



*В.В. Сыволап, Л.В. Франсявичене*

## ОРИГИНАЛЫ И ГЕНЕРИКИ – КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ? КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО КЛОПИДОГРЕЛЯ (ПЛАВИКСА) И ЕГО ГЕНЕРИКОВ

*Запорожский государственный медицинский университет,  
КУ «10-я городская клиническая больница», г. Запорожье*

**Ключові слова:** оригінальний і генеричний клопидогрель, АДФ-залежна агрегація тромбоцитів, Q-інфаркт міокарда.

**Ключевые слова:** оригинальный и генерический клопидогрель, АДФ-зависимая агрегация тромбоцитов, Q-инфаркт миокарда.

**Key words:** original and generic clopidogrel, ADP-dependent platelet aggregation, Q-myocardial infarction.

Наведено результати дослідження дезагрегантного ефекту оригінального клопидогрелю і його генериків у хворих на Q-інфаркт міокарда. Доведено, що переведення хворих з генеричних на оригінальний препарат супроводжується додатковим зниженням ступеня АДФ-залежної агрегації тромбоцитів на 14% ( $p=0,03$ ).

Приведены результаты исследования дезагрегантного эффекта оригинального клопидогреля и его генериков у больных Q-инфарктом миокарда. Показано, что перевод больных с генериков на оригинал сопровождается дополнительным снижением степени АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов на 14% ( $p=0,03$ ).

The article presents research data of antiplatelet effect of original clopidogrel and its generics in patients with Q-myocardial infarction. It is shown that replacement of generic by original clopidogrel is accompanied in patients by an additional decrease in the degree of ADP-dependent platelet aggregation by 14% ( $p = 0,03$ ).

Российский рынок лекарств содержит более 100 диклофенаков и нифедипинов, более 50 аспиринов и парацетамолов, столько же нитроглицеринов, и перечень этот можно продолжать еще довольно долго. Жесткая конкуренция на фармацевтическом рынке объясняет то, что вопросы взаимозаменяемости лекарственных препаратов стали наиболее конфликтными и скользкими в отрасли [4].

Какова же доля генериков и оригинальных препаратов на фармрынке Украины? Согласно данным системы исследования рынка «Фармстандарт» компании «МОРИОН» генерические препараты представлены 1664 наименованиями в 4558 лекарственных формах; зарегистрированные оригинальные лекарственные средства (ЛС) представлены 412 наименованиями в 896 формах. Следовательно, генерические препараты по количеству в 4 раза опережают оригинальные продукты.

Оригинальный лекарственный препарат – это впервые синтезированное, прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований ЛС, защищенное патентом на срок до 20 лет. Только по истечении срока действия патента возможно воспроизведение ЛС любой фармацевтической компанией – создается генерик [5].

Преимущества оригинального препарата:

- доказанная эффективность;
- доказанная безопасность;
- инновационность;
- воспроизводимость эффекта;
- жесткий контроль качества.

Генерик – лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью с оригиналом. Основные признаки генерика:

- отсутствие патентной защиты;
- сравнительно низкая цена;
- назначение и продажа под непатентованным наименованием (МНН);

- почти полное соответствие оригинальному продукту по составу (вспомогательные вещества могут быть иными);
- соответствие фармакопейным требованиям;
- производство в условиях надлежащей производственной практики (GMP).

Генерик имеет только одно преимущество – низкую стоимость. Источники низкой стоимости генериков: отсутствие клинических исследований и сравнительных исследований с оригиналом, отсутствие изучения профиля безопасности.

Фармацевтическая эквивалентность предполагает содержание одних и тех же активных субстанций в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме; соответствие требованиям одних и тех же или сходных стандартов [1].

Фармацевтически альтернативными ЛС являются лекарства, содержащие одинаковый терапевтический компонент, представленный в виде различных солей, эфиров или комплексов, либо в различных дозах [1].

Биоэквивалентные лекарственные препараты – это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, обладающие сопоставимой биодоступностью, изученной в сходных экспериментальных условиях [2].

Под биодоступностью понимают скорость и долю всасывания активного ингредиента или активного компонента лекарства, которое начинает действовать в точке приложения.

Биоэквивалентность – эквивалентность скорости и степени всасывания оригинала и генерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма.

Тест на биоэквивалентность проводят с участием 18–24 здоровых добровольцев, которые однократно принимают 1 дозу изучаемого генерика (для пролонгированного препарата – 5 суток приема), затем после нескольких периодов по-



лувыведения принимают аналогичную дозу оригинального препарата. При сравнении двух графиков фармакокинетики различия не должны превышать 20%.

Терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам в соответствии с указаниями в инструкции. В опубликованном в 1998 году FDA проекте правил оценки терапевтической эквивалентности генериков предлагается указывать на этикетке лекарства-генерика наличие или отсутствие терапевтической эквивалентности, а также препарат, с которым производилось сравнение (как правило, это оригинальный препарат) [2].

Вопрос выбора оригинального и генерического препарата при лечении ОКС остается достаточно сложным, прежде всего с позиций этики. В 2010 году в Украине, согласно данным официальной статистики, смертность в течение года от инфаркта миокарда составила 21,9% на 100 тыс. населения [6]. Поиск оптимальных путей снижения смертности при ОКС остается приоритетным направлением кардиологии, а любая возможность повысить эффективность лечения, в том числе за счет применения оригиналов, должна быть использована в клинической практике.

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение эффективности лечения больных острым инфарктом миокарда путем оценки сопоставимости дезагрегантного действия оригинального клопидогреля (Плавикса, Sanofi-Aventis) и его генериков.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе КУ «10-я городская клиническая больница» г. Запорожья. Дизайн исследования – открытое проспективное исследование в последовательных группах. Включены 33 пациента с Q-инфарктом миокарда. Все больные – мужчины. Средний возраст –  $54,2 \pm 2,1$  года. Каждый пациент с первого дня заболевания (в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов больным с ОКС с элевацией сегмента ST (2008)) получал стандартную базисную терапию: аспирин, клопидогрель, статины,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты (при необходимости) на протяжении всего курса стационарного лечения. Первые 13 дней заболевания больные принимали один из генерических клопидогрелей под торговыми названиями Тромбонет, Клопидогрель-Р, Пингель, Ноклот, Зилт, Фламогрель, Реодар в суточной дозе 75 мг. На 14 сутки заболевания определялись адреналин- и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, а затем больных переводили на оригинальный клопидогрель (ПЛАВИКС) фирмы SANOFI-AVENTIS в суточной дозе 75 мг. Повторная оценка агрегации тромбоцитов произведена через 7 дней приема оригинального клопидогреля. Выбор срока для повторного исследования агрегации тромбоцитов сделан с учетом фармакологического действия клопидогреля. Уже с первого дня применения препарата отмечено значительное торможение агрегации тромбоцитов. Торможение агрегации

Таблица 1

#### Показатели адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов на генерическом и оригинальном клопидогреле

Показатель, единицы измерений	При приеме генерика, $M \pm m$	При приеме оригинала, $M \pm m$	p
Степень	$11,67 \pm 1,90$	$13,69 \pm 2,15$	0,48
Время	$139,70 \pm 26,39$	$180,42 \pm 28,30$	0,30
Скорость	$12,45 \pm 1,71$	$12,47 \pm 1,54$	0,99

Таблица 2

#### Показатели АДФ-индуцированной (5 и 20 мкмоль/л) агрегации тромбоцитов на генерическом и оригинальном клопидогреле

Показатель, единицы измерения	При приеме генерика, $M \pm m$	При приеме оригинала, $M \pm m$	p
Степень АДФ (5)	$27,88 \pm 2,53$	$23,94 \pm 2,08$	0,03
Время АДФ (5)	$73,27 \pm 10,16$	$64,15 \pm 7,15$	0,47
Скорость АДФ (5)	$38,52 \pm 2,67$	$36,49 \pm 2,38$	0,57
Степень АДФ (20)	$36,21 \pm 2,90$	$34,55 \pm 2,79$	0,03
Время АДФ (20)	$127,00 \pm 13,47$	$130,56 \pm 19,88$	0,88
Скорость АДФ (20)	$43,41 \pm 2,42$	$44,20 \pm 2,81$	0,83

тромбоцитов усиливается, и стабильное состояние достигается через 3–7 дней. При этом средний уровень подавления агрегации тромбоцитов при применении суточной дозы 75 мг составляет 40–60%. Агрегация тромбоцитов и время кровотечения возвращаются к исходному уровню в среднем через 5 дней после прекращения лечения.

Методика оценки агрегации тромбоцитов. В основу метода положен спектрофотометрический анализ в модификации Born с использованием анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 «SOLAR» (Беларусь). Применяли следующие индукторы агрегации тромбоцитов: адреналин в конечной концентрации 5 мкмоль/л, АДФ в концентрации индуктора 5 и 20 мкмоль/л.

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью лицензионной программы «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Inc, США), номер лицензии AXXR712D833214FAN5. Характер распределения переменных в вариационных рядах изучали по Шапиро-Уилку. Результаты описательной статистики представлены в виде среднего ( $M$ ) и ошибки среднего значения ( $m$ ). Достоверность различий показателей оценивали по критерию Вилкоксона, достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перевод больных с генерического на оригинальный клопидогрель не сопровождался достоверным изменением показателей (скорости, степени, времени) адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (табл. 1). Результат вполне ожидаемый, поскольку адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов практически не зависит от степени воздействия на АДФ-зависимый механизм агрегации.

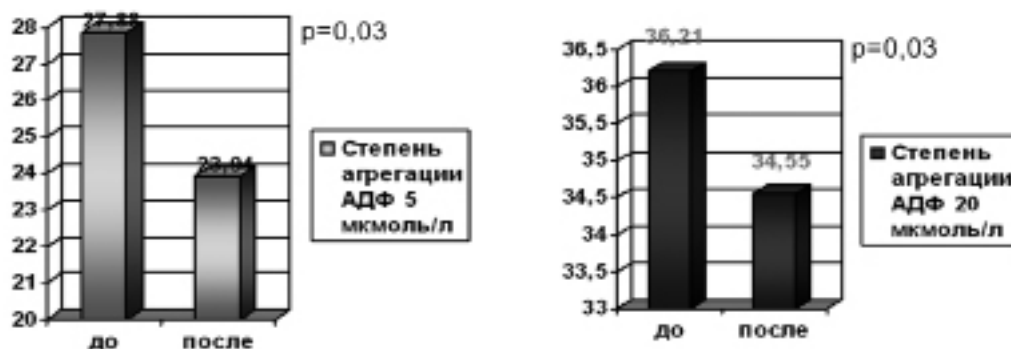


Рис. 1. Дополнительное достоверное снижение степени АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов на 14% (АДФ 5 мкмоль/л) и на 4,5% (АДФ 20 мкмоль/л) при переводе больных ОКС с генерического клопидогреля на оригинальный.

Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов у пациентов, которые принимают аспирин, представляет собой валидный тест на присутствие таких ингибиторов [3].

Анализ показателей АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (рис. 1) выявил достоверное снижение степени агрегации при переводе больных с генерика на оригинал, на 14% ( $p=0,03$ ) при использовании индуктора в конечной концентрации 5 мкмоль/л, и на 4,5% ( $p=0,03$ ) при использовании АДФ в конечной концентрации 20 мкмоль/л.

Время и скорость АДФ зависимой агрегации тромбоцитов (табл. 2) достоверно не изменялись, независимо от концентрации индуктора, однако имела место тенденция к их снижению.

Таким образом, использование оригинального клопидогреля компании Sanofi-Aventis под торговым названием «Плавикс», по сравнению с генерическими клопидогрелями, дает возможность более полноценного контроля степени АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов у больных ОКС.

## ВЫВОДЫ

Применение оригинального Плавикса позволяет добиться дополнительного снижения степени АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов на 14% ( $p=0,03$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

1. ЕМЕА, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. – 1998. – 3С. – Р. 231–244.
2. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23th Edition, 2003.
3. Platelets by P. Gresele: London, Cambridge – 2002.
4. Верткин А.Л. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами / Верткин А.Л., Талибов О.Б. // Неотложная терапия. – 2004. – №1–2. – С. 16–17.
5. Панюшин Р. Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? / Панюшин Р. // Фарм. вестник. – 2003. – №16. – С. 23–25.
6. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України. Аналітико-статистичний посібник / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2011. – 167 с.

### Сведения об авторах:

Сыволап В.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Франскявичене Л.В., врач высшей категории, зав. отделением кардиологии КУ «10-я городская клиническая больница».

### Адрес для переписки:

Сыволап Виталий Викторович. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. пропедевтики внутренних болезней ЗГМУ.

Тел.: (0612) 33 60 48.