайн для возможности мета-анализа.
- Следует учитывать лидирующие позиции конкретного дженерика в регионах и проводить тщательный клинический контроль за ним и ближайшими конкурентами.
- Назрела необходимость выпуска регулярного бюллетеня, обобщающего данные клинических исследований дженериков, в том числе зарубежные.
- Следует реанимировать систему регистрации нежелательных лекарственных явлений как оригинальных, так и воспроизведенных препаратов с широким распространением информации о них в печати.

Литература

1. Белолипецкая В.Г., Марцевич С.Ю., Наумов Ю.И. и др. Изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов брозаар и козаар у здоровых добровольцев двойным слепым рандомизированным перекрестным методом. Российский национальный конгресс кардиологов «От исследований к клинической практике», Тезисы. Санкт-Петербург, 2002; 42-3.
2. Герасимов В.Б., Лукьянов С.В. Еще раз к вопросу о дженериках. Фармацевтический вестник 2004; №18 (339).
3. Звартау Э.Э., Пчелинцев М.В. Генерики – лекарственные средства, сочетающие доступность и качество. Гедеон Рихтер в СНГ 2001; № 4.
4. Кухарчук В.В., Бубнова М.Г., Кательницкая Л.И. и др. Эффективность и безопасность вазилипа у пациентов с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинической исследования). Кардиология, 2003; 5 с. 42-47.
5. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А. и др. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач. Кардиоваск. тер. профил. 2004; 4; с.77-82.
6. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малеата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Кардиоваск. тер. профил. 2003; 2; 33-7.
7. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения больных гипертонической болезнью. Артер. гиперт. 2000; 1; 52-5.
8. Поздняков Ю.М. Фармакоэкономические аспекты применения эналаприлов различных производителей при лечении артериальной гипертонии I – II степени (ВОЗ/МОАГ, 99). Южно-российский мед. журн., 2004, № 5.
9. Фет И. От тотального контроля к взвешенному регулированию. Знакомимся с опытом США. Медицинский вестник 2003; 19-20 [15(1)].
10. Якусевич В.В., Муравьев А.В., Суровая Л.Г. Модификация потоковых свойств крови у больных с ИБС и гиперхолестеринемией в ходе терапии симвастатином (вазилипом). Кардиоваск. тер. профил., 2002, № 4, с. 41-46.
11. Colaizzi JL, Lowenthal DT. Critical therapeutic categories: a contraindication to generic substitution? Clin Ther 1986;4:370-379.
12. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993;13:359-368.
13. The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp.231-244.