

# Бренды или дженерики: за и против. Чем лечить гастроэнтерологического пациента?

**Международная анатомо-терапевтическо-химическая классификация (классификационная система) АТС была принята Всемирной организацией здравоохранения в качестве международного стандарта методологии, предназначенного для проведения статистических исследований в области оборота лекарственных средств в разных странах.**

Классификация АТС подразделяет лекарственные препараты (ЛП) на уровни и группы, основываясь на направленности действия лекарственного вещества (анатомический орган или система) и его химических (состав, структура), фармакологических и терапевтических характеристиках. Классификация удобна для определения места искомого препарата в общей структуре лекарственных средств (при наличии информации о его действующем веществе – активном ингредиенте), а также, при необходимости, для выбора того или иного средства исходя из показаний для медицинского применения. Имея иерархическую структуру, АТС существенно облегчает логическое подразделение современного арсенала лекарств на группы. И самое главное, врач получает независимую информацию о свойствах и терапевтическом действии лекарства. Ответственность за дальнейший выбор препарата лежит непосредственно на враче.

Именно с этого момента возникают вопросы относительно того, какой же из препаратов – носителей известного действующего вещества лучше назначить. На самом деле рынок лекарственных средств велик, а аптечный ассортимент порой насчитывает десятки препаратов, имеющих в составе один и тот же активный ингредиент. Какой из них выбрать? Чем они отличаются между собой и отличаются ли вообще?

Осуществлять выбор лекарственного средства следует исходя из понимания понятий «оригинальный ЛП» и «генерический ЛП». К сожалению, несмотря на достаточное количество источников информации по данному вопросу, смысл упомянутых терминов ясен только 20% пациентов и 60% врачей (З.А. Арифудина и соавт., 2002) [1]. Оригинальный (инновационный) препарат – это лекарственное средство (как правило, патентованный препарат), впервые получившее разрешение на маркетинг на основании документов, подтверждающих его эффективность, безопасность и качество в соответствии с законодательными требованиями, установленными на момент получения такого разрешения [2]. На создание оригинального ЛП, его тестирование, апробацию до первичной регистрации компания-производитель тратит до 20 лет, но далеко не каждое вышедшее из научной лаборатории лекарство в итоге окажется на фармацевтическом рынке. Интересно, что расходы на само создание лекарственного средства составляют не более 20% инвестиций компании-производителя в новый продукт. Львиная доля расходов идет на его экспериментальное и клиническое изучение, при этом тестирование ЛП может быть прервано на любом этапе – доклиническом или клиническом – в том случае, если препарат демонстрирует нежелательные эффекты, имеет недостаточную эффективность, безопасность и т. д. Таким образом, затраты на создание одного лекарственного средства достигают 600 млн долларов, что объясняет высокую стоимость оригинального препарата, практически не зависящую от длительности пребывания последнего на рынке.

По прошествии 25 лет, в течение которых оригинальный ЛП имеет патентную защиту, появляются лекарства-копии, называемые дженериками (т. е. воспроизведенными, непатентованными) [3]. Дженерики продаются либо под общепринятыми непатентованными (международными) названиями, например пантопризол, нифедипин, ацетилсалициловая кислота, либо под торговыми названиями, присваиваемыми производителями с целью придания продукту новой индивидуальности и уникальности. Так появляются целые генерации однотипных препаратов под разными названиями.

Одним из важнейших преимуществ появления на рынке дженериков является возможность назначать действующее вещество большему количеству пациентов по более низкой по сравнению с оригинальными препаратами цене, а значит, экономить средства. В качестве примера приведем данные, опубликованные министерством здравоохранения Италии. Так, в 2002 г. благодаря переходу на генерические препараты правительством этой страны было сэкономлено 25 млн евро [4]. Тенденция к увеличению назначений генерических препаратов отмечается во всех странах мира. Например, доля дженериков, назначаемых английскими семейными врачами, за период 1985-1995 гг. возросла с 35 до 55% [5]. Объем продаж воспроизведенных ЛП в США составляет около 25%, Германии – 35%, Великобритании – 55%, Венгрии – 55%, Польше – 61%, Словакии – 66%, России – более 78% [6].

Таким образом, на первый взгляд, брендовые ЛП и дженерики отличаются стоимостью. На самом деле цена является лишь одним из аспектов, не отражающих качественного понимания разницы между препаратами и не обосновывает возможность выбора ЛП врачом.

Существуют формальные требования по отношению к производству лекарственных дженериков, регламентированные соответствующими нормативными документами ВОЗ. Так, производство лекарственных средств должно отвечать международным принципам Надлежащей производственной практики (GMP – Good Manufacturing Practice). Здесь включаются жесткие стандарты и требования по отношению к производству, помещениям, оборудованию, сырью, используемому для создания лекарственного препарата; к персоналу; методам контроля конечных и промежуточных продуктов, что в итоге должно обеспечить надлежащее качество готовой продукции. Что касается фармакологической идентичности, то воспроизведенный препарат должен иметь точно такой же состав, что и оригинальный. И это относится не только к действующему веществу, которое в случае генерических ЛП зачастую не идентично (при создании препарата используются различные соли активного ингредиента), но и вспомогательных компонентов. Изменение состава вспомогательных веществ может стать причиной возникновения различных побочных эффектов (J.A. Reiffel, P.R. Kowey, 2000; A. Johnston, P. Blitsky,

U. Frei et al., 2004; A.A. Genazzani, F. Patarino, 2008).

Соответствие критериям, предъявляемым к производству, далеко не всегда удовлетворяет потребности врача и пациента в отношении важнейших терапевтических характеристик лекарств – эффективности и безопасности. Поэтому следующим необходимым требованием к лекарствам-дженерикам, предъявляемым ВОЗ и прописанным в документе «Руководство для органов регулирования лекарственных средств» [2], является их полная взаимозаменяемость. ЛП считаются взаимозаменяемыми, если при переходе с одного на другой препарат, содержащий идентичное действующее вещество в соответствующей дозе, достигается идентичный клинический эффект при отсутствии новых побочных действий. Рассмотрим условия, при которых на практике возникает потребность в замене одного ЛП другим.

- Не все торговые марки доступны на рынке (например, в отдаленных регионах страны).

- Врач назначает препарат по генерическому названию, что предполагает выбор между препаратами – носителями одного действующего вещества.

- Национальное законодательство разрешает генерическую замену (допустимо далеко не во всех странах).

- В клинике (аптеке) пациент получает препарат той торговой марки, которая имеется в наличии (в разных случаях используются препараты с различными торговыми названиями).

- После выписки из стационара пациент получает лекарственный препарат под другим торговым названием.

- При покупке препарата пациент руководствуется собственными финансовыми возможностями (ситуация особо актуальна для постсоветских стран).

Таким образом, чтобы осуществить адекватную замену, получить ожидаемый эффект и обеспечить необходимый профиль безопасности, заменяемые препараты должны быть равнозначными, эквивалентными. В связи с этим появилось следующее важное требование к дженерикам: подтверждение биоэквивалентности брендовому препарату. На практике, для того чтобы генерический препарат оказывал идентичный по сравнению с брендовым ЛП клинический эффект, он должен иметь идентичный оригинальному препарату профиль биотрансформации в организме, что, к сожалению, далеко не всегда возможно. Сама по себе терапевтическая эффективность любого препарата обусловлена его биодоступностью. Биодоступность – это скорость, с которой активные ингредиенты накапливаются в месте ожидаемого действия, что определяется по степени всасывания лекарственного вещества. Для оценки этого показателя необходимо определять концентрацию действующего вещества в цельной крови, сыворотке и плазме. Сравнительные исследования биодоступности позволяют выработать стандарты дальнейшей оценки эквивалентности различных ЛП и/или их серий. В связи с этим возникло



Е.Ю. Губская

понятие биоэквивалентности. Биоэквивалентность – это сравнительная оценка биодоступности препаратов, являющаяся одним из основных методов контроля качества генерических препаратов.

**!** В соответствии с требованиями ВОЗ (1994, 1996) ЛП можно считать биоэквивалентными, если они эквивалентны фармакологически, имеют одинаковую биодоступность и после назначения в одинаковой дозе обеспечивают должную клиническую эффективность и безопасность.

Изучение биоэквивалентности – это вид клинического испытания, в котором субъектом исследования является человек, поэтому к подобным исследованиям предъявляются те же требования (GCP – Надлежащая клиническая практика), что и ко всем клиническим испытаниям с участием человека. В соответствии с требованиями Управления по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) для доказательства биоэквивалентности дженерика необходимо, чтобы среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и скорость достижения пика концентрации в крови ( $C_{max}$ ) генерического ЛП не были ниже 20% и не превышали 25% от таковых оригинального препарата [7]. Кроме того, FDA требует, чтобы генерический препарат прошел обязательное сравнение с соответствующим оригинальным препаратом в небольших перекрестных исследованиях с участием 24-36 здоровых добровольцев. В Канаде для проведения подобных исследований минимальное количество участников должно превышать 12 человек. В странах СНГ требования к дженерикам существенно упрощены, а изучение биоэквивалентности чаще всего заменяется «исследованием по сокращенной схеме» с небольшим количеством участников.

Если при использовании выявляется несоответствие эффективности доз оригинального и генерического препаратов, выпускаемых в одинаковых лекарственных формах (например, пациент жалуется на недостаточную эффективность препарата, возврат симптоматики, не чувствует привычного эффекта или, наоборот, ощущает чрезмерное воздействие), следует говорить о биологической неэквивалентности. К сожалению, при проведении замены одного препарата другим снижение терапевтического эффекта или его отсутствие часто расцениваются врачами не как проявление неэквивалентности ЛП, а как

следствие неправильного подбора дозы, плохого комплайенса пациента, прогрессирования заболевания и т. д., что ведет к необоснованной коррекции доз препарата и дальнейшим ошибкам в ведении больного.

**!** Биологическую неэквивалентность ЛП следует предполагать, если:

- при замене одного ЛП другим эффект от назначения последнего не достаточен;
- в результате замены одного ЛП другим эффект от назначения последнего является чрезмерным;
- после замены одного ЛП другим у пациента появляются побочные эффекты, не возникавшие ранее;
- при замене одного ЛП другим изменяется характер течения заболевания (например, утяжеляется), а дозы, применявшиеся ранее, не обеспечивают получаемого ранее клинического эффекта.

В качестве примера приведем исследование Р. Crawford и соавт. (1996), посвященное оценке эффективности и выявлению побочных эффектов генерических противоэпилептических лекарственных средств. В исследовании с включением 2285 больных эпилепсией было выявлено, что перевод пациента с брендового ЛП на генерик становится причиной появления побочных эффектов, не наблюдавшихся ранее, в 10,8% случаев [8]. При оценке субъективных ощущений пациентов было установлено, что замена препаратов так или иначе ощущается ими: 68% больных эпилепсией чувствовали разницу при переходе с оригинального лекарственного средства на генерический препарат и 12% – в обратном случае. Кроме того, 20% больных эпилепсией отмечают существенные проблемы, связанные с заменой одного генерика другим [9] (рис.).



**Рис. Распределение пациентов с осложнениями**

Таким образом, исследователями был сделан вывод о том, что отрицательные явления, связанные с заменой оригинального противоэпилептического ЛП генериком, – возобновление припадков, более частые обращения за неотложной помощью, увеличение социальных затрат на коррекцию последствий – не сопоставимы с экономической выгодой от применения воспроизводимых лекарственных средств. В Италии в 2006 г. приняты Рекомендации по ведению больных эпилепсией, в которых отражены изложенные выводы [10]. Американская академия неврологии и Фонд эпилепсии требуют, чтобы пациенты и врачи были осведомлены о переходе с одного противоэпилептического средства на другое и дали соответствующее согласие [11].

Исследования, в разные годы изучавшие возможности замены оригинального ЛП на генерический в других областях медицины (кардиологии, неврологии, психиатрии, трансплантологии), подтвердили подобные заключения. При инсульте, нарушении сердечного ритма, эпилепсии, депрессии, в случае иммунодепрессивной терапии при трансплантации любое изменение эффективности или безопасности ЛП по сравнению с оригинальным препаратом может привести к серьезным или даже фатальным осложнениям [12-14].

Рассмотрим данные об амбулаторном применении генерических ЛП в практике семейной медицины. Исследование, в котором были опрошены 195 немецких врачей общей практики, показало, что 8% генерических препаратов менее эффективны по сравнению с оригинальными, а в 10% случаев при замене возникают нежелательные побочные эффекты. Более того, врачи сообщили о том, что свыше 10% больных категорически отказываются от перехода на генерические препараты [15].

Подобных исследований в гастроэнтерологии не так много. Как известно, в структуре гастроэнтерологической патологии самую многочисленную группу составляют кислотозависимые заболевания (КЗЗ), наиболее частыми из которых являются пептические язвы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и функциональная диспепсия. По данным Европейской ассоциации производителей генерических препаратов (EGA – European Generic Medicines Association), наибольшее количество генериков назначается именно для лечения этих заболеваний, в первой линии терапии которых применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Действительно, ИПП в соответствии с международными рекомендациями,

ведущими специалистами неоднократно поднимается вопрос о невозможности с уверенностью говорить о «полной взаимозаменяемости генериков, присутствующих на фармацевтическом рынке Украины» [16]. В рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях продемонстрированы статистически значимые преимущества оригинальных ИПП перед генерическими при лечении ГЭРБ и проведении антихеликобактерной терапии [20]. Голландские авторы в 2009 г. опубликовали факты появления осложнений ГЭРБ, ассоциируемых с длительным употреблением большими генерических ИПП омепразола и пантопразола. М.Н. Otten, J.F. Lekkerkerker и соавт. (2009) выразили обеспокоенность тем, что с момента появления генерических препаратов ИПП в Европе стали регистрироваться случаи неблагоприятного течения некоторых заболеваний. В публикации авторы попытались объяснить причины неадекватности клинической эффективности обоих воспроизведенных препаратов. В качестве основных гипотез рассматриваются двухфазный метаболизм, связанный с повышением pH желудка, инициирующим преждевременную инактивацию генерического ИПП, и различия в составе кислотоустойчивых оболочек генериков по сравнению с брендовыми ЛП. Такие факторы могут лежать в основе измененной абсорбции лекарственных средств и, далее, неконтролируемого снижения клинической эффективности препаратов [21], а значит, могут становиться причиной формирования недопустимых осложнений. Представленные данные свидетельствуют в пользу того, что в отношении эффективного купирования проявлений ГЭРБ (особенно ее эрозивной формы), а также проведения антихеликобактерной терапии наибольшего клинического и патогенетического эффекта следует ожидать от оригинальных препаратов новых поколений [20]. Говоря об эрадикации H. pylori, нельзя упустить тот факт, что проведение неуспешной эрадикации с использованием малоэффективных ИПП становится причиной формирования резистентности микроорганизма, а повторное лечение резистентных штаммов любой инфекции, как известно, является дорогостоящим. Другим известным недостатком генерических ИПП является снижение эффективности во время хранения. Так, 9 из 10 препаратов омепразола через 6 мес уже не соответствуют стандартам качества. Известны генерики омепразола различных производителей, прием которых в течение 7 дней достоверно не влиял на уровень pH желудочного содержимого [22].

В 2005 г. в Украине было зарегистрировано 30 препаратов из группы ИПП различных производителей, основными представителями которых были генерические препараты омепразола (оригинальный в Украине отсутствует). По состоянию на апрель 2011 г. в нашей стране зарегистрировано уже 58 ИПП, из которых только 3 ЛП являются оригинальными. И если 5-6 лет назад в прессе активно обсуждались возможности широкого применения в гастроэнтерологии генериков омепразола, то сегодня, пожалуй, более актуальна проблема появления генерации копий пантопразола.

**!** Оригинальный пантопризол выпускается под названием Контролок уже на протяжении более 20 лет. За это время с указанным ЛП уже проведено более 350 клинических испытаний в ведущих исследовательских центрах с включением 832 тыс. пациентов из разных стран. Количество пролеченных Контролоком больных во всем мире сегодня ориентировочно составляет более 578 млн человек.

Украинские врачи знакомы с Контролоком более 10 лет, и за это время препарат зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное лекарственное средство, широко применяющееся не только в гастроэнтерологии, но и в хирургии, кардиологии, ревматологии, лечении пациентов с кислотозависимой патологией, терапии детей т. д. (Н.В. Харченко, О.И. Жаринов, 2010; С.М. Ткач, 2010; О.Г. Шадрін і співавт., 2010; И.Л. Клярская и соавт., 2009; 2010). Будет ли замена оригинального Контролока эффективной и безопасной? Покажет время...

К сожалению, в Украине, где количество представленных на рынке генериков значительно превышает число брендовых препаратов, все еще допускается замена провизором одного препарата другим. Население вынуждено обеспечивать себя медикаментами самостоятельно, исходя из собственных возможностей, поэтому чаще всего предпочтение отдается тому лекарству, которое оказывается доступнее по цене. На самом деле, работая в таких условиях и назначая лечение, врач вынужден учитывать его медико-экономическую эффективность, которая подразумевает соизмеримость результатов лечения с материальными затратами. Как показывает опыт, результаты лечения оказываются значительно лучше при назначении оригинальных лекарственных препаратов.

#### Литература

1. Арифудина З.А., Бунятян Н.Д., Кузнецов А.С. Дженерики – реальная альтернатива оригинальным лекарственным препаратам // Фармация. 2002. № 1.
2. Руководство для органов регулирования лекарственных средств (Серия пособий по вопросам регулирования № 5) Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1999.
3. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии // Remedium. 2003. № 7-8. С. 4-9.
4. Borgherini G. The Bioequivalence and Therapeutic Efficacy of Generic Versus Brand-Name Psychoactive Drugs. Clin Ther 2003; 25 (6): 1578-1592.
5. Department of Health. Statistics of prescriptions dispensed in the Family Health Services Authorities: England 1985-1995 Statistical Bulletin 1995; 17: 1-15.
6. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии // Remedium. – 2003. – Июль-август. – С. 4-9.
7. Welage L.S. et al. Understanding the Scientific Issues Embedded in the Generic Drug Approval Process. J AM Pharm Assoc 2001; 41 (6): 856-867.
8. Crawford P., Hall W.W., Chappell B. et al. Generic prescribing for epilepsy: Is it safe? Seizure. 1996; 5: 1-5.
9. Дубенко А.Е. Применение брендовых и генерических противоэпилептических препаратов // Здоров'я України. – 2010. – 3 (14). – С. 44-46.
10. Perucca E., Albani F., Capovilla G. et al. Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs // Epilepsia. 2006; 47 Suppl 5: 16-20.
11. Gonzalez de Dios J., Ochoa-Sangrador C., Sempere A.P. Generic drugs in the treatment of epilepsy // Rev Neurol. 2005 Dec 1-15; 41 (11): 676-83.
12. Grubb B.E. Recurrence of ventricular tachycardia after conversion from proprietary to generic procainamide. Am J Cardiol. 1989; 63: 1532-1533.
13. Kowey P.R. Pharmacological effects of antiarrhythmic drugs: Review and update. Arch Intern Med. 1998; 158: 325-33.
14. Ozahowski T.P., Greenberg M.L., Mock P.E. Clinical inequivalence of generic and brand name type IA antiarrhythmic drugs. Pacing Clin Electrophysiol. 1998; 21: 809.
15. Simmenroth-Nayda A., Hummers-Pradier E., Ledig T. Prescription of generic drugs in general practice. Results of a survey of general practitioners // Med. Klin. (Munich). – 2006. – Vol. 101 (9). – P. 705-710.
16. Чернявский В.В. Опыт применения ингибиторов протонной помпы при кислотозависимых заболеваниях: предпочтения врачей и их обоснованность // Здоров'я України. – 2009. – № 21/1. – С. 20-21.
17. Передерий В.Г., Чернявский В.В. Медико-экономическая эффективность стандартных схем эрадикации H. pylori с включением оригинального и генерического рабепразола // Здоров'я України. – 2006. – № 21/1. – С. 28-29.
18. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Пучков К.С., Чичула Ю.В. Сравнительная антисекреторная эффективность оригинального и генерического рабепразола по данным pH-мониторинга // Здоров'я України. – 2006. – № 8. – С. 63-64.
19. Передерий В.Г., Чернявский В.В., Кузнецов Ю.Г. Сравнительная эффективность оригинального и генерического рабепразола // Здоров'я України. – 2006. – № 8. – С. 28-29.
20. Фадеев Г.Д. Ингибиторы протонной помпы: критерии выбора // Сучасна гастроентерологія. – № 4 (14). – С. 74-76.
21. Otten M.H., Lekkerkerker J.F., Mulder C.J. Why some proton pump inhibitors are more equal than others // Ned Tijdschr Geneesk. – 2009. – P. 153: B414.
22. Современная антисекреторная терапия в гастроэнтерологии // Здоров'я України. – 2004.