

ных при лечении препаратом Артра с диклофенаком и у 43,3% – только диклофенаком. В этом же исследовании проводилась визуальная оценка высоты суставного хряща до и после лечения по данным МРТ-исследования. Спустя 9 мес от начала терапии положительные результаты имели место у 60% пациентов, что доказывает структурно-модифицирующий эффект данного препарата.

Представленные данные свидетельствуют о препарате Артра как об эффективном симптом-модифицирующем препарате замедленного действия в лечении ОА. Он

обладает анальгетической и противовоспалительной активностью, улучшает функциональное состояние опорно-двигательного аппарата, существенно снижает суточную потребность в НПВП. Этот препарат обладает и позитивным влиянием на метаболизм гиалинового хряща, что способствует снижению темпов прогрессирования заболевания. Лечение препаратом Артра можно длительно проводить в режиме монотерапии, так и в сочетании с приемом НПВП или в комбинации с другими методами терапии.

## Дженерики антибактериальных препаратов: за и против

С.К.Зырянов, Ю.Б.Белоусов  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ

**В** современном мире, где, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение», рациональное использование лекарственных средств (ЛС) является одним из наиболее эффективных инструментов оптимизации использования бюджетов здравоохранения, в структуре которых в некоторых странах расходы на ЛС достигли 30–40%. Одним из главных способов снижения стоимости лечения является замена после истечения срока патентной защиты оригинальных препаратов (брендов) на их дженерики. В рамках датируемой медицины во всех странах дженерикам отдается предпочтение перед оригинальными препаратами. Только Европейскому союзу дженерики ежегодно в течение более 20 последних лет позволяют «экономить» (перераспределить) 20 млрд евро.

### Дженерики на мировом рынке

Фармацевтический рынок дженериков интенсивно растет во всем мире. В 2011 г. мировой объем продаж дженериков в денежном выражении оценивался не менее чем в 157 млрд дол. США. С учетом значительного количества препаратов, которые потеряют патентную защиту в ближайшее время, предполагают, что темпы роста рынка дженериков будут в ближайшие годы возрастать. В России доля дженериков на рынке составляет более 70%. По потреблению дженериков в денежном эквиваленте Россия находится в первой пятёрке, а по объему – в первой тройке государств.

Дженерик, т.е. воспроизведенный лекарственный препарат, – это лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальными лекарственными продуктами аналогичного состава, выпускаемый иным производителем, но не разработчиком оригинального препарата, без лицензии разработчика. Обычно дженерик допускается в обращение после истечения срока патентной защиты оригинального препарата, как правило, на основании оценки регистрационного досье сокращенного объема и данных по биоэквивалентности.

На первый взгляд, широкое использование дженериков в медицинской практике в нашей стране – это благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большому количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (иногда в десятки раз) по сравнению с оригиналь-

ным. Причин тому достаточно много, основной из них является отсутствие затрат компаний-производителей дженериков на разработку и изучение оригинальной формулы лекарства, проведение дорогостоящих клинических исследований. Гораздо меньше стоит и промутирование воспроизведенного препарата на рынок, ведь дорога для него уже «расчищена» оригинальным препаратом. Даже в такой небедной стране, как США, около 42% врачевных назначений приходится на дженерики, при этом затраты на оплату этих лекарств составляют только 8% от всех используемых финансовых средств.

В то же время, по данным исследований ВОЗ, 10–20% дженерических лекарственных препаратов, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку. Таким образом, для того, чтобы потребитель мог воспользоваться экономическим преимуществом дженериков, не уступающих по качеству, безопасности и эффективности брендам, необходимо, чтобы в государстве функционировала действенная система контроля их качества независимо от того, является лекарственный препарат дженерическим или оригинальным.

Использование воспроизведенных ЛС в определенных ситуациях действительно помогает экономить бюджетные деньги и охватить современной фармакотерапией большее число больных. Только в этой ситуации необходимо абсолютно точно знать, что дженерик и оригинальный препарат терапевтически эквивалентны, т.е. они должны быть фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам.

### Определение эквивалентности

Понятие эквивалентности, иными словами – равнозначности (аналогичности) лекарств является одним из важнейших в лекарственной терапии. Установлено, что термин «дженерик» нельзя заменить термином «эквивалентное лекарственное вещество». Существует три вида эквивалентности: фармацевтическая, биологическая и терапевтическая.

Фармацевтически эквивалентные препараты содержат аналогичные активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначенные для одного способа введения и являющиеся идентичными по силе действия или концентрации активных веществ.

Биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность на практике – это определение скорости и степени всасывания оригинального (инновационного) лекарства и дженерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма (биодоступность). Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС. Относительная биодоступность – это относительное количество ЛС, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания). После введения двух лекарственных веществ (оригинального препарата и дженерика) в одинаковой молярной дозе их биодоступность должна быть сходна в такой степени, чтобы эффективность и безопасность данных препаратов существенно не различались. Однако исследования биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) – это не альтернатива испытанию фармацевтической эквивалентности, поскольку фармацевтическая не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. При исследовании биоэквивалентности дженериков в качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат (или наиболее эффективный аналог этого препарата), официально зарегистрированный в Российской Федерации. Содержание ЛС в исследуемом препарате и препарате сравнения не должно отличаться более чем на 5%.

По стандартам Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США два фармацевтически эквивалентных ЛС считаются биоэквивалентными, если величина абсорбции после назначения дженерика находится в определенных допустимых пределах по отношению к изучаемому референтному продукту. Чтобы подтвердить гипотезу биоэквивалентности, величина показателей, характеризующих биодоступность дженерического продукта ( $T_{max}$ , AUC), должна быть в пределах от 80 до 125%, а  $C_{max}$  – от 75 до 133% от величины изучаемого показателя для оригинального препарата. Но даже при условии доказанной биоэквивалентности, если ее значения смещены к крайним показателям, существует реальная возможность наличия различий в содержании препарата при использовании дженерика, а следовательно, и различий в эффективности.

Важно также понимать, что исследования биоэквивалентности проводятся на ограниченном числе (от 18 человек) здоровых добровольцев после однократного назначения ЛС, что существенно снижает ценность результатов, полученных в исследовании, поскольку фармакокинетические параметры препарата у пациентов с определенной патологией после длительного применения могут иметь существенные отличия от таковых у здоровых лиц.

Таким образом, существующее на сегодняшний день убеждение в том, что доказательство биоэквивалентности позволяет говорить о равенстве терапевтических эффектов лекарственных препаратов, все больше и больше подвергается сомнению, о чем свидетельствует нарастающий вал публикаций в научной литературе.

Соответственно, главный вопрос – это вопрос о терапевтической эквивалентности. Существует несколько способов доказать терапевтическую эквивалентность и наиболее объективный из них – это клиническое исследование, что, естественно, приводит к значительному удорожанию воспроизведенного препарата.

Наиболее доступным методом установления терапевтической эквивалентности в настоящее время продолжает счи-

таться установление биоэквивалентности. На первый взгляд, все логично, поскольку если два лекарственных препарата содержат одну и ту же активную субстанцию и обладают сходными фармакокинетическими параметрами, то они должны оказывать одинаковое действие. Однако, как подчеркивается в руководстве Евросоюза о проведении клинических исследований по биоэквивалентности, подтверждение биоэквивалентности далеко не всегда свидетельствует о терапевтической эквивалентности сравниваемых препаратов. Например, это касается тех случаев, когда при производстве исследуемого препарата использованы вспомогательные вещества, которые могут изменить профиль его безопасности (при этом они могут не влиять на биодоступность активного ингредиента и, соответственно, на биоэквивалентность).

При исследовании эквивалентности антимикробных препаратов важное значение имеет изучение всех составляющих данного понятия. Так, поскольку значительная часть химиотерапевтических средств выпускается в лекарственных формах для парентерального введения, а соответственно, при введении в организм непосредственно попадает в системный кровоток, минуя желудочно-кишечный тракт, изучения биодоступности в данной ситуации не проводится, поэтому абсолютно необходимым должно быть исследование фармацевтической эквивалентности. Кроме того, немаловажным при изучении химической идентичности двух ЛС является выявление микробной контаминации, посторонних частиц, продуктов разрушения, остатков растворителя, а также загрязнение неорганическими веществами, поскольку все указанные посторонние примеси могут представлять потенциальную угрозу для здоровья пациента. Разные твердые частицы постоянно присутствуют в окружающей среде, причем даже там, где созданы асептические условия. Загрязнение лекарственных веществ может произойти во время их производства, транспортировки или хранения, а также при непосредственном использовании в клинических условиях, например, возможность попадания частиц стекла при вскрытии ампулы, частиц резины или пластика, из которых изготовлены пробки флаконов или шприцы. Наличие примесей, особенно в препаратах для парентерального использования, признается чрезвычайно опасным. Твердые микроскопические частицы примесей могут приводить к развитию нежелательных реакций разной тяжести: от скрытых легочных гранулем, локальных инфарктов в тканях до тяжелых дыхательных расстройств и летальных исходов.



#### РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

##### СУМАМЕД®

Препарат назначают внутрь 1 раз в сутки. Капсулы и суспензию принимают по крайней мере за 1 ч до или через 2 ч после еды. Биодоступность препарата в форме табле-

ток не зависит от приема пищи.

**При инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, кожи и мягких тканей** (за исключением хронической мигрирующей эритемы) взрослым препарат назначают в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней, курсовая доза – 1,5 г.

**При хронической мигрирующей эритеме** взрослым препарат назначают 1 раз в сутки в течение 5 дней: 1 день – 1 г (2 таблетки по 500 мг), затем со 2-го по 5-й дни – по 500 мг; курсовая доза – 3 г.

**При инфекциях, передающихся половым путем**, для лечения неосложненного уретрита/цервицита препарат назначают в дозе 1 г однократно.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.

## Исследования



Сравнению качества, содержания активного вещества и его стабильности, а также содержания нерастворимых примесей оригинального и одного из представленных на отечественном рынке дженериков меропенема было посвящено исследование, опубликованное в 2010 г. В него было включено 30 образцов препарата Меронем (по 10 флаконов трех разных серий) и 20 образцов препарата Меропенем Спенсер (одной серии).

Установлено, что для полного растворения Меронема требовалось менее 5 мин. Растворение содержимого флаконов Меропенем Спенсер занимало от 20 мин до 3 ч, и через 4 ч после разведения во флаконах содержались видимые на глаз нерастворенные частицы. Флаконы препарата Меронем (AstraZeneca UK Ltd.) не содержали видимых загрязнений. В образцах Меропенема Спенсер (Cooper Pharma Ltd.) было обнаружено разное количество нерастворимых примесей.

Авторы исследования делают вывод о том, что, хотя препараты не имели значимых отличий по содержанию и стабильности активного компонента, исследованные образцы Меропенема Спенсер характеризовались недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона и содержали разное количество нерастворимых частиц, что может неблагоприятно сказаться на эффективности терапии при назначении данного дженерика.

Неменьшие проблемы существуют с фармацевтической и биоэквивалентностью антимикробных препаратов, применяемых внутрь. Классической уже стала работа профессора Nightingale, в которой он приводит данные сравнительного анализа качества оригинального препарата и 40 его дженериков из 13 разных стран мира. Результаты оказались малоутешительными: у 28 дженериков количество высвобождающегося при растворении активного вещества было значительно ниже, чем у оригинального, хотя все они имели соответствующую спецификацию. У 24 из 40 препаратов были превышены рекомендованный 3% лимит посторонних примесей и порог содержания (>0,8%) 6,11-ди-О-метил-эритромицина А – соединения, ответственного за возникновение нежелательных реакций. Не лучше обстоит дело с азитромицином. Изучение фармацевтических свойств его дженериков, наиболее популярных в России, показало, что общее количество примесей в копиях в 3,1–5,2 раза превышает таковое в оригинальном препарате Сумамед (производитель «Плива Хрватска д.о.о.», входящий в группу компаний «Тева»), в том числе неизвестных примесей – в 2–3,4 раза.

Важно, что изменение фармацевтических свойств препарата-дженерика снижает его биодоступность и, следовательно, в конечном итоге приводит к изменению специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта. Так, в случае с азитромицином одна из копий при кислотном значении pH (1,2) в тесте растворимости, моделирующем пик отделения желудочного сока, растворилась лишь на 1/3, а другая – слишком рано, на 10-й минуте, что не позволит препарату полностью всосаться в кишечнике. А один из дженериков азитромицина терял способность к растворению при значении pH 4,5.

Еще одна работа была посвящена сравнению оригинальных и дженерических парентеральных форм азитромицина.

Авторы исследования выявили, что оригинальный продукт Сумамед отвечал всем требованиям по содержанию активного вещества в препарате, содержание азитромици-

на составило  $100,1 \pm 1,9\%$  от указанного на этикетке. Дженерический препарат Азитрал (Shreya Life Sciences Pvt. Ltd., Индия) не соответствовал требованиям Британской фармакопеи по содержанию активного вещества в лекарственном препарате, флаконы данного продукта содержали  $94,3 \pm 2,9\%$  азитромицина. Дженерический продукт Азинорт (Neon Laboratories Ltd, Индия) не соответствовал требованиям Британской, Американской и Европейской фармакопей, содержание азитромицина составило  $89,3 \pm 4,7\%$  от должного. Растворение Азитрала занимало в 4 раза больше времени, чем оригинального препарата (18,1 и 4,5 мин соответственно). Исходя из полученных результатов А.А.Мартинovich и соавт. сделали вывод о том, что ни один из представленных воспроизведенных препаратов не является фармацевтически эквивалентным оригинальному продукту.

Из приведенных фактов вытекает совершенно очевидный вывод: дженерики, которые по терапевтической эффективности уступают бренду, теряют свое главное преимущество перед ним – меньшую стоимость, поскольку при использовании такого дженерического препарата приходится назначать его в больших дозах, с другой кратностью введения либо переходить на альтернативные ЛС в случаях клинических неудач.

## Выбор дженерика

При выборе дженерика в России приходится ориентироваться преимущественно на косвенные признаки. К ним можно отнести репутацию производителя в стране и мире, регистрацию препарата в других странах, прежде всего государств Северной Америки и Евросоюза. Особую осторожность, по мнению экспертов ВОЗ, должны вызывать ЛС, которые не зарегистрированы в стране производителя, и фармацевтические компании, работающие только в узком географическом регионе, особенно если это не родная страна производителя.

К объективным показателям можно отнести наличие сертификатов GMP (Good Manufacturing Practice – Международные правила организации производства и контроля качества ЛС), сертификатов соответствия монографиям Европейской или Американской фармакопеи и самое главное – наличие доказательств терапевтической эффективности и безопасности дженерика.

Необходимо проявлять осторожность и в отношении очень низкой цены дженерика. В себестоимости их производства примерно 1/2 затрат приходится на субстанцию, поэтому многие производители пытаются закупить дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме – странах, являющихся, по данным ВОЗ, основными поставщиками фальсифицированной фармацевтической продукции в мире. Качество этих субстанций часто бывает крайне низким из-за того, что при их изготовлении используются модифицированные методы синтеза, приводящие к образованию токсичных примесей, продуктов деградации и т.д. Для выявления этих нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза субстанции.

Суммируя всю приведенную информацию, можно заключить: использование дженериков в клинической практике только тогда будет благом, когда воспроизведенный препарат будет обладать теми же свойствами, что и бренд. Только в том случае, если дженерик полностью эквивалентен оригинальному препарату и при этом обладает лучшими фармакоэкономическими характеристиками, нежели бренд, его использование будет полезно как для конкретного больного, так и для здравоохранения в целом.