

УДК 616.895.6–02:616.12–008.331.1

ГЕНЕРИЧЕСКАЯ ЗАМЕНА В ПСИХИАТРИИ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет

Генерики – это лекарственные препараты, утратившие патентную защиту и доступные из различных источников. На первый взгляд, широкое использование генериков в медицинской практике – это благо, позволяющее при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большому количеству пациентов, так как воспроизведенные лекарственные препараты всегда дешевле (а иногда и в десятки раз) по сравнению с оригинальным препаратом. Здесь встает другой, не менее важный, вопрос – все ли воспроизведенные препараты взаимозаменяемы с оригинальным лекарственным средством?

По определению ВОЗ, воспроизведенный лекарственный препарат (генерик) – лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика.

Иными словами, генерик и оригинальный препарат должны быть терапевтически эквивалентны – то есть они должны быть фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам.

На практике наиболее подходящим методом для подтверждения терапевтической эквивалентности является доказательство биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. В методических рекомендациях ВОЗ по определению взаимозаменяемости аналогичных препаратов, доступных из различных источников, отмечается, что для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется биоэквивалентность. Вместе с тем возможны и другие подходы. В частности, речь может идти о сравнительном определении фармакодинамических характеристик (т.е. фармакологических свойств, например расширение зрачка, изменение сердечного ритма или кровяного давления), сравнительных клинических испытаниях в ограниченном объеме, испытаниях *in vitro*, например, определение растворимости дозированной формы (*dissolution test*), в том числе и в форме

профиля растворимости, установленного по нескольким точкам [1].

Итак, в соответствии с регуляторными требованиями, действующими на сегодняшний день, производитель генерического препарата, в отличие от компании-производителя оригинального продукта, не должен проводить длительные и дорогостоящие доклинические, токсикологические и клинические исследования. По стандартам FDA 2 фармацевтически эквивалентных лекарственных средства (т.е. содержащие одинаковое действующее вещество, в одинаковой дозе, с одинаковым путем введения) считаются биоэквивалентными, если величина абсорбции после назначения генерика находится в определенных допустимых пределах по отношению к изучаемому референтному продукту. Чтобы подтвердить гипотезу биоэквивалентности, величина показателей, характеризующих биодоступность генерического продукта (C_{max} , AUC), должна быть в пределах от 80 до 125% от величины изучаемого показателя для оригинального препарата.

Важно также понимать, что исследования биоэквивалентности проводятся на ограниченном числе (от 18 чел.) здоровых добровольцев после однократного назначения лекарственного средства, что существенно снижает ценность получаемых в исследовании результатов, поскольку фармакокинетические параметры препарата у пациентов с определенной патологией после длительного применения могут иметь существенные отличия от таковых у здоровых лиц [2].

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.

Важность установления равенства терапевтических эффектов оригинального и генерического препаратов несомненна для любых классов лекарственных средств. Однако доказательство терапевтической эквивалентности генериков в психиатрии

имеет определенные особенности, на которых хотелось бы остановиться.

Для большинства современных антипсихотиков чрезвычайно важным является возможность взаимодействия с дофаминовыми рецепторами в ЦНС. Данные современных научных исследований свидетельствуют о том, что пациенты с шизофренией способны адекватно переносить назначение значительно более высоких доз антипсихотиков, при этом неблагоприятные побочные реакции у них развиваются статистически значимо реже, нежели чем у здоровых добровольцев. Частично это может быть объяснено тем, что плотность D_2 -рецепторов в ЦНС у больных значительно выше, в связи с чем для достижения терапевтического эффекта требуются значительно большие дозы. По данным ряда авторов, для достижения терапевтического эффекта необходимо связывание лекарственного вещества-антипсихотика не менее чем с 60% дофаминовых рецепторов. Таким образом, даже небольшое снижение концентрации препарата (на допустимые 20%) может приводить к потере терапевтического действия, что, собственно, и было показано в целом ряде исследований, проведенных для генериков клозапина и кветиапина [3].

Еще одной, не менее, а может быть, и значительно более значимой проблемой для психиатрических пациентов является изменение приверженности терапии (комплаентности) при переводе их с одного препарата на другой [4]. Больные шизофренией и так отличаются невысокой комплаентностью к лечению, ее величина, по данным различных авторов, колеблется от 40 до 50%. При этом важно понимать, что у некомплаентных пациентов значительно возрастает риск развития обострения, необходимости госпитализации и усиления проводимой терапии.

На комплаентность пациентов с шизофренией к проводимой терапии могут повлиять, помимо особенностей течения заболевания и возможностей самоконтроля, авторитета врача и особенностей взаимодействия его с пациентом, и факторы, связанные с выбором лекарственного препарата.

Таким образом, актуальность проблемы оценки эффективности и безопасности оригинальных и генерических психотропных лекарственных средств (ЛС) в психиатрии специалистам очевидна.

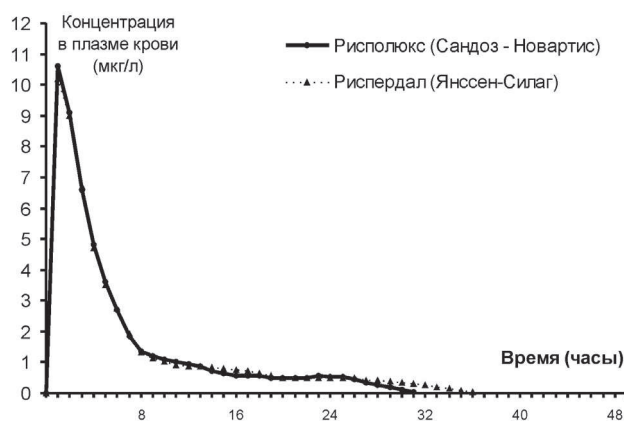
Ни для кого не секрет, что генерики, которые выпускаются различными компаниями, отличаются друг от друга как по эффективности, так и по степени выраженности нежелательных побочных эффектов, эту разницу клиницисты постоянно ощущают при лечении пациентов. Существуют эффективные и безопасные генерики, произведенные в полном соответствии со стандартами GMP, и генерики, качество которых вызывает у врачей сомнение. Рассматривая вопрос о взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов, мы должны делать выбор обдуманно и осторожно, поскольку подтверждение биоэквивалентно-

сти, которое требуется нормативными документами, далеко не всегда является гарантией того, что генерик будет давать тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат. Чтобы быть уверенными в правильном выборе, наряду с исследованиями биоэквивалентности нам нужны и другие исследования – клинической эффективности, безопасности, фармакоэкономической приемлемости использования данного лекарственного средства.

В 2007 году закончился срок патентной защиты на рисполепт (рисперидон), что привело к созданию целого ряда его более доступных аналогов, а в конце 2008 года к государственной регистрации в РФ генерического препарата рисполюкс® производства компании «Сандоз». Препарат произведен в соответствии с требованиями GMP. Для «Сандоз» создание и производство антипсихотиков не является новым направлением, так как еще в 1961 году компания «Сандоз» синтезировала лепонекс (клозапин), все эти годы этот препарат является эталоном качества антипсихотической терапии.

Психиатры получили атипичный антипсихотик рисполюкс® (рисперидон), производный бензизоксазола, с хорошо изученными свойствами, подтвержденными огромным количеством экспериментальных исследований. Рисполюкс® обладает высокой тропностью к дофаминергическим D_2 -рецепторам и серотонинергическим 5-HT₂-рецепторам, хорошо связывается с α_1 -адренорецепторами и значительно слабее – с H_1 -гистаминергическими и α_2 -адренергическими рецепторами, проникает через гематоэнцефалический барьер и создает в ЦНС оптимальную концентрацию (что очень важно, так как даже небольшие изменения концентрации приводят к меньшей блокаде рецепторов и к снижению антипсихотического эффекта). Наряду со значительным антипсихотическим и антиагрессивным действием и способностью редуцировать негативную симптоматику, препарат обладает слабо выраженным седативным, а также гипотензивным эффектами. Поскольку у рисполюкса нет тропности к холинергическим рецепторам, он не оказывает отрицательного воздействия на когнитивные функции. Кроме того, отсутствуют атропиноподобные побочные эффекты со стороны периферической НС (брадикардия, изменение тонуса мочевого пузыря или изменение тонуса кишечника).

Как в РФ, так и во многих других странах, при доказательстве биоэквивалентности, допускается достаточно широкий диапазон колебаний изучаемых параметров, в пределах которых могут находиться фармакокинетические характеристики ЛС. Еще до регистрации препарата в России компания «Сандоз» провела целый ряд исследований, в том числе исследование биоэквивалентности. Установлена биоэквивалентность таблеток рисперидона 2 мг, покрытых оболочкой, компании «Сандоз»-«Новартис» и таблеток рисперидала 2 мг, покрытых



Биоэквивалентность рисподолакса («Сандоз»-«Новартис») и рисперидона (Янссен-Силаг)

оболочкой (Янссен-Силаг, Австрия), у 26 здоровых добровольцев (рисунок). При анализе двух фармакокинетических кривых (оригинального и генерического рисперидона) можно сделать вывод о тождественности их фармакокинетических характеристик (C_{max} , t_{max} , AUC, площадь остатков (residual area) и $T_{1/2}$).

Обращает на себя внимание тот факт, что рисперидон компании «Сандоз» (рисподолак®) успешно применяется в 51 стране мира. С высокой долей уверенности можно говорить о том, что выбор данного генерического препарата будет действительно адекватным как с позиции его эффективности и безопасности, так и соответствия потребностям российского здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Джenericи и бренды: pro et contra // Качественная клиническая практика. 2003. № 2. С. 95–100.
2. Mofsen R., Balter J. Case reports and reemergence of psychotic symptoms after conversion from brand-name clozapine to a generic formulation // Clin. Ther. 2001. Vol. 23, N 10. P. 1720–1731.
3. Seeman P., Tallerico T. Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2-receptors: an explanation for low receptor occupancy and

early clinical relapse upon withdrawal of Clozapine or Quetiapine // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 876–884.

4. Treur M., Heeg B., Moller H.-J. et al. A pharmaco-economic analysis of patient with schizophrenia switching to generic risperidone involving a possible compliance loss // BMC Health Services Res. 2009. N 9. P. 32. Acceptable at <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/9/32>

ГЕНЕРИЧЕСКАЯ ЗАМЕНА В ПСИХИАТРИИ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

С. К. Зырянов, Ю. Б. Белоусов

Обсуждаются подходы к оценке терапевтической эквивалентности оригинального препарата и генерика (биоэквивалентность, фармакодинамические характеристики, сравнительные клинические испытания в ограниченном объеме, испытания *in vitro*). Показано, что подтверждение биоэквивалентности не всегда является гарантией тождественности терапевтического эффекта оригинального препарата и генерика. Дополнительно необходимы также исследования клинической эффек-

тивности, безопасности, фармакоэкономической приемлемости использования лекарственного средства. Показано, что генерик оригинального рисперидона «рисподолак» компании «Новартис» является адекватным выбором как с позиций эффективности и безопасности, так и соответствия потребностям российской психиатрической помощи.

Ключевые слова: генерики, биоэквивалентность, рисперидон, рисподолак, клиническая эффективность и безопасность.

REPLACEMENT WITH A GENERIC IN PSYCHIATRY: STATE-OF-THE-ART

S. K. Zyryanov, Yu. B. Belousov

The authors discuss approaches towards evaluation of therapeutic equivalence of an original drug vs. a generic (bioequivalence, pharmacodynamic characteristics, limited comparative clinical trials, *in vitro* trials). They claim that confirmation of bioequivalence does not guarantee an identical therapeutic effect for both original drug and a generic. Additional investigations of clinical efficacy, safety and pharmacoeconomic gains

appear to be necessary. The author show that a generic Rispodolax for original risperidone produced by Novartis happens to be an adequate choice in terms of efficacy and safety, and it also meets the need of Russian psychiatric practice.

Key words: generics, bioequivalence, risperidone, rispodolax, clinical efficacy and safety.

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова; e-mail: serguei_kensarin@hotmail.com

Белоусов Юрий Борисович – член-корреспондент РАМН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова; e-mail: belouspharma@mtu-net.ru