

Болезнь Паркинсона и проблема дженериков

С.Н. Иллариошкин

Лечение болезни Паркинсона в настоящее время основывается на назначении леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов и ряда дополнительных корректоров развивающегося нейротрансмиссивного дисбаланса. Комплексный характер многолетней терапии и высокая распространенность заболевания определяют серьезное экономическое бремя болезни Паркинсона как для пациента и его семьи, так и для всей системы здравоохранения. В связи с этим большое внимание уделяется внедрению препаратов-дженериков, однако их реальная терапевтическая эквивалентность оригинальным препаратам остается дискуссионной. В статье представлен предварительный опыт перевода пациентов с болезнью Паркинсона с оригинального прамипексола на его дженериковую форму. Рассматриваются возникающие при этом проблемы, делается попытка сформулировать клинические рекомендации при изменении схемы лечения, а также подчеркивается необходимость соблюдения определенной осторожности при переходе на препараты-дженерики, особенно у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, фармакоэкономика, агонисты дофаминовых рецепторов, дженерики, терапевтическая эквивалентность.

Болезнь Паркинсона является вторым по частоте после болезни Альцгеймера нейродегенеративным заболеванием человека и встречается повсеместно. Основные двигательные проявления болезни Паркинсона связаны с дегенерацией дофаминергического nigrostriatalного пути, хотя распространенность нейродегенеративного процесса в головном мозге и полный спектр двигательных и недвигательных симптомов далеко выходят за пределы “дофаминовой парадигмы” и зависят от большого количества других центральных нейротрансмиссивных систем [12, 19]. На сегодняшний день болезнь Паркинсона представляет собой одну из основных проблем неврологии, медицинская и социальная значимость которой очевидны.

Основные успехи в лечении болезни Паркинсона связаны с заместительным подходом, предполагающим назначение предшественника дофамина леводопы, агонистов дофаминовых рецепторов, а также ряда дополнительных корректоров нейротрансмиссивного дисбаланса, развивающегося у таких пациентов [7, 23]. Не будет преувеличением сказать, что изучение болезни Паркинсона стало мощной движущей силой развития современной нейрофармакологии, а без всей совокупности противопаркинсонических средств сегодня уже трудно представить текущую неврологическую практику [16]. В многочисленных фармакоэкономических исследованиях выявлено, что прямые и косвенные расходы, связанные с ведением одного пациента с болезнью Паркинсона, сопоставимы в разных развитых странах мира и в зависимости от стадии болезни составляют от 5000 до 24000 долл. США [1, 9]. Одним из естественных путей решения проблемы тяжелого экономического бремени, накладываемого этим заболеванием на

общество в целом и систему здравоохранения в частности, является использование противопаркинсонических препаратов-дженериков, как правило выигрывающих в цене по сравнению с оригинальными препаратами. Однако при этом, особенно применительно к курабельным заболеваниям и состояниям, при которых эффект препарата может быть зафиксирован буквально “по минутам” (болезнь Паркинсона, эпилепсия, мигрень и т.п.), возникает большое количество проблем, требующих серьезного обсуждения.

Под “дженериком” (“дженерическим продуктом”) понимают лекарственный препарат, имеющий такой же качественный и количественный состав активных субстанций и такую же лекарственную форму, как референтный препарат, и чья биоэквивалентность референтному препарату подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности [14]. Синоним дженерика – термин “воспроизведенное лекарственное средство”. По имеющимся оценкам, в мире на долю дженериков приходится от 77 до 88% всего фармрынка, а в нашей стране – свыше 90% [2, 3, 10]. Экономические преимущества дженериков в системе здравоохранения очевидны, однако вопросы терапевтической эквивалентности брендированных и дженериковых форм до конца не решены. В большинстве случаев (хотя и не во всех странах) при регистрации дженериков требуется проведение дополнительных клинических исследований по оценке сопоставимости клинического эффекта и профиля безопасности нового и оригинального препаратов. Многими авторами подчеркивается недопустимость перенесения результатов клинических испытаний оригинальных препаратов на копии, что часто практикуется производителями дженериков [6]. Для ряда лекарственных препаратов установлено, что 70% их дженериковых форм растворяются значительно медленнее оригинала, а до 80% дженериков отличаются от оригинала по количеству действующего

Сергей Николаевич Иллариошкин – профессор, зам. директора по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

начала в единице продукта; количество примесей, не имеющих отношения к действующему началу, в большинстве воспроизведенных образцов также больше, чем в оригинале [8, 21]. Для “одинаковых” препаратов различных производителей могут различаться схемы титрования (что отражается, например, на составе блистеров и числе таблеток в упаковках, рассчитываемых на определенный период титрования – 1 нед, 21 день и т.д.), а иногда даже и рекомендуемые средние/максимальные дозы. Разумеется, всё это усложняет клиническую практику и требует от врачей накопления собственного опыта в назначении конкретных форм препарата, в том числе дифференцированного учета возможных побочных эффектов.

Очевидным преимуществом оригинальных препаратов является нередкое наличие определенной линейки лекарственных форм с различными свойствами, позволяющих проводить индивидуальную, дифференцированную терапию исходя из особенностей клинической картины болезни. Это хорошо видно на примере оригинальных форм прамипексола – стандартной и пролонгированной модификаций препарата **Мирапекс**. Наличие в арсенале врача наряду со стандартным Мирапексом формы с контролируемым высвобождением – Мирапекса ПД – позволяет обеспечивать стабильный 24-часовой эффект у пациентов с болезнью Паркинсона при однократном приеме таблетки независимо от режима питания и каких-либо других факторов [4]. Это значительно повышает комплаентность больных, упрощает схему лечения и способствует улучшению качества жизни, а также помогает добиться более стабильной дофаминергической стимуляции. Понятно, что перспектива возможного перехода на форму с контролируемым высвобождением является важным аргументом, побуждающим сделать выбор в пользу оригинального препарата с самого начала терапии.

В настоящее время твердо установлено, что режим противопаркинсонической терапии имеет чрезвычайно большое значение в поддержании стабильности достигаемого клинического эффекта и детерминировании риска развития лекарственных осложнений (дискинезий, флуктуаций) [11, 20]. Традиционно способность индуцировать такие осложнения приписывается леводопе, однако необходимо помнить, что дискинезии могут развиваться также и на фоне приема агонистов дофаминовых рецепторов [17]. Поэтому чувствительность пациентов к нюансам дофаминергической стимуляции препаратами-агонистами весьма велика, и риск дестабилизации хрупкого нейротрансмиттерного баланса при любом изменении общей схемы лечения или ее отдельных компонентов (особенно в развернутой стадии болезни, на фоне множества принимаемых препаратов) нельзя недооценивать. Известно, что доля “нон-респондеров” при приеме основных препаратов из группы агонистов дофаминовых рецепторов (прамипексола, ропинирола, пирибедила и др.) примерно одинакова

и составляет приблизительно 20–25% [5, 24]. Наш опыт работы с “оригинальным” Мирапексом свидетельствует о том, что симптоматическое и побочное действия препарата очевидны уже при приеме небольшой дозы в процессе титрования, а дальнейшее увеличение дозы, влияя на степень клинического эффекта, почти не изменяет зафиксированную “откликаемость” или “неоткликаемость” конкретных пациентов на препарат [5]. До тех пор, пока не будет убедительно продемонстрирована аналогичность такого “профиля индивидуальной чувствительности” для оригинального и дженериковых препаратов, говорить об их полной идентичности не представляется возможным.

Иллюстрацией вышеизложенному могут служить следующие клинические случаи.

Под нашим наблюдением находилось 3 пациента со смешанной формой болезни Паркинсона, III стадия по функциональной шкале Хен-Яра (2 мужчины, 1 женщина, возраст 58, 67 и 71 год соответственно), которые были переведены с приема оригинального прамипексола (Мирапекс) на одну из дженериковых форм этого препарата, зарегистрированных на территории Российской Федерации. Во всех случаях прамипексол в дозе 1,5 или 3,0 мг/сут принимался в комбинации с препаратами леводопы (леводопа/карбидопа – 2 больных, леводопа/бенсеразид – 1 больной). У 2 больных была проведена одномоментная замена Мирапекса со стандартным высвобождением на прамипексол дженерик в эквивалентной дозе, а у 1 пациента – одномоментная замена Мирапекса ПД 3 мг/сут на прамипексол дженерик в эквивалентной дозе (основанием для этого послужила избыточная дневная сонливость, трактованная лечащим врачом как осложнение приема именно пролонгированной формы препарата). У 1 пациента после изменения схемы лечения на протяжении 6 нед наблюдения каких-либо изменений в состоянии не произошло. У двух других больных спустя короткое время после перехода с оригинального препарата на воспроизведенный было отмечено ухудшение состояния той или иной степени: некоторое усиление феномена истощения действия дозы леводопы (1 больной); нарастание умственной и физической утомляемости, снижение работоспособности (1 больной); усиление ночных симптомов (2 больных); появление крампи (2 больных); тенденция к снижению артериального давления (1 больной). В обоих этих случаях речь шла о пациентах более пожилого возраста (67 и 71 год), принимавших достаточно большую дозу прамипексола (3 мг/сут) на протяжении более чем 5-летнего периода (5,5 и 8 лет), при этом один из них перешел на прамипексол дженерик с препарата Мирапекс ПД. У пациента, отметившего отчетливое ухудшение состояния уже на 4-й день приема прамипексола дженерика, на протяжении длительного времени имели место запоры (иногда сменяющиеся неустойчивым стулом) и периодические эпизоды “пропуска” дозы леводопы (хронический субатрофический гастрит в анамнезе).

Оба указанных пациента с болезнью Паркинсона вернулись к приему оригинальной формы прамипексола спустя 15–25 дней от момента изменения схемы лечения, после чего их состояние стабилизировалось.

Таким образом, согласно нашему опыту, на замену препарата хуже реагировали пожилые пациенты, которые в нашей серии случаев принимали более высокую дозу прамипексола (3 мг). Хорошо известно, что риск осложнений при применении агонистов дофаминовых рецепторов увеличивается с возрастом, а у пациентов старше 70 лет назначение агонистов дофаминовых рецепторов обычно не рекомендуется [7, 24]. Очевидно, у таких больных в силу повышенной чувствительности к прямой дофаминергической стимуляции тем более не может быть рекомендован переход с оригинальной формы дофаминового агониста на дженерик. Плохо перенес переход на дженерик со стандартным высвобождением прамипексола пациент, получавший ранее пролонгированную форму препарата – Мирапекс ПД.

Интересно, что наиболее отчетливое и быстрое ухудшение в 1 случае было ассоциировано с многолетним нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, и это не случайно. Вегетативной иннервации желудочно-кишечного тракта и кишечной абсорбции в настоящее время придается большое значение не только в фармакокинетике противопаркинсонических средств (в первую очередь леводопы), но и в патогенезе самого заболевания в связи с возможным центрипетальным распространением патологической изоформы α -синуклеина от нейронов мейсснерова и ауэрбахова сплетений кишечника по волокнам n. vagus в стволовые структуры мозга [18]. Состояние желудочно-кишечного тракта является значимым фактором, во многом определяющим при болезни Паркинсона результат лечения, поэтому очевидно, что какие-либо нарушения в этой сфере могут осложнить процесс перехода с одного препарата на другой, даже близкий по своим свойствам [22].

Для пациентов с болезнью Паркинсона, так же как и для больных с другими хроническими неврологическими заболеваниями, в той или иной степени характерен плацебо-эффект. Интересно, что в недавней работе A.J. Esrau et al. (2015) был проанализирован результат приема плацебо при болезни Паркинсона с двигательными флуктуациями в зависимости от озвученной стоимости препарата, который принимал пациент. Если больной при назначении плацебо думал, что это новый “дорогой” агонист дофаминовых рецепторов, клинический эффект был почти в 2 раза выше (и даже приближался к таковому леводопы), чем в случаях, когда пациенту говорили о назначении ему “дешевого” средства [15]. Эти различия наблюдались даже в паттернах активации мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии [15]. В этой связи характерно, что в наших наблюдениях ни у кого из больных, переведенных со “старой” оригинальной формы прамипексола на “новый”

дженерик, не было отмечено улучшения – напротив, у двоих наблюдалось определенное ухудшение симптоматики. Другими словами, элемент “новизны” никак не способствовал лучшей переносимости проводимого лечения, что может свидетельствовать в пользу оригинального прамипексола (Мирапекса).

Анализ данных литературы, многолетняя клиническая практика и наш собственный предварительный опыт позволяют сделать несколько выводов.

1. Переход на дженерик нецелесообразен у пациентов, принимающих оригинальный противопаркинсонический лекарственный препарат в течение длительного времени, а также в случаях приема высоких доз оригинального противопаркинсонического препарата.

2. Переход на дженерик у пациентов пожилого возраста сопряжен с риском субъективного ухудшения и усугубления клинической картины, поэтому такое изменение терапии лучше, по-видимому, осуществлять у более молодых пациентов, особенно принимающих препарат относительно недавно.

3. Риск ухудшения при переходе на дженериковую форму выше у пациентов с запорами и гастропарезом.

4. Необходимо стремиться сохранять режим постоянной дофаминергической стимуляции, достигнутый при приеме оригинального препарата – агониста дофаминовых рецепторов с пролонгированным (24-часовым) действием.

5. Общие закономерности титрования дозы, установленные для оригинального лекарственного препарата, не вполне применимы при использовании дженерика. Каждый дженерик, относящийся к группе противопаркинсонических средств, должен проходить свой собственный путь клинических исследований, с последующей выработкой детальных рекомендаций по дозировкам и режиму титрования.

6. Профиль побочных эффектов и переносимость дженериков могут по ряду тонких признаков отличаться от аналогичных характеристик оригинальных препаратов.

Всё вышеуказанное требует от врача большой осторожности, ответственности и терпения при принятии решения о, казалось бы, “равноценной” замене агониста дофаминовых рецепторов или другого противопаркинсонического средства на дженериковую форму. По возможности такого перехода следует избегать, особенно при многолетнем приеме конкретного лекарственного препарата, приеме больших доз препарата, у пациентов старших возрастных групп и у пациентов с определенными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. При приеме пролонгированной формы оригинального агониста дофаминовых рецепторов (Мирапекса ПД) перевод на дженерик со стандартным режимом абсорбции чаще всего не оправдывается.

Современные возможности терапии болезни Паркинсона позволяют существенно увеличить ожидаемую про-

должительность жизни, в силу чего внимание к изложенным долговременным факторам ведения пациентов, влияющим на качество их жизни, комплаентность и прогноз, является особенно значимым [13].

Список литературы

1. Гехт А.Б., Попов Г.Р. Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2014. С. 223.
2. Государственный реестр лекарственных средств // <http://grls.gosminzdrav.ru>
3. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка // http://www.remedium.ru/section/state/detail.php?ID=46319&SHOWALL_1=1
4. Иллариошкин С.Н. // Фарматека. 2013. № 13. С. 28.
5. Иллариошкин С.Н. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2006. № 11. С. 26.
6. Карпов О.И. // Фарматека. 2004. № 3/4. С. 15.
7. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М., 2014.
8. Панюшин Р. // Фармацевт. вестн. 2003. № 16. С. 23.
9. Селиверстов Ю.А., Иллариошкин С.Н. // Журн. неврол. и психиатр. 2013. № 11. С. 100.
10. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. // Кач. клин. практ. 2013. № 2. С. 63.
11. Aquino C.C., Fox S.H. // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 80.
12. Brefel-Courbon C. // Presse Med. 2002. V. 31. P. 1240.
13. Clarke C.E. // Mov. Disord. 1995. V. 10. P. 250.
14. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use // http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf
15. Espay A.J. et al. // Neurology. 2015. V. 84. P. 1.
16. Fahn S., Poewe W. // Mov. Disord. 2015. V. 30. P. 1.
17. Hauser R.A. et al. // Arch. Neurol. 2006. V. 63. P. 1756.
18. Jellinger K.A. // J. Neurol. Sci. 2011. V. 310. P. 107.
19. Jenner P. et al. // J. Parkinson's Dis. 2013. V. 3. P. 1.
20. Manson A. et al. // J. Parkinson's Dis. 2012. V. 2. P. 189.
21. Nightingale C.H. // Clin. Drug Invest. 2000. V. 19. P. 293.
22. Poewe W. // Eur. J. Neurol. 2008. V. 15. Suppl. 1. P. 14.
23. Poewe W. // Clin. Interv. Aging. 2010. V. 7. P. 229.
24. Rascol O. et al. // Handb. Clin. Neurol. 2007. V. 84. P. 73.



Продолжается подписка
на научно-практический журнал

“NERVNYE BOLEZNI”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 420 руб., на один номер – 210 руб. Подписной индекс 81610.



Продолжается подписка
на научно-практический журнал

“АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 37211.



Продолжается подписка на журнал
непрерывного медицинского образования

“ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 480 руб., на один номер – 240 руб. Подписной индекс 81166.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на эти и любые другие журналы издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51