

С.Ю. Штрыголь, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Национального фармацевтического университета, г. Харьков

Оригинальные препараты и генерики: муки выбора

Генерические препараты, наводнившие в последние десятилетия фармацевтические рынки большинства стран мира, подарили надежду человечеству на то, что медицинская помощь может стать более доступной. В то же время практика применения генериков в различных областях медицины показала, что их эффективность и безопасность далеко не всегда соответствуют таковым брендовых препаратов.

Сегодня фармацевтический рынок Украины предлагает потребителю широкий ассортимент лекарственных средств, имеющих одно и то же действующее вещество, но различные торговые названия. Подобное многообразие объясняется присутствием на рынке 2 классов лекарственных средств – инновационных (оригинальных) и генерических (препаратов-копий). Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, инновационный препарат – это референтный препарат, эффективность, безопасность и качество которого детально изучены в ходе доклинических и клинических исследований, а процесс производства регламентируется определенными технологическими стандартами (GMP – Надлежащая производственная практика) и проходит процедуру контроля качества. В свою очередь, генериком считается взаимозаменяемый с оригинальным продуктом лекарственный препарат, который может быть выведен на рынок после завершения срока действия патента последнего (до 25 лет) или других исключительных прав.

Взаимозаменяемость подразумевает, что в процессе лечения оригинальное лекарственное средство может быть замещено препаратом-копией без риска значимого уменьшения эффективности и безопасности терапии. Подобного эффекта можно достичь только при условии фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности генерика брендовому препарату.

Фармацевтическая эквивалентность предусматривает наличие в составе инновационного продукта и воспроизведенного препарата одного и того же активного ингредиента в одинаковом количестве и подобной форме. При этом используемые вспомогательные вещества (наполнители, красители и др.) могут быть разными. Фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность) – это соответствие биодоступности и метаболизма генерического и оригинального препаратов при введении их в организм в одинаковой дозе. В свою очередь, терапевтическая эквивалентность подразумевает, что генерик и брендовый препарат обладают равной эффективностью и безопасностью, которые были подтверждены в ходе клинических исследований.

Для большинства потребителей основным отличием между оригинальным лекарственным средством и генерическим препаратом является стоимость. Инновационные препараты всегда дороже генериков, при этом в ряде случаев разница может достигать 10 и более раз. Это связано с тем, что в стоимость оригинального препарата заложены затраты компании-производителя не только на разработку активной молекулы и технологии ее воплощения в определенную лекарственную форму (около 20% инвестиций), но и на проведение экспериментальных, доклинических, клинических и постмаркетинговых исследований, соответствующих требованиям GCP (Надлежащей клинической практики). В среднем период от начала разработки оригинального лекарственного средства до получения заявителем первичного регистрационного досье составляет 20 лет. В результате на фармацевтический рынок выводится инновационный препарат, эффективность и безопасность которого статистически достоверно доказаны в ходе исследований, проведенных как на этапах регистрации препарата, так и в пострегистрационном периоде.

В свою очередь, производители генерических препаратов не обременены подобными обязательствами,

что позволяет им существенно снизить расходы на производство лекарственного препарата, а значит, и его конечную стоимость.

К сожалению, в последнее время все чаще встречается ситуация, в которой основное преимущество генерических средств – доступность – нивелируется недостаточным уровнем качества этих препаратов.

В основе подобного явления чаще всего лежит отсутствие биоэквивалентности генерика инновационному препарату вследствие использования производителем более дешевых активных фармацевтических ингредиентов, различий в физико-химических свойствах действующих веществ (степени дисперсности, полиморфизма и др.) и составе вспомогательных веществ, особенностей технологического процесса при производстве и др. Указанные факторы не только приводят к снижению эффективности препаратов, но и могут увеличивать риск развития побочных эффектов терапии. В частности, одно только изменение состава вспомогательных веществ может послужить причиной появления нежелательных реакций (J.A. Reiffel, P.R. Kowey, 2000; A. Johnston, P. Blitsky, U. Frei et al., 2004; A.A. Genazzani, F. Pattarino, 2008).

Одним из примеров, иллюстрирующих различия в эффективности брендовых и генерических лекарственных средств, является исследование Ю.М. Степанова и соавт. (2014). В проведенном наблюдении приняли участие 80 пациентов с хроническим гастродуоденитом и *H. pylori*-инфекцией (средний возраст участников – 47,5 ± 16,4 года), которые были рандомизированы на несколько групп в зависимости от того, какой из препаратов коллоидного субцитрата висмута был выбран в качестве дополнения к стандартной 10-дневной тройной схеме эрадикационной терапии (ингибитор протонной помпы в стандартной дозе, амоксицилин по 1000 мг и кларитромицин по 500 мг 2 р/сут). В первой группе была использована традиционная схема антихеликобактерной терапии, во второй она была дополнена оригинальным препаратом Де-Нол® (коллоидный субцитрат висмута производства компании «Астелас»). Участники третьей группы в качестве дополнения получили Вис-Нол® (генерический препарат висмута отечественной компании «Фармак»), четвертой – Гастро-Норм® («Артериум»). Препараты висмута назначались пациентам по 1 таблетке с частотой 4 р/сут. После завершения курса терапии была проведена оценка динамики жалоб и данных объективного осмотра, а также частоты возникновения побочных реакций. Контроль эрадикации осуществлялся путем выявления антигена *H. pylori* в кале (т. н. стул-тест) через 1 мес по окончании курса лечения.

На фоне терапии общее состояние больных во всех группах значительно улучшилось как по субъективному, так и по объективному критериям. Побочных реакций, которые бы потребовали прекращения лечения, ни в одной из групп зарегистрировано не было. Наиболее часто нежелательные явления наблюдались в первой группе (горечь во рту, аллергическая реакция в виде сыпи на коже и зуда, диарея, вздутие живота, тошнота) и значительно реже – во второй группе (горечь во рту, тошнота). Анализ результатов контрольных исследований (стул-тест на *H. pylori*) подтвердил целесообразность включения в состав трехкомпонентной схемы эрадикационной терапии препаратов висмута, а также продемонстрировал тот факт, что оригинальный препарат Де-Нол® в сравнении с генерическими средствами более значимо повышал антихеликобактерную

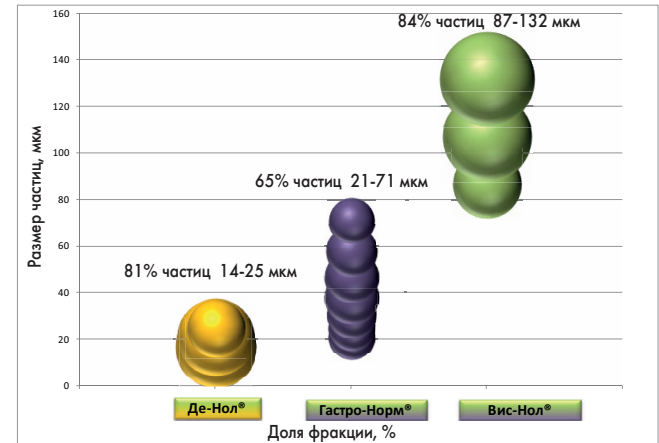


Рис. Дисперсность препаратов висмута

активность курса лечения. Эрадикация возбудителя была достигнута у 13 (65,0%) пациентов первой группы, 20 (100,0%) – второй, 18 (90,0%) – третьей и 17 (85,0%) участников четвертой группы.

Одной из причин различной эффективности оригинального препарата висмута и его генерических копий в данном исследовании могли быть физико-химические свойства входящих в их состав активных компонентов.

Как известно, в результате растворения коллоидный субцитрат висмута должен образовывать защитную пленку, предупреждающую контакт поврежденных участков слизистой оболочки с желудочным соком. Процесс формирования данной пленки и, соответственно, эффективность того или иного препарата на основе висмута напрямую зависят от характера дисперсности (степени и полиморфизма) коллоидного раствора. Результаты наблюдения Ю.М. Степанова подтолкнули нас к изучению особенностей фракционного состава и полиморфизма дисперсности оригинального лекарственного средства (Де-Нол®) и генерических препаратов (Вис-Нол®, Гастро-Норм®) на основе коллоидного субцитрата висмута, которые могли быть одной из причин их неодинаковой клинической эффективности.

Методика приготовления суспензии в нашем исследовании предусматривала растворение дозированного количества препарата в 50 мл 0,01 моль/л соляной кислоты с последующим перемешиванием раствора в течение 30 мин и его оценкой на лазерном анализаторе размеров частиц. Согласно полученным результатам наибольшая полидисперсность наблюдалась при растворении препарата Гастро-Норм® (размер частиц 0,097-97 мкм), а наименьшая – препарата Вис-Нол® (47-131 мкм). В то же время оригинальный препарат Де-Нол® занимал среднее положение между исследуемыми лекарственными средствами по показателю полиморфизма дисперсности (частицы 6-47 мкм), но превосходил их по степени дисперсности. В частности, количество частиц с размерами 14-25 мкм в растворе препарата Де-Нол® достигало 81%, тогда как в других образцах величина частиц была большей – 87-132 мкм и 21-71 мкм для Вис-Нола и Гастро-Норма соответственно (рис.).

Таким образом, основным преимуществом генерических препаратов перед оригинальными лекарственными средствами является более низкая стоимость, что крайне актуально для жителей не только Украины, но и стран с высоким уровнем социально-экономического развития. Тем не менее несоответствие профиля эффективности и безопасности генерических препаратов таковому брендовым по вине различных факторов (физико-химических свойств, различий в технологии производства, составе вспомогательных веществ и др.), нередко встречающееся на практике, может лежать в основе низкой результативности терапии и увеличения риска возникновения побочных явлений в связи с применением генериков.