

Оригинальные и генерические лекарства в кардиологии: актуальные вопросы взаимозаменяемости препаратов бисопролола

Современную фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) невозможно представить без β -адреноблокаторов (БАБ). Войдя в клиническую практику в начале 1960-х годов, БАБ до сих пор остаются фундаментом лекарственной терапии таких тяжелых и социально значимых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

За более чем полувековую историю клинического применения в этой группе препаратов появились более эффективные и безопасные лекарства — селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов. Благодаря высокой селективности в отношении β_1 -адренорецепторов миокарда они обладают более благоприятной переносимостью при длительном применении и убедительной доказательной базой в аспекте долгосрочного прогноза жизни при лечении АГ, ИБС и ХСН.

Одним из представителей кардиоселективных БАБ является бисопролол. С учетом мощной доказательной базы эффективности и безопасности применения в качестве средства для лечения ИБС, ХСН, АГ и аритмий бисопролол входит в Перечень важнейших лекарств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и занимает достойное место в арсенале лечебных средств каждого кардиолога и семейного врача.

Как фармакологически активная субстанция бисопролол был запатентован в 1976 г., а спустя 10 лет, в 1986-м, был одобрен для медицинского использования. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики бисопролола (выраженная кардиоселективность, возможность применения у коморбидных пациентов, высокая биодоступность, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий, двойной механизм элиминации) и положительный опыт клинического применения оригинального препарата способствовали появлению на фармацевтическом рынке многочисленных копий. Начиная с 2002 г. количество генериков бисопролола постоянно увеличивается. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) рекомендует к применению 16 лекарственных препаратов (ЛП) бисопролола от 8 производителей. В Украине бисопролол доступен под 29 торговыми наименованиями (ТН), которым соответствует 70 ЛП (20 — отечественных и 50 — зарубежного производства), из них 48 представлены в последнем выпуске Государственного формуляра лекарственных средств. Такое количество аналогов, содержащих одно и то же действующее вещество, чрезвычайно усложняет задачу выбора оптимального препарата для конкретного больного. Как у врача, так и у пациента возникает закономерный вопрос: чем различаются эти препараты? Есть ли между ними отличия в эффективности и безопасности или разница только в цене?

Безусловно, определенные различия имеются. **Конкор — оригинальный препарат бисопролола.** Все остальные — генерические копии. Чтобы сделать обоснованный выбор между оригинальным препаратом и его копиями, врач должен четко понимать различия между ними. Начнем с определения.

Согласно нормативным документам Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, оригинальный (инновационный) ЛП — препарат, впервые в мире зарегистрированный на основе полной документации, касающейся его эффективности, безопасности и качества (полного регистрационного досье).

Генерический лекарственный препарат (генерик) — ЛП, который имеет тот же количественный и качественный состав действующих веществ (ДВ) и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и взаимозаменяемость которого с референтным препаратом доказана соответствующими исследованиями. Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные ДВ считаются одним и тем же ДВ при условии, что они существенно не отличаются с точки зрения безопасности и эффективности. Различные лекарственные формы орального применения с немедленным высвобождением ДВ считаются одной и той же лекарственной формой. Эти определения полностью согласуются с международными документами — положениями ВОЗ, FDA, лекарственным законодательством других стран. Наличие полного комплекса доклинических (in vitro и in vivo на лабораторных животных) и клинических (на здоровых добровольцах и различных контингентах пациентов) исследований — основное отличие оригинального бисопролола (препарат Конкор).

Клинико-фармакологические особенности бисопролола, его эффективность и безопасность применения изучены в 72 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II и III фазы. В настоящее время проводится еще 11 РКИ IV фазы (углубленное пострегистрационное исследование препарата). Все эти исследования проведены с использованием оригинального препарата Конкор.

Безопасность применения и переносимость бисопролола после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), сахарным диабетом (СД), идиопатической легочной гипертензией изучались с применением конкретного препарата Конкор. Также именно на Конкоре показан благоприятный профиль метаболической безопасности бисопролола, изучены особенности фармакокинетики взаимодействия бисопролола и розувастатина, доказано отсутствие влияния на сексуальную функцию у мужчин.

Для генерических ЛП действующим законодательством (как украинским, так и международным) проведение доклинических и клинических пред- и пострегистрационных исследований не требуется. Это позволяет существенно снизить затраты на создание генерических копий. Таким образом, доказательная база эффективности и безопасности бисопролола — это доказательная база Конкора, которая не может быть автоматически перенесена на любой из его генериков.

Для регистрации на фармацевтическом рынке генерики должны подтвердить фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Остановимся немного подробнее на моментах, которые могут влиять на эффективность и безопасность воспроизведенных лекарств.

Фармацевтическая эквивалентность

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что оригинальный и генерический препараты содержат одно и то же ДВ в одинаковом количестве. Не требуется, а соответственно, не определяется

эквивалентность изомерного состава ДВ в оригинальных препаратах и генериках, хотя явление изомерии — внутримолекулярное изменение структуры химического вещества при сохранении постоянства его состава — имеет большое значение для фармакологической активности.

Хорошо известно, что молекулы лекарственных веществ взаимодействуют с четко определенными, специфическими именно для этого лекарственного вещества биомолекулами организма человека. При этом для взаимодействия необходимо полное структурное соответствие («подходят, как ключ к замку»).

Изомеры одного и того же ДВ за счет различной пространственной структуры обладают неодинаковым средством к соответствующим молекулам организма человека («ключ не соответствует замку») и, как следствие, оказывают неодинаковое терапевтическое воздействие, обладают различной эффективностью и безопасностью.

Это положение особенно важно для лекарственных средств медиаторного действия, к которым относится БАБ бисопролол. Специфичность активного центра β -рецептора в отношении стереоизомеров блокаторов — его важнейшая биологическая характеристика. Общей закономерностью фармакологических свойств БАБ является различная фармакологическая активность их изомеров — (S)-изомеры по β -блокирующим свойствам, как правило, в 50–100 раз превосходят (R)-формы, а так называемые неспецифические свойства (например, внутренняя симпатомиметическая активность) свойственна (R)-стереоизомеру. Следует подчеркнуть, что у молекулы бисопролола, как у всех БАБ, существует несколько стереоизомерных изомеров, которые имеют различия как в фармакодинамике, так и в метаболизме в организме человека.

Не менее значимо в процессе создания лекарств и явление полиморфизма кристаллов. Полиморфизм — это способность веществ существовать в разных кристаллических структурах. Классический пример полиморфизма — углерод, который имеет две полиморфные модификации: кубическую (алмаз) и гексагональную (графит). На сегодня явление полиморфизма показано для более чем 80% фармацевтических субстанций, в том числе для бисопролола. Каждая из известных модификаций является стойкой и образуется при соответствующих термодинамических условиях в процессе синтеза действующей субстанции, а в дальнейшем в процессе производства таблетированной лекарственной формы.

Вклад явления оптической изомерии и полиморфизма в терапевтическую неэквивалентность генериков весьма значителен. Разные производители в зависимости от способа синтеза получают ДВ бисопролола в виде смеси с различным соотношением изомеров. Вполне вероятно, что это может влиять на фармакологическую активность произведенных на их основе ЛП. Способ и условия синтеза ДВ, а также технология производства таблетированной лекарственной формы оказывают принципиальное влияние на кристаллическую структуру ДВ.



Н.В. Бездетко

Молекула оригинального препарата **Конкор** состоит из (S)- и (R)-изомеров в строго определенных пропорциях, имеет строго определенную кристаллическую структуру. Именно с этой точки зрения становится понятным, почему доказанной высокой кардиоселективностью и безопасностью обладает только оригинальный препарат бисопролола.

Отличия в способе синтеза ДВ могут также приводить к получению медикамента, обладающего более высоким, чем в оригинальном препарате, содержанием продуктов деградации и технологических примесей.

Генерическим препаратам разрешается отличаться от оригинальных ЛП составом вспомогательных компонентов (ВК), хотя эти вещества могут оказывать существенное влияние на фармакологическую активность готового лекарственного средства. От ВК зависят необходимая твердость и прочность, растворимость, время высвобождения, стабильность ДВ при хранении. Многие ВК производят химическим путем, поэтому, как и любые другие синтезируемые вещества, они могут содержать примеси, образовавшиеся в процессе производства, транспортировки, хранения, а также перешедшие в готовый продукт из сырья и материалов. Уровень таких примесей может существенно различаться. Таким образом, изменения в составе ВК способны повлиять на биодоступность ДВ, стабильность препарата при хранении, частоту нежелательных побочных реакций, развитие проявлений аллергии. В таблетке Конкора ВК составляют более 98% от состава. С учетом этого факта важность состава ВК в генериках бисопролола становится очевидной.

Биологическая эквивалентность

Биологическая эквивалентность предусматривает, что фармацевтически эквивалентные препараты имеют сравнимую биодоступность — скорость и степень всасывания ДВ в системный кровоток. Биоэквивалентность устанавливается в экспериментальных исследованиях с участием ограниченного количества здоровых добровольцев. При этом по регламенту ВОЗ и ЕС допускается различие в показателях биодоступности оригинального препарата и его генерика в пределах 20% (соответственно, разница между отдельными препаратами может достигать 40%). Оценка биоэквивалентности является достаточно сложным и дорогостоящим исследованием, поэтому далеко не для всех генерических препаратов бисопролола она проводилась.

Доказанная биоэквивалентность генерика оригиналу с высокой степенью вероятности позволяет предполагать, но не гарантирует равную терапевтическую эквивалентность. Биоэквивалентность

изучается в исследованиях с участием здоровых добровольцев при однократном введении максимальной терапевтической дозы. У пациентов с хроническими заболеваниями, особенно с ССЗ, на показатели биодоступности (а значит, и на активную дозу препарата в общем кровотоке) могут влиять многочисленные факторы.

Терапевтическая эквивалентность

Терапевтическая эквивалентность — равная клиническая эффективность и безопасность ЛП, содержащих одно и то же ДВ, — устанавливается при проведении прямых сравнительных клинических исследований.

В США и ЕС по результатам таких исследований генерикам, показавшим терапевтическую эквивалентность с оригиналом, присваивается код А. Генерики, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными оригинальным препаратам, имеют код В. Генерики с кодом А признаются взаимозаменяемыми препаратами и вносятся в специальный справочник, известный как «Оранжевая книга». В настоящее время в справочнике FDA соответствующий код имеют только 7 препаратов бисопролола, более половины которых не зарегистрированы в Украине. В Украине в настоящее время существует аналог «Оранжевой книги» — «Довідник еквівалентності лікарських засобів». Это первое в Украине издание, которое на основании документации, поданной в Фармцентр МЗ, информирует о том, для каких генерических ЛП, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, доказана биоэквивалентность оригиналу.

Фармакоэкономические аспекты генерической замены

Основное и единственное преимущество генерических препаратов перед оригинальными — более низкая цена. Однако цена препарата — это не одно и то же, что цена курса лечения. Более дешевые генерики могут отличаться от оригинального ЛП по клинической эффективности (многочисленные причины этого описаны выше). Для достижения необходимого терапевтического эффекта приходится увеличивать дозу генерика, что, в свою очередь, сказывается на стоимости терапии. Это положение подтверждается рядом клинических исследований.

В исследовании С. Н. Толпыгиной и С. Ю. Марцевича проводилось сравнение терапевтической эффективности и затрат на лечение оригинальным бисопрололом Конкор и одним из его генериков. При одинаковой переносимости препаратов Конкор проявил большую клиническую эффективность: через 2 нед терапии в группе Конкора целевого уровня артериального давления (АД) достигли 62% больных, тогда как в группе генерика — лишь 43%; через 6 нед — 84 и 62% соответственно. Для достижения равного эффекта дозу генерика пришлось увеличить в 1,2 раза, 35% пациентов для должного гипотензивного эффекта был добавлен второй препарат (в группе Конкора — только 13%). В итоге суммарные затраты на обеспечение эквивалентного гипотензивного эффекта при применении Конкора оказались ниже по сравнению с использованием его генерических копий.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения в течение 6 нед оригинального бисопролола (Конкор) и двух его генериков у пациентов с ИБС проведен Е. И. Тарловской и Т. И. Чудиновских. Установлено, что Конкор значительно превосходит генерические препараты по пульс-урежающему эффекту. Средняя доза Конкора для достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) была достоверно меньше, чем генериков, за счет чего фармакотерапия оригинальным бисопрололом оказалась экономически более выгодной.

Н. Ю. Григорьева и соавт. провели сравнение клинической эффективности оригинального бисопролола и генерического ЛП у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОЗЛ. Результаты исследования показали, что целевой диапазон ЧСС и улучшение функции эндотелия достигаются только при назначении оригинального бисопролола (Конкор). Генерический препарат не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), а также концентрации в сыворотке метаболита оксида азота. Через 12 нед у пациентов, принимавших Конкор, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) оригинального бисопролола. У обследованных, принимавших генерик бисопролола, через 12 нед зарегистрировано статистически значимое ухудшение показателей ФВД.

В продолжение данного исследования Н. Ю. Григорьевой и соавт. проводилась сравнительная оценка терапевтической эквивалентности Конкора и трех его генериков. Показано, что Конкор оказывал более выраженное действие на ЧСС и показатель ЭЗВД по сравнению с генериками ($p < 0,001$). Снижение уровня окислительного стресса было зарегистрировано только в группе больных, принимавших оригинальный бисопролол ($p < 0,001$). На основании полученных результатов авторы рекомендуют с целью предупреждения развития нарушенной бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующее ХОЗЛ, назначать оригинальный бисопролол.

Все вышеизложенное свидетельствует, что оригинальные и генерические препараты не являются полностью идентичными и переносить данные об эффективности и безопасности оригинальных препаратов

на их генерические копии можно только при наличии соответствующих сравнительных исследований.

Результаты приведенных выше работ позволяют утверждать, что оригинальный бисопролол Конкор в отличие от генериков обеспечивает пациентам с ССЗ эффективную кардио- и вазопroteкцию, контроль ЧСС и АД, высокую безопасность применения, доказанную в многочисленных РКИ. Экономия средств при замене оригинального бисопролола на генерик может оказаться кажущейся за счет увеличения дозы препарата, необходимости назначения дополнительных лекарственных средств для достижения целей терапии.

Список литературы находится в редакции.

UA-CONC-PUB-082018-006

RUS-CIS/CONCO/0818/0063

3v

Конкор® Конкор Кор®

Бисопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор
Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бисопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. н. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна

інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353: 9–13.

ТОВ Фарма Старт | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
 Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості