

Актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов: оригинальный бисопролол или воспроизведенные лекарственные средства (дженерики)?

Д.м.н. М.Л. Максимов¹, к.м.н. А.С. Ермолаева²

¹ КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Считается, что применение дженерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение. Однако если пациент приобретает не оригинальный препарат, а низкокачественный дженерик, то в лучшем случае получает менее эффективное средство, а чаще всего — существенные нежелательные лекарственные реакции, на лечение которых тратятся средства, время и силы как пациента, так и его семьи. Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики), имеющие данные биоэквивалентности, далеко не всегда равны по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Относительно низкая стоимость дженериков — их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами. Источниками низкой стоимости дженерических лекарственных средств могут являться устаревшие или упрощенные технологии производства, субстанция низкого качества, отсутствие сравнительных клинических исследований с оригиналом; отсутствие долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии. В статье приводятся примеры неэквивалентности присутствующих на отечественном фармацевтическом рынке воспроизведенных препаратов, в частности, дженерических препаратов бисопролола, которые отличаются от оригинального препарата и по эффективности, и по безопасности.

Ключевые слова: оригинальные препараты, воспроизведенные средства, дженерики, бисопролол, взаимозаменяемость, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, безопасность, эффективность.

Для цитирования: Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Актуальные вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов: оригинальный бисопролол или воспроизведенные лекарственные средства (дженерики)? // РМЖ. 2018. № 6(1). С. 29–32.

ABSTRACT

Topical issues of interchangeability of medicinal preparations: original bisoprolol or reproduced drugs (generics)? Maksimov M.L.¹, Ermolaeva A.S.²

¹ Kazan State Medical University, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Sechenov University, Moscow

The article discusses the topical issues of the drugs interchangeability. It is believed, that the use of generic drugs significantly reduces the cost of health care. However, if the patient buys a low-quality generic instead of an original drug, he at best receives a less effective remedy, but most often — significant undesirable drug reactions, for which the money, time and efforts of the patient and his family are spent. Bioequivalent reproduced medicines (generics) are not always similar in effectiveness and safety to original drugs. The relatively low cost of generics is their main and the only advantage over the original drugs. The reasons for the low cost of generics may be obsolete or simplified production technologies, use of low-quality substances, lack of comparative clinical studies with the original drugs; absence of multi-year studies of the long-term consequences of therapy. The article gives examples of the non-equivalence of reproduced drugs, presented in the domestic pharmaceutical market, in particular, generic preparations of bisoprolol, which differ from the original drug both in efficiency and safety.

Key words: original preparations, reproduced drugs, generics, bisoprolol, interchangeability, bioequivalence, therapeutic equivalence, safety, efficacy.

For citation: Maksimov M.L., Ermolaeva A.S. Topical issues of interchangeability of medicinal preparations: original bisoprolol or reproduced drugs (generics)? // RMJ. 2018. № 6(1). P. 29–32.

«Мы не настолько богаты, чтобы покупать дешевые вещи»

ВВЕДЕНИЕ

К середине 2018 г. на российском фармацевтическом рынке насчитывается около 30 тыс. торговых наименований лекарственных препаратов [1]. По доле сегмента воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков) Россия (77%) занимает 3-е место после Китая и Индии.

нований лекарственных препаратов [1]. По доле сегмента воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков) Россия (77%) занимает 3-е место после Китая и Индии.

В то же время структура рынка стран «Большой семерки» формируется иначе: в США — 12% дженериков, в Японии — 30%, в Германии — 35%, во Франции — 50%, в Англии — 55%, в Италии — 60%, в Канаде — 64%. На российском рынке отдельные оригинальные препараты имеют несколько десятков и даже сотен воспроизведенных аналогов [2]. Потребителю без медицинского образования разобраться с выбором лекарственного препарата очень сложно. Иногда неясно, почему два препарата с одним общим международным непатентованным наименованием (МНН) отличаются по цене в несколько раз. Считается, что применение дженерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение. Однако если пациент приобретает не оригинальный препарат, а препарат с таким же МНН, но «подешевле», зачастую низкого качества, то, скорее всего, препарат ему либо не поможет, либо поможет, но в более высоких дозах, став причиной иногда весьма тяжелых и не всегда предсказуемых нежелательных лекарственных реакций [3–6].

Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики), имеющие данные биоэквивалентности, далеко не всегда равны по эффективности и безопасности оригинальным препаратам. Основное отличие оригинального лекарственного средства (ЛС) от дженерика в большинстве случаев состоит в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эффективности и безопасности препарата. Разрешение на выпуск и распространение дженерического ЛС основывается на предположении, что его терапевтическая эффективность и безопасность будут воспроизведены при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим и фармакокинетическим признакам: всасыванию, распределению, метаболизму и выведению активного компонента препарата. Относительно низкая стоимость дженериков, их основное и, скорее, единственное преимущество перед оригинальными средствами, рассматриваемое в отрыве от их качества, может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Помимо медицинских последствий, сопряженных с неадекватным контролем симптомов, существуют также финансовые потери, когда в случае ухудшения состояния приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства [5–8].

Эквивалентность дженерика оригинальному лекарственному препарату

Оригинальным (бренд, референтный препарат) называется лекарственный препарат, ранее неизвестный и впервые выпущенный на рынок фирмой-разработчиком, прошедший полный цикл доклинических и клинических исследований, защищенный патентом на срок до 20 лет. Преимуществами оригинальных ЛС являются: доказанные в крупных рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта, жесткий контроль качества. Многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования имеют многомесячный, а то и многолетний период наблюдения, объективные критерии контроля и четкие конечные точки. Кроме этого, в клинических исследованиях новых оригинальных препаратов участвует достаточно большое количество пациентов, что позволяет широко и с большой степенью уверенности интерпретировать и анализировать данные. Разработка, синтез, исследование доклинической и клинической эффективности, безопасности, а также продвижение на фармацевтический рынок нового ЛС — доро-

гостоящий, длительный процесс, который впоследствии и определяет цену оригинального препарата [4–13].

Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик) имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный (оригинальный) лекарственный препарат, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [14]. Используя дженерик, врач и пациент предполагают его полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, однако на практике это не так. Более низкая стоимость дженериков (хотя на российском рынке встречаются дженерики, которые дороже оригиналов) обусловлена тем, что отсутствуют три этапа клинических исследований. Для регистрации воспроизведенного препарата достаточно провести только исследование биоэквивалентности. Для того чтобы снизить стоимость препарата, фармацевтические компании, производящие дженерики, либо используют отличную от оригинальной технологию производства, либо находят возможность приобретения более дешевых субстанций, например с другой степенью очистки. Обычно активная субстанция приобретаете в странах, малодоступных для контроля. Также источниками низкой стоимости дженерических ЛС могут являться: отсутствие сравнительных клинических исследований по сравнению с оригиналом; отсутствие изучения профиля безопасности; отсутствие долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии [4, 5, 12, 13].

Низкая по сравнению с оригинальным препаратом стоимость воспроизведенного препарата (дженерика) должна настораживать, а не радовать. Это может говорить об использовании устаревшего оборудования или о малоизвестном производителе и пр. Исключением могут являться разве что достаточно «старые», известные препараты, выпускающиеся более 50 лет [15].

Дженерическая замена — один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. Но не всегда снижение стоимости дженерического препарата оставляет сохранным качество ЛС, а подобная экономия в результате оборачивается непредвиденными тратами на увеличение дозы, добавление сопутствующей терапии, лечение побочных эффектов, а также увеличением сроков лечения. Создание ЛС, абсолютно идентичного оригинальному препарату, с технологической точки зрения является достаточно сложной задачей. Это связано с возможными различиями в производстве действующего вещества, что может приводить к изменению размера частиц, разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм. Во многих случаях оригинальные препараты и дженерики различаются по составу и количественному содержанию примесей, а также по составу вспомогательных веществ. Допустимы отличия и в процессе производства готовых лекарственных форм, и в свойствах оболочки. В результате всех этих факторов оригинальные и воспроизведенные препараты могут серьезно различаться как по терапевтической эффективности, так и по составу. Это подтверждается в ряде сравнительных исследований, проводившихся в последние годы [6, 7, 16, 17].

Так можно ли сказать, что оригинальные лекарственные препараты и дженерики полностью эквивалентны? Сопоставимость брендовых (оригинальных) и воспроизведен-

ных (дженерических) ЛС нередко подвергается сомнению. Особенно велик риск недостаточной терапевтической эффективности и нежелательных побочных явлений в случаях применения очень дешевых препаратов. Лишь надлежащий контроль сырья, процессов производства и готового продукта на разных стадиях обеспечивает адекватное качество воспроизведенных ЛС [4, 6].

Как свидетельствует реальная клиническая практика, препараты с различными торговыми названиями, имеющие в своей основе одинаковое действующее вещество, могут существенно отличаться по терапевтической эффективности [18–21]. Оценка эффективности дженерика должна основываться не только на субъективных ощущениях больного и врача, но, в первую очередь, на достижении целевых клинических точек, объективно отражающих эффект препарата: целевой уровень артериального давления (АД) и холестерина, прирост показателя форсированного выдоха, сроки нормализации температуры и эрадикации возбудителя инфекции, оценка состояния больного по специальным опросникам и т. д. Следует учитывать не только число больных, достигших в результате лечения целевых показателей «уровня здоровья», но и дозу препарата, которая потребовалась. Ярким примером клинической неэквивалентности дженерических препаратов служат данные, полученные в рандомизированном исследовании (С.В. Недогада и др.). В нем оценивалась клиническая эффективность по достижению целевого уровня АД у больных артериальной гипертонией 5 препаратов эналаприла (Ренитек — оригинальный эналаприл и Энап, Эднит, Инворил и Энам — дженерики). Указанные дженерики биоэквивалентны оригинальному препарату Ренитек (MSD). Для достижения целевого уровня АД средняя доза Ренитека для одного больного составила 12 мг/сут, Энапа — 15 мг/сут, Эднита — 15,6 мг/сут, Инворила — 20,6 мг/сут, Энама — 36,6 мг/сут. На основании полученных результатов был сделан вывод о неодинаковой терапевтической эффективности воспроизведенных препаратов эналаприла и развеян миф о дешевизне дженериков, т. к. затраты при их применении были гораздо выше, чем при использовании оригинального Ренитека [19, 20].

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР — ОРИГИНАЛЬНЫЙ БИСПРОЛОЛ ИЛИ ДЖЕНЕРИК?

Было показано, что дженерики бета-адреноблокатора пропранолола в 40% случаев отличаются от оригинального препарата. В другом исследовании отмечено, что дженерические препараты стрептокиназы имеют различия в активности от 20,8% до 86,6% по сравнению с оригиналом [12, 18, 22]. В ряде работ показано, что различия в терапевтической эффективности и переносимости оригинальных и воспроизведенных препаратов могут нивелировать фармакоэкономические преимущества дженериков перед оригинальными препаратами. Так, к примеру, ежегодно около 20 тыс. случаев госпитализаций в США и Канаде являются последствием замены оригинального амиодарона на его копии. При этом расходы, связанные с данными дополнительными госпитализациями, могут значительно превышать суммы, сэкономленные при покупке дженериков [6, 23].

К 2018 г. в России зарегистрировано уже более 20 дженерических препаратов биспролола: Арител, Бидоп, Биол, Бипрол, Бисогамма, Бисомор, Корбис, Кординорм, Коронал и др. Эти препараты показали свою биоэквивалентность оригинальному биспрололу (Конкор®, производитель — «Мерк КГаА», Германия). Однако отсутствует достоверная до-

казательная база терапевтической эквивалентности дженериков препарату Конкор®. И напротив, существует несколько доказательств, что данные препараты далеко не одинаковы по эффективности и безопасности и отличаются от оригинального биспролола даже по фармакоэкономическим параметрам далеко не в лучшую сторону [24–26, 30]. Стоит особо подчеркнуть, что приводимые обычно данные клинических и постмаркетинговых исследований описывают свойства именно оригинального препарата — Конкор®, а не его дженерических производных, которые имеют данные биоэквивалентности, но не терапевтической эквивалентности, как и большое число других дженериков, присутствующих на российском фармацевтическом рынке [12, 27–30].

В сущности, биоэквивалентность — это эквивалентность скорости и степени всасывания (биодоступности) оригинала и дженерика в одинаковых по концентрации дозах в жидкостях и тканях организма. Тест проводится с участием 18–24 здоровых добровольцев, которые однократно принимают 1 дозу изучаемого дженерика. Затем изучается концентрация препарата в крови. Согласно российским требованиям отдельные показатели фармакокинетики могут отличаться до 20% от показателей оригинального препарата [31]. Исследование на биоэквивалентность обязательно проводится для всех дженерических препаратов. Естественно, биоэквивалентность — это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата. Дженерик терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, только если по результатам клинических исследований обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и референтный препарат, чьи эффективность и безопасность установлены. Полная уверенность в сходной эффективности дженериков возможна только после проведения сравнительных рандомизированных клинических исследований на группах больных, сопоставимых по возрасту, степени тяжести и продолжительности заболевания [9–13, 18].

Примерами клинической неэквивалентности дженерических препаратов могут служить многочисленные публикации для специалистов терапевтического, кардиологического, неврологического, онкологического, дерматовенерологического профиля и пр. [4–7, 12, 32–36].

Исследование «Сравнение клинической эффективности оригинального препарата биспролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» (Григорьева Н.Ю. и др.) [24] показало, что только при назначении оригинального препарата достигаются целевой диапазон частоты сердечных сокращений (ЧСС) и улучшение функции эндотелия, что позволяет реализовать долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты и говорить о его большей клинической эффективности. Дженерический препарат не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота. Отмечено, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) только оригинальный биспролол способен улучшить функциональное состояние эндотелия. Исходно у всех больных в исследовании имелись нарушения бронхиальной проходимости. Через 12 нед. у пациентов, принимавших оригинальный препарат, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) биспролола. У обследованных, принимавших дженерический препарат,

через 4 нед. лечения не отмечалось значимой динамики показателей ФВД, однако через 12 нед. зарегистрировано статистически значимое ухудшение показателей ФВД. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме дженерического бисопролола, вероятнее всего, обусловлено качеством его основной молекулы и находящихся в нем вспомогательных веществ, которые могли повлиять на бронхиальную проходимость. Таким образом, с целью предупреждения развития нарушений бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующую ХОБЛ, следует назначать оригинальный бисопролол [20–22]. В продолжение данного исследования Н.Ю. Григорьевой и соавт. проводилась сравнительная оценка терапевтической эквивалентности оригинального бисопролола (Конкор®) и его дженериков (Бипрол, Биол, Нипертен) [25, 26]. Оригинальный бисопролол (Конкор®) оказывал более выраженное действие на ЧСС по сравнению с дженериками. Только Конкор® через 12 нед. лечения, в отличие от дженериков, оказывал выраженное положительное действие на показатель ЭЗВД (увеличивает ЭЗВД (+4,9+/-1,51%, $p < 0,001$)). Снижение уровня окислительного стресса было зарегистрировано также только в группе больных, получавших оригинальный бисопролол ($p < 0,001$) [25, 26].

В опубликованном в 2008 г. исследовании «Бисопролол в лечении артериальной гипертензии» (Толпыгина С.Н. и др.) [28] проводилось сравнение терапевтической эффективности и затрат на лечение оригинальным бисопрололом Конкор® и дженериком Бисогамма, где была выявлена большая эффективность первого при их одинаковой переносимости. Через 2 нед. терапии целевого АД в группе препарата Конкор® достигли 62% больных, а в группе препарата Бисогамма — лишь 43%; через 6 нед. терапии целевого АД в группе препарата Конкор® достигли 84% больных, а в группе препарата Бисогамма — лишь 62%, при этом число пациентов, получавших высокую дозу препарата Конкор® (10 мг), было меньше в сравнении с получавшими дженерик: для достижения того же эффекта доза дженерического препарата должна быть увеличена в 1,2 раза. Количество пациентов, которым пришлось добавить 2-й препарат с целью достижения контроля, в группе дженерика составило 35%, а в группе препарата Конкор® — только 13% — почти в 3 раза меньше. Расчет показателя стоимость/эффективность для препарата Конкор® составил 170 руб., для препарата Бисогамма — 202 руб. Таким образом, суммарные затраты на обеспечение эквивалентного гипотензивного эффекта оказались ниже при лечении оригинальным препаратом, чем при применении дженерика [27, 28].

Фармакоэкономический анализ использования оригинального и дженерических бисопрололов у пациентов с ИБС был представлен в работах Е.И. Тарловской и Т.И. Чудиновских [29, 30]. Проводился сравнительный клинико-экономический анализ оригинального препарата бисопролола (Конкор®) и его дженериков (Коронал, Нипертен) у больных ИБС с сохранной фракцией выброса (более 50%) после острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST с исходом в стабильную стенокардию в сочетании с артериальной гипертензией 1–2 стадии, I–III функционального класса. Длительность наблюдения составила 6 нед. Изучали динамику ЧСС, оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, рассчитывали соотношение «затраты/эффективность». В результате лечения в обеих группах отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы (МЕТ — метаболи-

ческий эквивалент), продолжительности нагрузки и уменьшение времени восстановительного периода. Однако было выявлено, что оригинальный бисопролол урежает ЧСС более значительно в сравнении с дженерическими. Средняя доза бета-адреноблокатора в группе А (Конкор®) была меньше, чем в группах В (Нипертен) и С (Коронал) ($p < 0,05$). Фармакоэкономические расчеты показали, что за 6 нед. терапии на уменьшение ЧСС на 1 удар в мин у 1 больного потрачено в группе А 48,46 руб., в группе В — 69,4 руб., в группе С — 59,06 руб. Стоимость увеличения объема выполненной работы (МЕТ) на 1% в группе А составила 12,93 руб., в группе С — 19,3 руб., стоимость увеличения общей продолжительности нагрузки на 1% в группе А — 28,38 руб., в группе С — 30,25 руб., а стоимость уменьшения времени восстановительного периода на 1% в группе А — 26,57 руб., в группе С — 39,31 руб. За 6 нед. терапии для достижения целевой ЧСС в группе А потрачено 663,75 руб., в группе С — 816,96 руб. В заключение отмечено, что при сравнении бета-адреноблокаторов — оригинального бисопролола и двух дженериков у пациентов после ОКС выявлено, что оригинальный препарат значительно превосходит дженерические препараты по пульс-урежающему эффекту. Наименьшее соотношение «затраты/эффективность» получено для оригинального бисопролола по степени урежения ЧСС и по количеству больных с положительным клиническим эффектом. Оригинальный препарат оказался более экономичным для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные препараты, содержащие одно и то же действующее вещество, могут различаться по составу вспомогательных веществ и оболочки, по технологии их производства и ряду других факторов, а потому не могут рассматриваться как абсолютно эквивалентные. Качество наполнителей и вспомогательных веществ также, бесспорно, имеет большое значение: любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки может существенно изменить качество препарата, его действие, привести к токсическим или аллергическим явлениям. Недопустимо просто переносить данные об эффективности и безопасности, полученные на оригинальных препаратах, на воспроизведенные лекарства [3–5, 16–18, 32–42].

Можно с уверенностью сказать, что оригинальный бисопролол Конкор®, в отличие от дженериков, обеспечивает пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями эффективную кардио- и вазопротекцию, контроль ЧСС и АД, высокую безопасность применения, доказанную в ходе многочисленных клинических исследований. Ошибочно утверждать, что биоэквивалентные оригинальному препарату Конкор® дженерики бисопролола так же клинически эффективны и безопасны.

Переход с оригинального препарата на дженерик может иметь непредсказуемые последствия для больного. Кажущаяся экономия средств при замене оригинального препарата на дженерик может привести к повышению частоты неблагоприятных реакций и утяжелению симптомов, снижению переносимости терапии и качества жизни больных, а также повлечь за собой значительное увеличение затрат. Понятие о взаимозаменяемости оригинального и воспроизведенного препарата на сегодняшний день является спорным и плохо изученным вопросом.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>