

Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-генерика

С.Ю.Марцевич, Я.В.Суханов, В.Г.Белолипецкая, Н.П.Кутишенко, И.Е.Колтунов
Отдел профилактической фармакологии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росздрав, Москва

Последние десятилетия отмечены значительными успехами в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Значительную роль в этом сыграли современные лекарственные препараты, доказавшие возможность положительно воздействовать на прогноз заболеваний; уменьшать вероятность осложнений и за счет этого продлевать жизнь больных.

Однако имеющееся в настоящее время огромное количество лекарственных препаратов создает практическому врачу значительные трудности при выборе лечения конкретному больному. 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-генериком и, что не менее важно, между разными генериками.

Последний этап выбора, пожалуй, наиболее сложен для клинициста, поскольку, во-первых, далеко не все понимают различия между препаратом оригинальным и препаратом-генериком, во-вторых, в доступной литературе практически отсутствует информация о свойствах конкретных препаратов-генериков.

Напомним, что 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 генериками.

В идеале под генериком понимают препарат с доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом [1], однако терапевтические свойства генериков изучаются редко, поскольку существующие правила их регистрации не предусматривают обязательного проведения клинических испытаний. Соответствие

генерика оригинальному препарату доказывают в первую очередь на основании так называемой фармацевтической эквивалентности (фактически изучают лишь один из ее компонентов, проводя пробы на растворимость *in vitro*) и фармакокинетической эквивалентности, или биоэквивалентности.

Биоэквивалентность изучают, проводя сравнительные испытания фармакокинетики разовых доз оригинального препарата и генерика на здоровых добровольцах. Обязательное использование рандомизированного перекрестного метода. Как ни странно, в нашей стране использование двойного слепого метода не является обязательным. 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 долго 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-генерика, 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 (AUC, C_{max} , 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-генерика не должны выходить за пределы 80–125% от таких же показателей для оригинального препарата, если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности генерика и оригинального препарата.

Таблица 1. Критерии биоэквивалентности для РФ

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

Примечание. Здесь и в табл. 2: тест – тестируемый генерик, референс – сравниваемый препарат (как правило, оригинальный).

Таблица 2. Фармакокинетические параметры индапамида при приеме индапа и тертенсифа

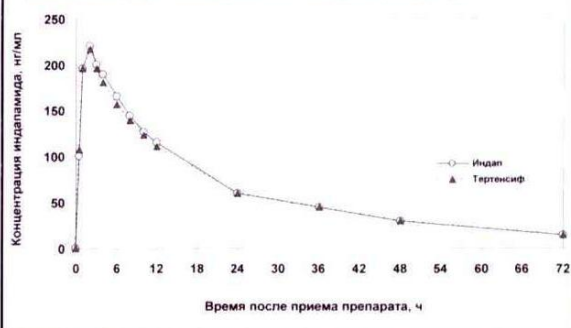
Параметр	Индап (тест)	Тертенсиф (референс)	Среднее значение биодоступности, %	Доверительный интервал, %
AUC_{0-24} , нг·ч/мл	4422±1293	4254±1068	102	99–108
C_{max} , нг/мл	238±48	218±40	109	104–114
t_{max} , ч	1,8±0,6	1,7±0,7	–	–
$t_{1/2}$, ч	19,1±8,1	20,4±11,9	–	–

В некоторых, в том числе европейских, странах критерии биоэквивалентности еще более мягкие: для всех указанных параметров допустим доверительный интервал 70–145%. 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, проводившей исследование биоэквивалентности, не зарегистрирован оригинальный препарат – ситуация не слишком частая, но и не исключительная (например, в России в настоящее время не зарегистрирован оригинальный препарат лизиноприла). Тогда исследование будет выполнено относительно уже разрешенного генерика, 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 биоэквивалентности 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 для многих препаратов-генериков (но, как оказалось, далеко не для всех), они недоступны практическим врачам. Существующие справочники по лекарственным препаратам не приводят данных ни по биоэквивалентности конкретных генериков, ни по их фармацевтическим свойствам. Интересно, однако, что в этих справочниках между разными генериками 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 генериков проходил клинические испытания.

Приведем конкретный пример исследования биоэквивалентности одного из генериков индапамида. Последний является хорошо изученным, весьма эффективным и безопасным гипотензивным препаратом, поэтому заслуженно пользуется большой популярностью среди врачей. Наличие многочисленных генериков создает достаточно острую конкуренцию между ними, причем для доказательства того, какой из этих генериков лучше, далеко не всегда используют методически строгие подходы [3]. Очевидно, что сравнение разных генериков должно начинаться именно с рассмотрения данных об их биоэкви-

Концентрация индапамида в крови 24 здоровых добровольцев после однократного приема 5 мг оригинального препарата (тергенсиф) и 5 мг генерика (индап).



Индап®

Индапамид, капс. 2,5 мг
Тиазидоподобный диуретик

ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ОДНА КАПСУЛА В СУТКИ

- Плавное снижение АД в течение 24 часов
- Обладает органопротективными свойствами
- Повышает качество жизни больных гипертонической болезнью
- Стандарты качества Европейского Союза
- Фармакоэкономические преимущества



Представительство в Москве:
Тел/факс: (095) 279-07-03, 279-56-05
E-mail: promedcs@sonet.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.

валентности оригинальному лекарственному препарату. Однако именно этих данных мы не видим ни в одной из публикаций, сравнивающих между собой разные генерики индапамида.

В представляемом исследовании изучали два препарата индапамида: капсулы по 2,5 мг индап (компания "PRO. MED. CS Praha a. s.") и таблетки по 2,5 мг, покрытые оболочкой, тертенсиф. Последний является оригинальным препаратом индапамида, распространяемым под таким названием в Чехии, там, где проводилось это исследование.

Исследование продемонстрировало, что средние фармакокинетические профили обоих препаратов практически совпали, это хорошо видно на приведенном рисунке. Значения фармакокинетических параметров тоже были очень близкими (табл. 2). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что генерик индапамида индап биоэквивалентен оригинальному препарату индапамида [4].

Приведенный пример наглядно иллюстрирует, насколько необходима публикация даже вполне 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.

Мы не знаем, часто ли встречаются случаи фармакокинетической неэквивалентности генерика и оригинального препарата, заставляющие отказать в регистрации производителям генерика. Однако наш собственный опыт показывает, что при сравнении фармакокинетики оригинального препарата и генерика у здоровых добровольцев могут выявляться весьма существенные различия. Эти различия не всегда могут быть статистически значимыми, но это можно объяснить недостаточным количеством испытуемых (в России изучение биоэквивалентности проводят всего на 18 здоровых добровольцах). Так, при сравнении фармакокинетики двух препаратов лозартана – оригинального и одного из генериков – был выявлен различный ход кривых концентрации двух препаратов, од-

нако достоверных различий в параметрах фармакокинетики зарегистрировано не было [5]. Повторно проведенное исследование с этими же препаратами подтвердило оцутимое различие в их фармакокинетических профилях [6], это говорит о том, что различия, зарегистрированные в первом исследовании, не были случайными и, безусловно, свидетельствуют о том, что между двумя препаратами существует различие (несмотря на формально установленную биоэквивалентность).

В заключение отметим, что в условиях существующей системы регистрации генериков, проведение их ограниченных клинических испытаний с использованием унифицированного и методически строгого подхода нам представляется совершенно необходимым. Однако такие испытания должны проводиться только после знакомства с данными биоэквивалентности (именно с данными, а не с заключением, что препараты биоэквивалентны), и эти данные должны быть "отправным пунктом" в принятии решения о судьбе конкретного генерика.

Литература

1. Мешковский А.И. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека*. 2003; 3: 103–4.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолитецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскул. тер. и профилактика*. 2004; 4: 77–82.
3. Поддиков Ю.М. Клинико-экономический анализ эффективности различных индапамидов у больных артериальной гипертензией I и II степени (ВОЗ/МОАГ, 1999 г.). *Южно-Российский мед. журн.* 2004; 4: 36–8.
4. Comparative evaluation of the bioavailability of two oral indapamide formulations: Indap cps, PROMEDCS Praha a.s., Czech Republic and Tertensif coated tbl, Les Laboratoires Servier, France. Open, randomized, cross-over study in healthy volunteers. (study INDAP/00.05/CZ). *Clinical study report, February 26, 2002.*
5. Белолитецкая В.Г., Марцевич С.Ю., Наумов Ю.И. и др. Изучение сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов брзоаар и козаар у здоровых добровольцев двойным слепым рандомизированным перекрестным методом. От исследований к клинической практике. *Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов*. СПб., 2002; с. 42–3.
6. Суханов Я.В., Белолитецкий Н.А., Белолитецкая В.Г. Сравнительное изучение фармакокинетики лозартана при приеме брзоаара и козаара. *Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии*. VI Российской научной конференции. М., 2005; с. 67–8.

Артериальная гипертензия у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. В фокусе проблемы – сердце как орган-мишень

А.В. Барсуков, В.А. Казанцев, М.С. Таланцева, А.В. Николаев, Т.А. Курганова
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Резюме. В результате обследования 57 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией II степени в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом или бронхиальной астмой было установлено, что для них характерны такие особенности суточного профиля артериального давления, как высокий уровень нагрузки давлением и недостаточная степень его ночного снижения. Подавляющему большинству лиц данной категории свойственен концентрический тип гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Пациенты с высокой степенью концентричности ГЛЖ имеют более выраженный дисбаланс вегетативной регуляции сердечного ритма с преобладанием симпатических влияний на миокард, а больные с низкой степенью концентричности ГЛЖ – более высокий уровень секреции альдостерона.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, гипертрофия левого желудочка, симпатико-адреналовая система, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Arterial hypertension in patients with chronic bronchopulmonary diseases: The heart as a target organ is the focus of the problem

A.V. Barsukov, V.A. Kazantsev, M.S. Talantseva, A.V. Nikolayev, T.A. Kurganova

Summary. Fifty-seven patients with grade 2 essential hypertension concurrent with chronic obstructive bronchitis or bronchial asthma were examined. They were found to have characteristics of the daily blood pressure profile, such as a high load due to pressure and its inadequate nocturnal lowering. The concentric type of left ventricular hypertrophy (LVH) is typical of the vast majority of persons of this category. The patients with a high LVH concentricity have a more significant imbalance of autonomic cardiac rhythm regulation with the preponderance of myocardial sympathetic impact while those with a low LVH concentricity showed higher aldosterone secretion.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive bronchitis, bronchial asthma, left ventricular hypertrophy, sympathoadrenal system, renin-angiotensin-aldosterone system.