

4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 575н от 02.11.2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Клиническая фармакология». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru>

5. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru>

6. Руководство по АТС/DDD методологии. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.whocc.no/>.

7. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4, № 2. – С. 9–12.

8. Генеральное тарифное соглашение на 2016 год (территориальный фонд ОМС). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.spboms.ru/kiop/main?page\\_id=338](http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338)

## ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ И ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ (ГЕНЕРИКОВ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*О. В. Решетько, К. А. Луцевич, Т. С. Луцевич*

**Кафедра фармакологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный  
медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России;**

**ГУЗ «Областная клиническая больница»**

Структура фармацевтического рынка большинства стран формируется из значительной доли воспроизведенных препаратов, выводимых на рынок после истечения срока патентной защиты инновационных лекарственных средств (ЛС). Воспроизведенные ЛС имеют ряд равнозначных общеупотребляемых синонимов – «генерики», «дженерики», «генерические ЛС», «многоисточниковые (мультиисточниковые) ЛС». Несмотря на то, что инновационное и воспроизведенное ЛС содержат одно и то же действующее вещество в одинаковой дозировке и лекарственной форме, эффективность и безопасность генерических препаратов может существенно различаться. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает применять термин «взаимозаменяемость» (interchangeability) воспроизведенных ЛС. Взаимозаменяемое генерическое ЛС – это терапевтически эквивалентное генерическое ЛС, которым можно заменить препарат сравнения в клинической практике. Терапевтическая эквивалентность означает, что два препарата обеспечивают одинаковый терапевтический эффект и безопасность. Терапевтически эквивалентные лекарственные препараты должны отвечать следующим требованиям: иметь доказанную эффективность и безопасность; быть

фармацевтически эквивалентными; быть биоэквивалентными (БЭ); иметь сходные инструкции по применению; производиться в условиях GMP (Качественной Производственной Практики). Доказанную клиническую эффективность и безопасность устанавливают на основании клинических исследований. При этом оценка БЭ ЛС является основным видом медико-биологического контроля воспроизведенных препаратов [2].

Во многих странах проводится постоянный мониторинг за назначениями ЛС у беременных с последующим анализом и выявлением допускаемых врачами типичных ошибок. Так, в канадском фармакоэпидемиологическом исследовании среди 109 344 беременных, включенных в регистр беременных между 1998 и 2002 гг., было идентифицировано 6,3 % женщин, получавших, по крайней мере, одно ЛС известное своим эмбриофетотоксическим или тератогенным риском. Получено свидетельство, что большинство (73 %) назначений беременным делаются врачами общей практики, в то время как акушеры-гинекологи назначали антибиотики (8,4 %), противозипелитические средства (2,5 %), бензодиазепины (4,3 %), бета-блокаторы (4 %) и ряд других препаратов, включая флуконазол (7,6 %). При этом обращается внимание

на важность образовательных программ для врачей, назначающих ЛС женщинам во время беременности [16]. В контексте использования ЛС во время беременности важно отметить часто обнаруживаемые противоречия как в пределах одной и той же инструкции, так и между инструкциями для генерических продуктов [10, 12]. Норвежские авторы исследовали согласованность между некоторыми примерами генериков в Norwegian Pharmaceutical Product Compendium (в редакции 2007 г.) относительно рекомендации по использованию при беременности. Так, для миртазапина три из четырех рекомендаций были отнесены к категории 2 (оценка польза/риск) и одна к категории 3 (не должен быть использован). Согласно рекомендациям для лоратадина, три продукта были отнесены к категории 2 и два – к категории 3. Информация об одном из содержащих эритромицин генерических продуктов включала ссылку на данные возможного риска пороков развития сердечно-сосудистой системы, хотя для других генериков такая информация отсутствовала [20].

В российском исследовании показано, что доля воспроизведенных антимикробных препаратов, назначаемых в акушерско-гинекологической практике, составляет 94,5 %, а частота назначения оригинальных (брендовых) препаратов – 5,5 %. При этом из оригинальных препаратов в 100 % случаев назначался вильпрафен (джозамицин), что объясняется отсутствием генериков этого антибиотика на отечественном фармацевтическом рынке. В 36,8 % случаев назначался сумамед (азитромицин), далее по частоте назначения следовали дифлюкан (флуконазол) – 11,4 %, аугментин (амоксциллин/клавуланат) – 11,1 %, клафоран (цефотаксим) – 2,3 % и флагил (метронидазол) – 0,4 %. Наиболее назначаемыми антимикробными средствами в акушерско-гинекологической практике в РФ являются метронидазол (25,2 %), гентамицин (9,7 %), доксициклин (4,5 %) и цефазолин (4,5 %). Наибольшее число генериков (по пять) было выявлено у ципрофлоксацина и азитромицина. Наибольший относительный удельный вес среди брендированных генериков отечественного производства имеют азитромицин (75 %) и флуконазол (20,1 %) [3].

Важным вопросом рациональной фармакотерапии является доказательство идентичности оригинального препарата и генерика,

особенно, когда врачу приходится делать выбор в назначении препарата с конкретным торговым наименованием. Соответствие воспроизведенного препарата оригинальному доказывают в первую очередь на основании фармацевтической эквивалентности и БЭ. Хотя данные БЭ существуют практически для любого генерика, они редко доступны практическим врачам, при этом необходимо знать и условия его производства.

Проблема высокой стоимости лечения с использованием оригинального препарата флуконазола (дифлюкана) активно решается путем внедрения в клиническую практику более экономичных генериков. Причем существуют опасения, что наличие доказательств БЭ воспроизведенного препарата, «автоматически» не означает, что в клинической практике он окажется таким же эффективным как и оригинальный препарат [21].

В этих случаях необходимо комплексное изучение генерика, например флуконазола, когда исследование БЭ должно дополняться исследованием терапевтической эквивалентности у женщин с вагинальным кандидозом, с обязательным сопоставлением не только параметров эффективности, но и безопасности. Так, для генерика верофлуконазола продемонстрирована БЭ и терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату у женщин с вагинальным кандидозом [4, 8].

С другой стороны, сравнительное исследование *in vitro* микологической активности дифлюкана и брендированных генериков показало у них снижение специфической активности. Отмечено, что дифлюкан убивал клетки наиболее частого возбудителя кандидоза *C. albicans* в дозе 32 мкг/мл, меофлюкон и форкан оказались в 2 раза менее активны, а микосист и флюкостат – в 4 раза [1].

Согласно результатам сходной по целям и дизайну работы по оценке свойств оригинального и воспроизведенных препаратов флуконазола *in vitro*, активность генериков флуконазола на 40–50 % уступает активности дифлюкана в отношении клинических изолятов – возбудителей вагинального кандидоза [9]. Активность *in vitro*, безусловно, коррелирует с активностью *in vivo*, что и подтверждено при лечении кожно-слизистого кандидоза у детей первых недель жизни, когда рецидивы кандидоза при использовании дифлюкана и форкана встречались реже, чем при применении меофлюкона [7].

Таким образом, генерики, терапевтическая эффективность которых ниже оригинала, теряют свое ценовое преимущество перед ним, поскольку при использовании такого воспроизведенного препарата приходится назначать его в больших дозах, с другой кратностью введения или переходить на альтернативные медикаменты в случаях клинических неудач.

Вариабельность между пациентами показателей исходов лечения может возникать из-за разницы в лекарственной экспозиции и/или фармакологическом ответе. В целом фармакологический статус женщин менее изучен, чем у мужчин, что является проблемой, заслуживающей особого внимания.

На первый план для оптимизации показателей исходов лечения пациентов, помимо основных физиологических различий, должно выходить понимание половых различий. Фармакологический ответ зависит от множества факторов, и половая принадлежность индивидуума – один из первых изучаемых факторов, оказывающих влияние на лекарственный метаболизм и действие ЛС в организме. Следовательно, дизайн клинических и доклинических исследований с целью индивидуализации фармакотерапии должен иметь подход, основанный на половых характеристиках испытуемых. Начинают появляться данные о связанных с полом специфических эффектах как на фармакокинетику (ФК), так и на безопасность и эффективность многочисленных ЛС. Тем не менее участие женщин в клинических исследованиях остается недостаточным, особенно в первые фазы испытания новых ЛС. В настоящее время растут знания о связанных с полом фармакодинамических различиях, идентифицированных на молекулярном уровне. В понимании половых различий становится очевидной роль фармакогеномики и фармакогенетики [6].

Основные элементы ФК описываются процессами абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции ЛС (ADME; absorption, distribution, metabolism, excretion). ЛС с переменным распределением в организме с большей вероятностью демонстрируют непредсказуемый терапевтический ответ, как увеличивая риск нежелательных эффектов, так и уменьшая, нежели ожидаемый, терапевтический эффект у индивидуальных субъектов. Неудивительно, что фармакокинетическая вариабельность

в первую очередь затрагивает ЛС с узким терапевтическим индексом и/или используемых в случае угрожающих жизни заболеваний. Для всех этих ЛС клинический ответ должен рассматриваться с целью коррекции и индивидуализации режима дозирования. Там, где это сделать нельзя, перед коррекцией дозы должен проводиться терапевтический мониторинг концентрации препарата в плазме.

Хорошо известным примером половых различий процессов ADME ЛС служит более быстрое всасывание алкоголя у женщин по сравнению с мужчинами. Важно отметить, в зависимости от способа назначения ЛС пересекает несколько барьеров, что способствует уменьшению его биодоступности.

Биодоступность (F) ЛС представляет собой часть принятой внутрь дозы препарата, достигшей системного кровотока в неизменном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе абсорбции и в результате пресистемного метаболизма при первичном прохождении через печень. Определяется биодоступность при сравнении площадей под кривой «концентрация – время» (AUC), характеризуясь также максимальной (пиковой) концентрацией препарата в плазме ( $C_{max}$ ) и временем ее достижения ( $T_{max}$ ).

Исследования БЭ включают определение скорости и степени всасывания оригинального и воспроизведенного препаратов при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма. Как правило, БЭ изучается при однократном введении лекарственного препарата на 18–24 здоровых добровольцах с помощью рандомизированного перекрестного метода, когда каждый испытуемый последовательно получает исследуемый препарат (Т) и препарат сравнения (R) или наоборот (схема RT/TR). Считается, что 90 % значений AUC генерического препарата не должны выходить за пределы 80–125 % от таких же показателей для оригинального препарата. Для показателей  $C_{max}$  и  $C_{max}/AUC$ , характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляют 75–133 %. При соблюдении этого условия делается вывод о БЭ препаратов.

Таким образом, возвращаясь к диспозиции ЛС в организме, основной мерой

(единицей) экспозиции БЭ является абсорбция, которая зависит от лекарственной формы и, в свою очередь, оказывает влияние на уровень препарата в плазме и AUC. При этом на показатель AUC в первую очередь оказывает влияние метаболизм препарата. Имеется главный аргумент в пользу проведения исследований БЭ исключительно с участием мужчин. Даже если в организме у мужчин и женщин основные процессы ADME ЛС изменяются по-разному, это не имеет значения, так как при тестировании БЭ сравнение двух препаратов ведется с использованием одного и того же индивидуума в качестве его/ее собственного контроля. Этот гипотетический принцип основан на допущении, что: внутрииндивидуальная вариабельность в БЭ является сходной между мужчинами и женщинами [14, 15, 17–19].

M. L. Chen и соавт. попытались ответить на вопрос: должны ли женщины быть включены в исследования БЭ и действительно ли необходима коррекция дозы ЛС у женщин относительно мужчин. Продемонстрировано, что хотя для многих ЛС половая вариабельность действительно может иметь схожесть, в отношении некоторых препаратов этого не наблюдается [11].

Авторы оценили результаты 26 исследований БЭ, поступившие в Центр оценки и исследования ЛС Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) США, проанализировав 47 наборов данных для каждого из двух параметров: пиковой концентрации препарата в плазме  $C_{max}$  и индикатора лекарственной экспозиции AUC. Около четверти наборов данных (11/47) показали сходные значения  $C_{max}$  у мужчин и женщин. Три четверти наборов данных (33/47) свидетельствовали, что у женщин достигались более высокие значения  $C_{max}$ , чем у мужчин; а в 3/47 наборах данных наблюдались более высокие значения  $C_{max}$  у мужчин, чем у женщин. Кроме того, в статистической модели без учета массы тела в качестве параметра, 19/47 наборов данных имели фармакокинетические различия 20 % или более. Следовательно, 19 исследований продемонстрировали половое различие значения  $C_{max}$  с отождествлением препаратов как небоэквивалентных, причем в 16 исследованиях показано статистически значимое

различие. Рассматривая данные относительно AUC, также около одной четверти наборов данных (13/47) имели сходные значения у мужчин и женщин. В чуть более половине наборов данных (27/47) обнаружили, что у женщин достигались выше значения AUC, чем у мужчин, а в 7/47 – у мужчин, чем у женщин. В этой группе 18/47 наборов данных имели фармакокинетические различия 20 % или более, из которых 10 были статистически значимыми. Считается, что ответ на препарат подвержен влиянию этих двух параметров –  $C_{max}$  и AUC и различается у мужчин и женщин и, следовательно, женщины не должны быть исключены из исследований БЭ с возможно последующей корректировкой дозы ЛС.

Таким образом, в исследованиях 23 определенных ЛС, в которых БЭ была сравнена между оригинальными и генерическими препаратами у женщин и мужчин, существовала статистически разные результаты между полами в отношении пяти препаратов (22 %) относительно вариабельности AUC и в отношении четырех (18 %) –  $C_{max}$ . Ясно, что между мужчинами и женщинами существует различие в ФК некоторых ЛС.

Например, исследования БЭ алпразолама у мужчин предполагают минимальную внутрииндивидуальную вариабельность параметров ФК, означая, что для демонстрации БЭ необходимо небольшое число индивидуумов. Напротив, у женщин вариабельность параметров ФК алпразолама возрастает шестикратно и в связи с этим для большей значимости исследования БЭ требуется большая выборка.

Важно отметить, что в большинстве случаев вариабельность среди женщин наблюдается намного больше, препятствуя обобщению полученных данных БЭ от мужчин к женщинам. Равным образом имеются препараты, для которых не только вариабельность в БЭ зависит от пола, но также и сама по себе БЭ. Если рассмотреть БЭ эритромицина, то у мужчин она была на 42 % выше, чем у женщин.

Это означает, что тестируемый у мужчин генерический препарат может быть признан БЭ, однако в действительности у женщин значение фармакокинетического параметра будет достигаться на 42 % ниже, и в качестве взаимозаменяемого препарата генерик не может быть одобрен [11].

Таким образом, по современным представлениям, основными факторами при рассмотрении взаимозаменяемости инновационных и воспроизведенных лекарственных препаратов, на которые должна быть сфокусирована оценка индивидуальной БЭ, являются как внутрииндивидуальные вариативности (*intra-subject variabilities*) ФК генерика и препарата сравнения, так и взаимодействие субъекта и лекарственной формы (*subject-by-formulation interaction*) [5].

Следует отметить активное обсуждение в литературе этических вопросов генерического и терапевтического замещения, когда отсутствие доказательства различий не равноценно доказательству отсутствия различий. Подвергать пациента экспериментам по экономическим, а не клиническим мотивам несовместимо с этическим принципом его центристского

нахождения, согласно современной модели оказания медицинской помощи [13].

Перечисленные выше проблемы могут эффективно решаться с помощью инструментов клинической фармакологии, включающие прикладную фармакотерапию (нежелательные реакции ЛС и особые популяции), клиническую фармакокинетику/фармакодинамику, дизайн и симуляцию клинических испытаний, фармакогеномику, распространяясь на постмаркетинговый надзор ЛС, назначаемых целевым популяциям.

Вместе с тем разработка и использование программ минимизации риска ЛС представляет итеративный процесс, заключающий в себе оценку риска, его минимизацию и оценку эффективности для дальнейшего улучшения баланса польза/риск.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Н. В., Выборнова И. В., Елинов Н. П. Чувствительность *Candida* species к флуконазолу и некоторых его дженериков в испытаниях *in vitro* // Пробл. мед. микологии. – 2002. – № 4 (2). – С. 43–44.
2. Давыдова К. С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка // Ремедиум. – 2011. – № 2. – С. 69–70.
3. Довгань Е. В., Рафальский В. В. Применение антимикробных препаратов в акушерско-гинекологической практике в Российской Федерации: бренды vs генерики // Биомедицина. – 2010. – № 4. – С. 82–87.
4. Пикуза В. В., Чилова Р. А., Ищенко А. И. Сопоставление клинической эффективности и безопасности отечественного генерического и оригинального препаратов флуконазола у женщин с вагинальным кандидозом // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 7–8. – С. 35–38.
5. Решетько О. В., Луцевич К. А. Индивидуальная биоэквивалентность: концепция, исследование и вариативность (Обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – № 43 (8). – С. 3–8.
6. Решетько О. В., Луцевич К. А. Половые различия как платформа для понимания фармакологического статуса женщин // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 1. – С. 4–11.
7. Самсыгина Г. А. Эффективность различных препаратов флуконазола при лечении кожно-слизистого кандидоза у детей первых недель жизни // Детский Доктор. – 2001. – № 3. – С. 40–41.
8. Семенов Н. С., Чилова Р. А., Пикуза В. В. и др. Клиническая фармакология флуконазола у женщин с вагинальным кандидозом // Врач. – 2008. – № 10. – С. 43–49.
9. Яковлева Т. А., Климова Е. А., Климова А. А. Определение активности дифлюкана и его аналогов в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* // Успехи мед. микологии. – 2003. – Т. II. – С. 195–197.
10. Bjerrum L., Foged A. Patient information leaflets: helpful guidance or a source of confusion? SPCs and product monographs for the same drug // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 2003. – Vol. 12. – P. 55–59.
11. Chen M. L., Lee S. C., Ng M. J., et al. Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics // Clin. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 68. – P. 510–521.
12. Fusier I., Tollier C., Husson M. C. Infovigilance: reporting errors in official drug information sources // Pharm. World Sci. – 2005. – Vol. 27. – P. 166–169.
13. Garattini S., Bertele V. Non-inferiority trials are unethical because they disregard patients' interests // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 1875–1877.
14. Koren G. Sex dependent pharmacokinetics and bioequivalence – time for change // J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol. – 2013. – Vol. 20 (3). – P. e358–e361.
15. Koren G., Nordeng H., MacLeod S. Gender differences in drug bioequivalence: time to rethink practices // Clin. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 93 (3). – P. 260–262.
16. Kulaga S., Zagazadeh A., Berard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm // BJOG. – 2009. – Vol. 116. – P. 1788–1795.

17. *Lalonde A. B.* Drugs indicated for use during pregnancy // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 18 (3). – P. e513–e515.
18. *Mattison D. R.* Pharmacokinetics in real life: sex and gender differences // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 20 (3). – P. e340–e349.
19. *McGilveray I. J.* Bioequivalence studies of drugs prescribed mainly for women // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 18 (3). – P. e516–e522.
20. *Widnes S. K. F., Schjott J.* Advice on drug safety in pregnancy: Are there differences between commonly used sources of information? // *Drug. Saf.* – 2008. – Vol. 31. – P. 799–806.
21. *Zonios D. I., Bennett J. E.* Update on azole antifungals // *Semin Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 29. – P. 198–210.

## ПРОБИОТИКИ И ПРЕБИОТИКИ ПРИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕЕ: ЧТО ДОКАЗАНО?

*С. К. Зырянов, Ж. А. Галеева, Ю. Б. Белоусов*

**Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН;  
кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова**

Антибактериальные препараты являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств. Однако по данным ВОЗ, до 75 % назначаемых антибиотиков используются с нарушением указаний инструкции по их применению, что способствует повышению частоты побочных и токсических реакций, росту бактериальной резистентности, удлинению времени госпитализации, а также становится причиной назначения других лекарственных препаратов для лечения основного заболевания и устранения ятрогенных последствий неправильного выбора и применения антибактериальных препаратов.

Среди побочных реакций при применении лекарственных средств наиболее часто встречаются эффекты, обусловленные их фармакологическими свойствами при применении препарата в терапевтической дозе. В прямой зависимости от фармакологических свойств антибактериальных препаратов находится развитие дисбиоза. В результате терапии антибиотиками нарушаются нормальные экологические условия существования естественной микрофлоры организма, что зачастую приводит к появлению диареи. Частота развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД), по данным различных авторов, различна и может достигать 30 %. Симптомы ААД могут варьировать от легких

и самокупирующихся проявлений диареи до тяжелого варианта псевдомембранозного колита, вызванного *C. difficile*.

Как вариант ААД, псевдомембранозный колит встречается в 10–20 % случаев развития диареи, связанной с приемом антибиотиков. Среди факторов риска развития псевдомембранозного колита можно выделить пожилой возраст, госпитализацию, снижение кислотопродукции в желудке, химиотерапию, почечную недостаточность, механическую вентиляцию и операции на желудочно-кишечном тракте. Необходимо понимать, что течение псевдомембранозного колита может закончиться летальным исходом. Данные недавних исследований свидетельствуют о 2-кратном увеличении показателя летальности у пациентов с данной формой ААД в последние годы [1].

Первое использование пробиотиков для лечения пациентов с ААД описано в медицинской литературе более 100 лет назад. В настоящее время известно несколько механизмов, позволяющих объяснить их эффекты в лечении ААД. Так, показано, что назначение пробиотиков сопровождается уменьшением колонизации патогенных микроорганизмов. Продемонстрировано, что ряд пробиотиков в процессе своего роста продуцирует кислоты, что снижает рН кишечного содержимого