

ГЕНЕРИЧНІ ПРЕПАРАТИ ТА СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЇХ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ

Друга половина ХХ сторіччя залишилася в історії медицини як епоха "буму", пов'язаного з упровадженням у медичну практику принципово нових лікарських засобів (ЛЗ). Саме в цей період ВООЗ визначила головні вимоги до сучасних лікарських засобів: ефективність, безпека, доступність та прийнятність для пацієнта. В центрі уваги лікарів стало співвідношення користь/ризик ЛЗ, а останнім часом додався ще один важливий критерій, який застосовує доказова медицина, — співвідношення ефективність/витрати.

Здобутком на початку третього тисячоліття у світі стало значне розширення арсеналу ліків і його постійне збагачення: фармацевтичний ринок нині налічує кілька сотень тисяч найменувань препаратів, серед яких, крім оригінальних*, є й величезна кількість їхніх "копій" — генериків**.

Серед засобів, що використовують у дерматології, також з'явилося багато генериків. Тож практичні лікарі часто просять роз'яснити основні відмінності між цими препаратами. По інформацію ми звернулися до професора Олексія Павловича Вікторова, завідувача відділу клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики Інституту імені М.Д. Стражеска АМН України, Державний фармакологічний центр МОЗ України, та професора Володимира Григоровича Коляденка, завідувачого кафедрою шкірних та венеричних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця, президента Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів України.

Яка ситуація нині з генеричними препаратами у світі та на фармацевтичному ринку України?

О.П. Вікторов:

Обсяг продажу генеричних ЛЗ у США становить 25%, Німеччині — 35%, Угорщині — 55%, Польщі — 61%, Великобританії — 55%, Словаччині — 66%, Росії — 78%, Україні — понад 80%. Як бачимо, популярність генеричних препаратів обернено пропорційна рівню економічного розвитку держави.

У різних країнах кількість зареєстрованих генеричних препаратів, а також їхня номенклатура істотно відрізняються. Наприклад, у США зареєстровано 33 препарати різних форм диклофенаків, у Росії — 128, в Україні — 117; ніфедипінів — у Росії 50, у США — 20, в Україні — 38, препаратів парацетамолу — в Росії 57, у США — 212 (з комбінаціями включно), в Україні — 49.

Передумовами та причинами розширення номенклатури генеричних препаратів у ХХІ сторіччі є:

- комерційна зацікавленість виробників;
- успіхи в застосуванні оригінальних препаратів;
- припущення, що якість генерика, його ефективність і безпека під час застосування повністю відповідають оригінальному препарату.

Генерик допускається до використання після закінчення терміну патентного захисту оригінального препарату на підставі оцінки реєстраційного досьє скороченого обсягу та даних біоеквівалентності.

Які ж головні відмінності між оригінальними препаратами та генериками?

О.П. Вікторов:

Формальні вимоги до виробництва оригінальних ЛЗ та генериків однакові — відповідність GMP***. Фактично ж технології створення оригінальних ЛЗ та генериків дуже відрізняються (табл.1).

Головним критерієм відповідності генеричного ЛЗ оригінальному є його еквівалентність. Її оцінюють за фармакокінетичними та клініко-терапевтичними параметрами, з урахуванням переносності та безпечності. Профіль безпечності вивчають щонайменше 5 років після виведення генерика на ринок.

Згідно з міжнародними вимогами, більш як 80% генеричних препаратів, особливо для перорального застосування, обов'язково мають підлягати дослідженню на біоеквівалентність. Під нею розуміють визначення швидкості й ступеня всмоктування оригінального препарату і генерика при використанні в однакових дозах та лікарських формах на підставі визначення концентрації в рідинах і тканинах організму. Практично більшість препаратів-генериків досліджують перед тим, як отримати дозвіл на продаж на фармацевтичному ринку.

В.Г. Коляденко:

Це стосується і сучасних ЛЗ, які широко застосовують у дерматології для лікування мікозів шкіри та

*Оригінальний препарат — це вперше синтезований та досліджений за повним циклом доклінічних та клінічних випробувань (GLP та GCP) лікарський засіб, активні інгредієнти якого захищені патентом на відповідний термін (до 20 років).

**Генеричний ЛЗ — готовий ЛЗ, який здатний замінити оригінальний після закінчення терміну патенту.

***GMP — good manufacturing practice — певні стандарти якості виробництва фармацевтичних препаратів. Існують стандарти ЄС (Європейського Союзу), США, Австралії, Японії та інші.

придатків. Нині з урахуванням хімічної структури виділяють п'ять основних груп цих ЛЗ (табл. 2).

Яка ситуація з антимікотичними препаратами на фармацевтичному просторі України?

О.П. Вікторов:

Фармацевтичний ринок України налічує станом на 01.02.04 р. 183 препарати для лікування грибкових

захворювань. Серед них 34 — вітчизняного виробництва, 149 — іноземного (табл. 3).

17 лікарських засобів є оригінальними, 166 — генеричними (90,7%).

В.Г. Коляденко:

Серед протигрибкових ЛЗ останніми роками все більше визнання дістають похідні азолів. Сьогодні вони є базисними системними антимікотиками

Таблиця 1. Порівняльна характеристика появи оригінального та генеричного препаратів (В.К. Черних та співавт., 2003)

Етап	Оригінальний ЛЗ (бренд)	Відтворений ЛЗ (генерик)
I	Наукова ідея та її обґрунтування	Не проводять
II	Спрямований або випадковий синтез	Не проводять
III	Розробка технології виробництва	Адаптація технологій "під власне виробництво"
IV	Розробка методів аналітичного контролю	Відтворення вже розробленого методу контролю
V	Детальне вивчення препарату в експериментах на тваринах	У світі не проводять, в Україні — за скороченою програмою
VI	Клінічні випробування — I, II, III та IV фази	У світі — вивчення біоеквівалентності, в Україні — обмежені клінічні випробування

Таблиця 2. Класифікація антифунгальних ЛЗ за хімічною структурою (І.Б. Михайлов, 2001)

Полієни	Азоли	Аліламіни	Морфоліни	Препарати різної структури
Ністатін Леворін Натаміцин Амфотерицин В	Ітраконазол Флуконазол Кетоконазол Еконазол Біфоназол Клотримазол Сульконазол Тіоконазол	Тербінафін Нафтифін	Аморолфін	Гризеофульвін Ундециленова кислота Хлорнітрофенол та ін.

Таблиця 3. Розподіл зареєстрованих в Україні антимікотичних ЛЗ за виробництвом

ЛЗ	Зареєстровані препарати	Україна	ЄС	Центральна та Південна Європа	Індія	Інші (Бангладеш, Йорданія, В'єтнам)
Кетоконазол	22	5	5	4	6	2
Клотримазол	29	4	2	8	15	—
Натаміцин	3	—	3	—	—	—
Флуконазол	46	12	4	15	14	1
Ітраконазол	6	1	1	—	4	—
Разом	106	22	15	27	39	3

(А.Ю. Сергєєв, Ю.В. Сергєєв, 2003; С.Т. Свирид та співавт. 2003).

Вважається, що ці ЛЗ відповідають сучасним вимогам до антимікотичних препаратів, зокрема мають:

- високу антимікотичну активність,
- низьку токсичність для макроорганізму,
- достатню здатність проникати в шкіру, її придатки та додатковий апарат, інші біосередовища організму,
- високий потенціал як за системного, так і за місцевого застосування.

Серед представників цієї групи ЛЗ одним із найвідоміших є препарат ітраконазол (оригінальний препарат — орунгал, виробництва Янссен — Сілаг, Бельгія). В Україні зареєстровано препарати ітраконазолу 6 різних виробників (табл. 4).

Чи всі ці препарати аналогічні за ефективністю та безпечністю, як часто стверджують виробники ліків?

В.Г. Коляденко:

На підставі відповідності різних генеричних препаратів усім формальним вимогам можна було б вважати, що вони однакові за ефективністю та безпеч-

ністю в клінічній практиці. Але є розбіжності в ефективності та безпечності ітраконазолів, Препарати ітраконазолу різних виробників не однакові. Прикладом може бути досвід застосування одного з генериків ітраконазолу — препарату ізол. Відповідно до спостережень, проведених у 2003 році в дерматологічних клініках Луганська, Дніпропетровська, Харкова на 74 хворих, зареєстровано високий рівень побічних дій (ПД) у 40 (54%) пацієнтів з різними клінічними формами мікозів. У 9 (12%) з них у зв'язку з ПД препарат відміняли на перших етапах лікування. У 7 (9,45%) хворих під час монотерапії препарат виявився неефективним.

О.П. Вікторів:

Ці відомості відповідають даним спонтанних повідомлень, отриманих відділом фармакологічного нагляду Державного фармацевтичного центру МОЗ України.

В.Г. Коляденко:

На проблему небезпечного застосування цього препарату вказують С.Свирид та соавт. (2003 р.) під час вивчення ефективності та безпеки лікування оніхомікозів ізолом. Результати його застосування

Таблиця 4. Зареєстровані в Україні препарати ітраконазолу

Препарат	Форма випуску	Виробник
Орунгал	Капсули 100 мг № 28	Janssen Pharmaceutica, Бельгія
Ізол	Капсули 100 мг № 4, 10, 100	Glenmark lab. Pvt. Ltd. Індія
Ітраконазол	Капсули 100 мг № 4, 15	Rusan Pharma Ltd. Індія
Ітрал	Капсули 100 мг № 15	Ameda Pharma Pvt. Ltd. Індія
Ітрасін	Капсули 100 мг № 5x3	Maty Pharmaceuticals Ltd. Індія
Спорагал	Капсули 100 мг № 30	Фарма Старт, Україна

Таблиця 5. Вияви ПД, зареєстровані в Україні за даними спонтанних повідомлень

Системні вияви ПД	Кількість виявів	Клінічні вияви ПД	ЛЗ	Кількість випадків
Травний канал	29	Нудота, блювота, диспепсія, біль у черевній порожнині	Ізол, ітрасін	22 7
ПД на функцію печінки	28	Біль у правому підребер'ї, підвищення ALT, AST	Ізол	28
Алергійні реакції з боку шкіри та її придатків	22	Кропивниця	Ізол, ітрасін	19 3
Алергійні реакції	3	Набряк Квінке	Ізол	3
Разом	44			

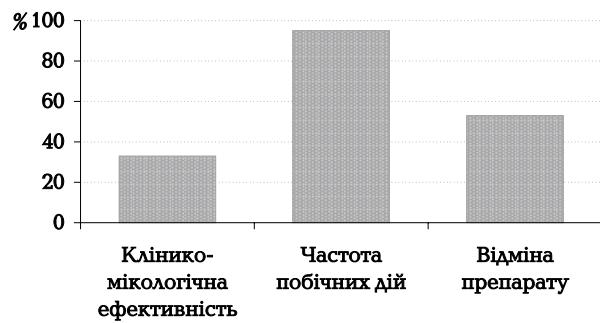


Рис. 1. Дослідження ефективності та безпеки препарату ізол

свідчать, що клініко-мікологічна ефективність становить лише 33%, побічні дії спостерігалися у 95% хворих, припинення прийому препарату у зв'язку з побічними діями — 53% (рис. 1).

О.П. Вікторова:

Разом з тим, аналіз згадуваних побічних реакцій доводить, що майже всі вони належать за характером до очікуваних негативних виявів (тобто передбачених інструкцією для медичного застосування препарату). Частоту їхнього виникнення можна пов'язати з багатьма чинниками (відповідність препарату вимогам GMP, медичними помилками під час призначення, особливостями організму та перебігу захворювання у пацієнта тощо). Відомо, що ітраконазол почали застосовувати в медичній практиці з початку 90-х років. Останнім часом чимало фармацевтичних фірм випускають генерик цього препарату, використовуючи субстанції різного походження (індійсько-

го, китайського, в'єтнамського) та якості. Для зменшення витрат на виробництво, а відповідно й собівартості кінцевого продукту, можуть змінюватися технології синтезу, що визначає вміст токсичних домішок, продуктів деградації та ін. Крім особливостей активної субстанції, на це можуть впливати будь-які зміни в складі допоміжних речовин (наповнювачів), змінюючи біодоступність препарату або стаючи чинниками алергійних і токсичних реакцій.

На фотознімку (рис. 2) представлено мікрофотографії розбіжностей гранул оригінального препарату орунгал та генеричного ітраконазолу, які істотно відрізняються за своєю "морфологією".

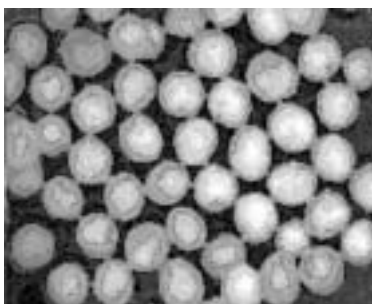
В.Г. Коляченко:

За даними біоеквівалентності, отриманими ще в середині 90-х, істотних розбіжностей між оригінальним та багатьма генеричними препаратами ітраконазолу не виявлено. В зв'язку з цим обґрунтованими є клінічні дослідження здатності генеричних препаратів ітраконазолу накопичуватися в уражених тканинах та давати системний ефект, про що, зокрема, йшлося на з'їзді Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів України (Київ, 16—17 квітня 2004). Для препаратів ітраконазолу особливо важливим показником є не концентрація в плазмі, а концентрація у тканинах, які містять кератин (нігті, шкіра). І саме за цим показником оригінальний препарат та генерики демонструють відмінності. Тому ефективність пульс-терапії та фармакокінетичні чинники, які зробили її можливою, стосуються відношення тільки пульс-терапії оригінальним ітраконазолом (орунгалом) [5, 8].

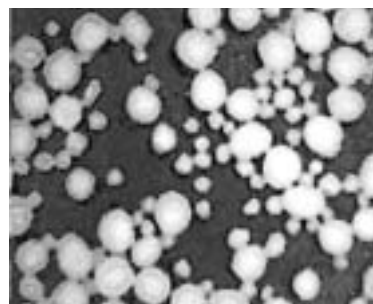
Під час розв'язання проблеми визначення ефективності та безпечності генериків виникає питання

Таблиця 6. Порівняння економічної ефективності деяких антимікотичних ЛЗ (А.Ю. Сергєєв, 2001, Б. По-дані, 2003, С.Г. Свирид, 2003, Н. Degreef, 2000)

ЛЗ	Клініко-мікологічна ефективність, %	Витрати на досягнення 1% успішної клініко-мікологічної ефективності, грн.
Оригінальний ітраконазол (орунгал)	80	11,32
Оригінальний тербінафін	65,4—80	до 15,82
Генеричний препарат: а) ітраконазолу б) тербінафіну	33 62	12,27 11,92



А



Б

Рис. 2. Гранули оригінального препарату орунгал (А) та генеричного ітраконазолу (Б)

критерію фармакоекономічної сприйнятливості. Відомо, що нерідко витрати на генерики більші, ніж на оригінальний препарат у зв'язку з недостатньою ефективністю або частішими побічними реакціями. Найоб'єктивнішу характеристику може дати порівняння співвідношення призначень препарату та випадків побічних реакцій, а також аналіз додаткових витрат (на лікування побічних дій, подовження госпіталізації, соціальні витрати тощо). Прикладом може бути розрахунок затрат на досягнення 1% успішної клініко-мікологічної ефективності при лікуванні оніхомікозів різними препаратами (табл. 6).

Таким чином, обмежитися простою екстраполяцією даних щодо ефективності й безпеки оригінально-

го препарату на його копію без всебічного обґрунтування різних аспектів еквівалентності проблематично навіть за формальної відповідності до вимог.

У наведених даних ми хотіли привернути увагу лікарів до проблеми в цілому, а не до якогось конкретного препарату. Слід урахувати, що, на жаль, немає і не буде (в усякому разі в найближчому майбутньому) абсолютно безпечних ліків. Тому питання їхнього вибору цілком стосується компетенції лікаря. Його завдання — визначитися із вибором можливого фармакотерапевтичного коридору, крізь який можна за мінімальних біологічних та економічних витрат (якщо брати до уваги безпеку ЛЗ) поліпшити або нормалізувати якість життя пацієнта.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мешковський А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека.— 2003.— № 3.— С. 103—108.
2. Михайлов І.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии.— 2001.
3. Свирид С.Г. и др. Терапия изолом кандидоза, малассе-ниоза, дерматомикозов // Укр. журн. дерматол., венерол. та косметол.— № 3.— 2003.
4. Сергеев А.Ю. Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике // РМЖ.— Т. 9.— № 11.— 2001.
5. Скрипкин Ю.А., Кулагин В.И. и др. Воспроизведенные противогрибковые препараты в терапии онихомикозов:

проблемы соответствия оригинальным антимикотикам и возможность клинического применения // Журн. дермато-венерол. и косметол.— 2003.— № 1.

6. Crawford F., Young P., Godfrey C. et al. Oral treatment for toenail onychomycosis: a systematic review // Arch Dermatol. 2002.— N 138 (6).— P. 811—816.

7. Degreef H., De Doncker P. et al. Randomised, double-blind study on the efficacy and tolerability of itraconazole. American Academy of Dermatology, San Francisco, 1997.

8. Gupta A.K. et al. Update on the safety of itraconazole pulse therapy in onychomycosis and dermatomycoses // Eur. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 11.— P. 6—10.

До уваги лікарів-дерматовенерологів

На фармацевтичному ринку України постійно з'являються нові препарати, які в більшості є копіями вже існуючих лікарських засобів. Для оцінки ефективності та безпеки нових препаратів загальною практикою є проведення клінічних досліджень. Проте такі дослідження не завжди є коректними, так як проводяться на обмеженому контингенті хворих, і тому можуть бути недостовірними. По-перше, фізико-хімічні властивості генеричних препаратів можуть відрізнитися внаслідок того, що для їх виготовлення в більшості випадків використовують різні наповнювачі (допоміжні речовини), а, по-друге, мікроскопічні дослідження показують неоднорідність гранул ліків генериків порівняно з оригінальними. Це повною мірою відноситься і до генеричних системних антимікотиків ламізілу й орунгалу.

Як приклад, досвід застосування в Україні та Росії генеричних препаратів ітраконазолу виробництва Індії та Росії довів значно меншу ефективність та значно більший процент побічних дій, ніж в оригінального препарату ітраконазолу — орунгалу (С.Г. Свирид та співавт., 2003, Ю.О. Скрипкін, В.І. Кулагін та співавт., 2003).

Крім того, низку запитань викликає інформація, яка міститься в ліфлетах генеричних препаратів. Зокрема, в них наводяться дані щодо ідентичної біоеквівалентності субстанції генеричного препарату та оригінальної субстанції, на підставі чого робиться висновок щодо відповідної ідентичної ефективності та безпеки препаратів. Але цей висновок неможливо зробити на підставі показників вивільнення препаратів. Те, що препарати однаково розчинюються, не завжди означає їх ідентичність щодо ефективності та безпеки.

Таким чином, практичні лікарі-дерматовенерологи, отримуючи в своє розпорядження нові лікарські препарати, зацікавлені мати достовірну, об'єктивну інформацію, яка допомагає ефективно використовувати нові лікарські засоби, а головне, — дотримуватися основної лікарської заповіді — не нашкодити пацієнту.

Завідувач кафедри шкірних та венеричних захворювань
НМУ імені О.О. Богомольця,
доктор медичних наук, професор
В.Г. Коляденко