

Проблема выбора между оригинальными и дженерическими препаратами в лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Максимов М.Л.*

ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ
(ректор – член-корр. РАМН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко)

Резюме. В обзорной статье рассматриваются сходства и различия в исследовании, производстве и применении в реальной клинической практике оригинальных лекарственных препаратов и их дженерических производных. Воспроизведенные лекарственные препараты (дженерики), присутствующие на российском фармацевтическом рынке и имеющие данные биоэквивалентности, не всегда равны по терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам. Представлена доказательная база эффективности и безопасности оригинального лекарственного препарата Ксеникал в комплексном лечении пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Подчеркивается, что приведенные данные клинических исследований описывают свойства именно оригинального препарата Ксеникал (XENICAL®), а не его дженерических производных. *Ключевые слова:* ожирение, орлистат, Ксеникал, воспроизведенные препараты, дженерики, избыточная масса тела, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность.

The problem of choosing between the original and of generic drugs in patients with overweight and obesity

Maksimov M.L.*

I.M. Sechenov's First Moscow State Medical University; Ul. Trubetskaya dom 8, building 2, Moscow, Russian Federation 119991

Abstract. This review article discusses the similarities and differences in the research, production and use in clinical practice, original and generic drugs. Reproduced drugs (generics) present on the Russian pharmaceutical market that have the bioequivalence data are not always equal in therapeutic equivalence of the original drug. The article presents evidence base of efficacy and safety of the original drug Xenical in the complex treatment of patients with overweight and obesity. *Keywords:* obesity, orlistat, Xenical, generic drugs, generic drugs, overweight, bioequivalence, therapeutic equivalence.

*Автор для переписки/Correspondence author - maksim_maksimov@mail.ru.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-3861>

Десятки тысяч лекарственных препаратов продаются сегодня по всему миру. На российском фармацевтическом рынке уже более 17 тысяч торговых названий лекарств, при этом количество международных непатентованных наименований (МНН) едва достигает 2500 [1, 2]. Непосвященному человеку разобраться с выбором лекарственного препарата очень сложно. Иногда не ясно, почему два препарата с одним общим названием отличаются по цене в несколько раз. И если пациент, проигнорировав рекомендации врача, решает купить самостоятельно препарат подешевле, то, скорее всего, препарат ему либо не поможет, либо поможет, но в более высоких дозах, став причиной иногда весьма тяжелых и не всегда предсказуемых побочных эффектов.

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему и обусловлена урбанизацией, снижением физической активности и доступностью калорийной пищи [3, 4].

Данные выборочных исследований, проведенных в России, в настоящее время не менее 30% трудоспособного населения нашей страны имеют избыточную массу тела и 25% — ожирение. Число людей с избыточной массой тела увеличивается на 10% каждые 10 лет. Это позволило ВОЗ определить ожирение как неинфекционную эпидемию XX и XXI веков [5–9]. Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение как ключевую причину развития сахарного диабета 2 типа (СД2), метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний, которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [3, 5, 7, 10]. Сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [11, 12]. Очевидно, что комплексное медикаментозное и немедикаментозное лечение метаболических нарушений, ожирения и коррекция избыточной массы тела являются актуальнейшей задачей как для пациента, так и для врача.

На фармацевтическом рынке существуют оригинальные препараты (бренды) и воспроизведенные препараты (дженерики, или генерики). Обычно оригинальные препараты стоят дороже и производятся известными крупными фармацевтическими компаниями, хотя в России есть много примеров, когда дженерические препараты превосходят по стоимости оригинальные, да и появились в стране по разным причинам раньше.

Как показывают опросы, о существовании оригиналов и дженериков и разнице между ними осведомлены примерно 20% пациентов, более 60% врачей и около 75% фармацевтов/провизоров [13]. При этом современные этические нормы и законы требуют адекватного участия пациента и/или его родственников в выборе способа и метода лечения. Информированное согласие возможно, когда пациент получает все данные о возможных способах лечения в доступной для него (!) форме [14]. В соответствии с пунктом 4 части 1, 2 статьи 74 Федерального закона РФ от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» врачи и фармацевты не вправе предоставлять пациенту «...недостовверную, неполную или искаженную информацию об используемых лекарственных препаратах...». Врач должен знать сам и донести до пациента информацию о существовании более качественного, хотя и более дорогого, на первый взгляд, способа лечения. А потому вопрос требует более широкого освещения.

Впервые синтезированное, инновационное лекарственное средство, впервые выпущенное на рынок разработчиком или патентодержателем, является оригинальным препаратом (брендом). Оригинальный препарат проходит полный цикл доклинических и клинических исследований и защищается патентом на срок до 20 лет [15, 16]. На разработку, клинические испытания, производство и внедрение оригинального препарата на рынок тратятся значительные интеллектуальные и материальные ресурсы. Преимуществами оригинальных лекарственных средств (ЛС) являются: доказанная в крупных рандомизированных клинических исследованиях эффективность и безопасность, инновационность, воспроизводимость эффекта, жесткий контроль качества. Многоцентровые, рандомизированные, плацебоконтролируемые исследования имеют многомесячный, а то и многолетний период наблюдения, объективные критерии контроля и четкие конечные точки. Кроме этого в клинических исследованиях новых оригинальных препаратов участвует достаточно большое количество пациентов. Разработка, синтез, исследование доклинической и клинической эффективности и безопасности, а также продвижение на фармацевтический рынок нового лекарственного средства — очень дорогостоящий, длительный процесс, который впоследствии и определяет цену оригинального препарата [17, 18].

По международным стандартам, воспроизведенный препарат (дженерик, генерик) — это лекарственный продукт, который должен обладать доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью с оригинальным средством. Однако в Российском законодательстве на сегодняшний день терапевтическая эквивалентность не является обязательным пунктом в регистрации дженерика. По истечении срока патентной защиты оригинала, дженерик, имеющий тот же состав действующих (активных) веществ, может допускаться в обращение на основании сокращенного объема регистрационного досье и данных биоэквивалентности. В то время как биоэквивалентность препаратов еще не свидетельствует об эквивалентности терапевтической [15]. В том, что дженерики отличаются от оригинала составом вспомогательных веществ, можно легко убедиться, изучив данные фармацевтических справочников и ТКФС.

Дженерики в большинстве случаев имеют более низкую стоимость (хотя на Российском рынке встречаются дженерики, которые дороже оригиналов), так как отсутствуют три этапа клинических исследований, а перед регистрацией проводится только исследование биоэквивалентности. На дженерики часто автоматически переносятся достоинства оригинальных препаратов, а на практике основным достоинством остается только цена и вовсе не качество воспроизведенного препарата. Снизить стоимость дженерического препарата удастся за счет снижения стоимости исходных материалов, произведенных в странах с низким уровнем контроля за качеством продукции (Индия, Малайзия, Уругвай, Аргентина и пр.), на предприятиях, не удовлетворяющих требованиям современного фармацевтического производства (GMP и др.). Производители дженериков также могут использовать отличную от оригинальной технологию производства, устаревшее оборудование, низкоквалифицированные рабочие кадры, вспомогательные вещества низкого качества (а это часто 80–90% прописи готового продукта), не отвечающую современным требованиям упаковку [19]. Также источниками низкой стоимости дженерических ЛС могут являться: отсутствие клинических исследований воспроизводимого препарата; отсутствие сравнительных клинических исследований с оригиналом; отсутствие изучения профиля безопасности; отсутствие долгосрочных, многолетних исследований отдаленных последствий терапии [17, 18]. Пациенты с ожирением, метаболическим синдромом одновременно принимают обычно достаточное количество фармакотерапевтических средств и назначение малоэффективных или небезопасных лекарств может повлечь за собой существенное ухудшение здоровья.

Ожирение — это заболевание, связанное с рядом поведенческих, внешнесредовых, а также генетических, гормональных и неврологических факторов,

приводящих к нарушениям пищевого поведения, нарушениям всех видов метаболизма и энергетическому дисбалансу. Оно характеризуется гетерогенностью, хроническим и прогрессирующим течением. Ожирение является основной причиной снижения подвижности и трудоспособности людей. Это обусловлено увеличением нагрузки на опорно-двигательный аппарат, поражением межпозвоночных суставов и суставов нижних конечностей, варикозным расширением вен. Дыхательные движения у пациентов с ожирением становятся малоамплитудными, дыхание становится малопродуктивным, более поверхностным и частым в связи с массивностью грудной стенки и ограничением подвижности диафрагмы из-за большого объема жира в брюшной полости. Таких пациентов беспокоит не только часто выявляемая одышка как при физической нагрузке, так и в относительном покое, особенно лежа, так и плохой сон, с храпом и синдромом обструктивного апноэ во сне, который нередко становится причиной смерти этих больных [3, 5, 7, 8, 10].

Метаболический синдром (МС) — это сочетание гормональных и метаболических нарушений, патогенетически тесно связанных между собой, таких как абдоминально-висцеральное ожирение, нарушение углеводного, пуринового, липидного обменов, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, нарушение дыхания во время сна и артериальная гипертензия (АГ). МС и ожирение многократно повышают риск развития СД2 и атеросклероза — заболеваний, являющихся основными причинами смертности населения [10, 20–22]. МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Основные звенья патогенеза МС: ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и АГ. Течение МС ассоциируется со снижением фильтрационной функции почек, микроальбуминурией [23], повышается жесткость артерий [24], выявляется диастолическая дисфункция, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), увеличение размеров полости ЛЖ [25], утолщение стенки сонной артерии [26], причем многие из этих нарушений проявляются независимо от величины АД и наличия АГ [6, 27].

МС — это обратимое состояние, и при соответствующем лечении возможно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений. В международной практике отмечено, что в 90–95% случаев не удается на длительное время снизить массу тела [28] и пациентам необходимо добавлять к немедикаментозному лечению фармакотерапию. В отчете NIH/NHLBI (National Institutes of Health National Heart, Lung, Blood Institute) эксперты пришли к выводу, что наилучшие результаты дает комбинированное применение лекарственных средств, диеты, поведенческой терапии и физической нагрузки [3, 28, 29].

Выделяют 6 основных целей лечения больных с МС:

- 1) снижение массы тела;
- 2) достижение хорошего метаболического контроля;
- 3) достижение оптимального уровня АД;
- 4) предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений;
- 5) увеличение продолжительности жизни;
- 6) улучшение гликемического контроля (у пациентов с НТГ и СД 2 типа).

На начальных этапах целью терапии ожирения является снижение массы тела на 5–10% от исходного веса. Более интенсивное снижение массы тела может быть рекомендовано больным с морбидным ожирением (ИМТ > 40,0), с синдромом обструктивного апноэ, перед проведением плановых хирургических операций [6, 8, 10].

Список ЛС для безопасного лечения ожирения на сегодняшний день слишком мал. В современных международных и национальных источниках рекомендован единственный достаточно эффективный и безопасный лекарственный препарат для лечения ожирения. Это препарат периферического действия — орлистат [3, 4, 7–10, 30].

Оригинальный препарат орлистат имеет торговое название Ксеникал (XENICAL®), разработан в Швейцарии фармацевтической компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» Ксеникал (орлистат) много лет применяется в лечении ожирения и прочно зарекомендовал себя как достаточно эффективный препарат с низким количеством нежелательных лекарственных реакций. Орлистат обладает высокой липофильностью и практически нерастворим в воде. Механизм действия орлистата хорошо известен. Орлистат не имеет системного влияния, действует местно в просвете желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) посредством ковалентного связывания с активными сериновыми остатками желудочных и панкреатических липаз, участвующих в гидролизе триглицеридов пищи с высвобождением жирных кислот и моноглицеридов. Принятый с пищей, содержащей жиры, орлистат смешивается с каплями жира в желудке (липофильность) и блокирует активный центр молекул липаз, не позволяя ферментам расщеплять жиры (триглицериды). Нерасщепленные большие молекулы триглицеридов не всасываются в кровь и поэтому в неизменном виде выводятся с калом. Около 30% триглицеридов пищи не гидролизуются и не всасываются из-за подавления активности желудочно-кишечных липаз. По сравнению с применением только гипокалорийной диеты, это позволяет создать дополнительный дефицит калорий, что способствует снижению веса, а также способствует удержанию достигнутого результата. Ксеникал особенно эффективен у пациентов, которые предпочитают жирную пищу [4, 7, 10, 31, 32].

Достоверное снижение массы тела в течение 1 года терапии препаратом Ксеникал 120 мг три раза в день

отмечалось в рандомизируемых плацебоконтролируемых исследованиях (XENDOS ($p<0,001$)) и в открытых сравнительных исследованиях (X-PERT ($p<0,001$)). Более того, в исследовании XENDOS эффективность терапии Ксеникалом сохранялась в течение 4 лет. В исследовании XENDOS было четко показано, что терапия Ксеникалом по 120 мг три раза в день в сочетании с изменением образа жизни привела к статистически более выраженному снижению веса, как в кратковременной, так и в долгосрочной перспективе по сравнению только с изменением образа жизни. Наибольшее снижение массы тела ($-12\pm 5,8\%$) отмечалось у пациентов, принимавших орлистат 120 мг три раза в день в сочетании с диетотерапией и ограничением суточного калоража, наряду с увеличением физической активности, пациенты, находившиеся только на терапии орлистатом 120 мг три раза в день, тоже достигали клинически значимого снижения массы тела (в среднем $-9,4\%$). Важно отметить, что число пациентов, завершивших исследование, было достоверно выше в группе терапии Ксеникалом, чем в группе терапии плацебо (52% по сравнению с 34%, соответственно) через 4 года терапии [33, 34].

Результаты исследований XENDOS, X-PERT и XXL подтвердили эффективность терапии орлистатом по 120 мг три раза в день для снижения массы тела по сравнению с исходным весом и с плацебо как в клинических исследованиях, так и при проведении терапии в рутинной клинической практике. В крупномасштабном исследовании XXL, включившем 15 549 пациентов с ожирением и избыточной массой тела, 87% больных удалось снизить массу тела на 5% и более, а у 51% пациентов масса тела снизилась на 10% и более; среднее снижение массы тела составило 10,7% [33–35].

В ряде крупных исследований были также показаны дополнительные терапевтические свойства Ксеникала. По данным исследований XENDOS, X-PERT и XXL терапия орлистатом в течение 1 года 120 мг три раза в день достоверно снижает АД. Антигипертензивная эффективность Ксеникала сохранялась в течение 4 лет в сравнении с плацебо [33–35]. Ксеникал достоверно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений вдвое [28, 35], замедляет развитие и прогрессирование СД2 у лиц с ожирением, уменьшает потребность в пероральных сахароснижающих, антигипертензивных и гиполипидемических препаратах у лиц с ожирением [33–35].

Антилипидемическая эффективность Ксеникала была продемонстрирована в многочисленных клинических и постмаркетинговых исследованиях. В двух крупных постмаркетинговых исследованиях терапия Ксеникалом 120 мг три раза в день приводила к повышению уровня фракции ХС-ЛПВП через 7 месяцев (XXL) и 12 месяцев (X-PERT) терапии [34–35].

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании Muls E. и др. с участием 294 пациентов с ожирением (ИМТ 27–40 кг/м²) и гиперхолестеринемией при назначении Ксеникала 120 мг три раза в день отмечалось достоверное снижение уровня ОХ ($p<0,001$) через 24 недели терапии (исходный уровень ХС-ЛПНП – 4,1–6,7 ммоль/л), по сравнению с плацебо: $-8,37$ ммоль/л (LSM различия при сравнении с плацебо). Терапия Ксеникалом также достоверно ($p<0,001$) улучшала уровень фракции ХС-ЛПНП по сравнению с плацебо ($-10,7\%$ по сравнению с $-0,7\%$ соответственно), при оценке минимально значимых средних показателей с использованием метода наименьших квадратов (LSM) различия составили $-10,0$ ммоль/л. Более того, количество пациентов, достигших $\geq 10\%$ и $\geq 20\%$ снижения уровня ХС-ЛПНП, было выше в группе терапии Ксеникалом по сравнению с плацебо: 54,4% по сравнению с 25,2% и 23,8% по сравнению с 12,6% соответственно. Оценки вышеприведенных данных показывают, что концентрации ОХ и ХС-ЛПНП снижались на 0,05 ммоль/л и 0,02 ммоль/л соответственно на килограмм потери веса. Однако, снижение массы тела и модификация диеты по составу жиров обладали независимыми и дополнительными эффектами на концентрацию ХС-ЛПНП. Независимо от снижения массы тела, у пациентов, находившихся на терапии Ксеникалом, отмечалось более выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП по сравнению с группой плацебо [36].

По данным Kelley DE и соавт., чувствительность к инсулину улучшалась у пациентов с СД2 при терапии Ксеникалом 120 мг три раза в день. Терапия орлистатом 120 мг три раза в день в сочетании с гипокалорийной диетой достоверно ($p<0,05$) улучшала чувствительность к инсулину (при оценке с использованием метода гликемических клэмпов) через 6 месяцев терапии по сравнению с плацебо: 2,2 мг/мин/кг нежировой массы по сравнению с 1,2 мг/мин/кг нежировой массы соответственно [37].

Некоторые сахароснижающие препараты часто стимулируют увеличение массы тела. Терапевтически индуцированное увеличение веса часто является серьезной проблемой у пациентов с СД2, так как многие пациенты уже имеют избыточный вес или ожирение в начале проведения сахароснижающей терапии. Терапия Ксеникалом 120 мг три раза в день улучшает гликемический контроль в такой степени, которая позволяет снизить дозы сопутствующих сахароснижающих препаратов (препаратов сульфонилмочевины ($n=322$), метформина ($n=516$) или инсулина ($n=550$)) у 17,1–54,9% пациентов в трех отдельных клинических исследованиях у пациентов с СД2 и избыточным весом или ожирением. Только у 8,2–30,9% пациентов, которые принимали плацебо, удалось снизить дозы принимаемых сахароснижающих препаратов [38–40].

Полученные в результате крупных рандомизированных клинических исследований данные позволяют рекомендовать Ксеникал не только в качестве средства для снижения веса, но и как препарат для лечения МС, учитывая возможность снижения сердечно-сосудистого риска, нормализацию артериального давления и метаболических параметров. Следует особенно отметить, что приведенные выше данные клинических и постмаркетинговых исследований получены при использовании только оригинального препарата Ксеникал (XENICAL®) [7, 33–40], а не его дженерических производных, которые имеют только данные биоэквивалентности, но не эквивалентности терапевтической [41–43].

По существующей международной практике воспроизведенные лекарственные средства (дженерики) позволяют снизить стоимость лечения пациента, несущественно при этом теряя в качестве оказания медицинской помощи. В Российской действительности не всегда снижение стоимости дженерического препарата оставляет сохранным качество ЛС. В состав многих дженериков входят химические субстанции невысокого качества, синтезированные на заводах «третьего мира», и в силу несовершенства технологии возможно снижение в несколько раз концентраций действующего вещества, обнаружение нежелательных или неидентифицированных примесей и продуктов деградации [44]. В законе РФ «О лекарственных средствах» (1998) в определении понятия «воспроизведенные лекарственные средства» не было указано, что они являются копиями или аналогами оригинальных препаратов [41]. Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» гласит: «Ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств в целях государственной регистрации лекарственных препаратов применяется в отношении воспроизведенных лекарственных препаратов. При проведении такой процедуры предоставляется информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности лекарственного препарата для медицинского применения или результаты исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения» [45]. Но публикации клинических исследований какого препарата будут лежать в регистрационном досье дженерика? [42–43].

Полностью ли эквивалентны оригинальные лекарства и дженерики? Сопоставимость брендовых (оригинальных) и воспроизведенных (дженериковых) лекарственных средств нередко подвергается сомнению. С точки зрения химии действующее вещество одно и то же. Хотя дженерики и оригинальные медикаменты должны содержать одни и те же

активные компоненты, иметь одинаковый способ применения, обладать одной и той же силой, качеством, степенью очистки и фармакологической принадлежностью, они могут различаться, например, по составу примесей, которые должны быть инертными, но вовсе необязательно являются таковыми [46–47]. Исследование оригинального препарата и дженерического на биоэквивалентность, представляющее основу для регистрации воспроизведенного препарата, это эквивалентность основных фармакокинетических параметров данных ЛС. Данное исследование проводится с участием 18–24 здоровых добровольцев, которые однократно принимают 1 дозу изучаемого дженерика (для пролонгированного препарата – 5 суток приема), затем после нескольких периодов полувыведения принимают аналогичную дозу оригинального препарата. По концентрации в жидкостях и тканях организма оценивают скорость и степень всасывания (биодоступность) оригинала и дженерика в одинаковых дозах. При сравнении двух графиков фармакокинетики оригинального препарата и дженерика различия не должны превышать 20%. Для всех дженерических препаратов обязательно проводится исследование на биоэквивалентность. Но биоэквивалентность – это не гарантия, а лишь предположение терапевтической эквивалентности и сравнимой безопасности воспроизведенного препарата [43, 48].

В международной практике помимо биоэквивалентности тождественность оригинального препарата с дженериком определяется по фармацевтической и терапевтической эквивалентности, данные по которой на российском фармацевтическом рынке у многих дженерических лекарственных средств отсутствуют. Если по результатам клинических исследований с препаратом сравнения (эффективность и безопасность которого установлены), дженерик обладает такой же эффективностью и безопасностью, то тогда он может считаться терапевтически эквивалентным оригинальному препарату [43, 48].

Экономическая целесообразность применения дженериков также является спорной. Относительно низкая стоимость дженериков, их основное и скорее единственное преимущество перед оригинальными средствами, рассматриваемое в отрыве от их качества (включая эффективность и безопасность), может обернуться на практике более высокой стоимостью лечения. Помимо медицинских последствий, сопряженных с неадекватным контролем симптомов, существуют также финансовые потери, когда в случае ухудшения состояния приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства [41].

Ксеникал (XENICAL®) является оригинальным препаратом орлистата, производится в Швейцарии и Италии (странах с известным уровнем норм контроля за качеством производства, в том числе и медицинского), Ксеникал зарегистрирован и ис-

пользуется более чем в 140 странах мира, уже 15 лет успешно применяется в России. С 1998 г. более 38 миллионов пациентов во всех странах мира прошли курс терапии Ксеникалом. Ксеникал имеет доказанную в масштабных международных клинических исследованиях эффективность, хорошо переносится пациентами, и, в отличие от препаратов, подавляющих чувство голода (таких как сибутрамин), не имеет существенных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и не оказывает воздействия на центральную нервную систему. Ксеникал — единственный препарат для длительного лечения ожирения с доказанной безопасностью применения в течение 4 лет [33–35, 49].

В 2008 г. был зарегистрирован в России первый дженерический препарат орлистата — Орсотен (КРКА, Словакия). В отличие от Орсотена безопасность Ксеникала доказана более чем в 100 клинических исследованиях. Орсотен биоэквивалентен Ксеникалу, однако имеются существенные различия в производстве данных ЛС. Ксеникал является синтетическим, т.е. химически более чистым препаратом, а орлистат, входящий в состав Орсотена, получают полуживотным путем, что может определять его нестабильность при хранении, снижение срока годности и большее количество примесей, продуктов окисления, что также может привести к увеличению частоты и тяжести побочных эффектов [50]. Дополнительные ингредиенты и/или химические примеси могут вызвать токсические или аллергические реакции (вплоть до летальных исходов), изменять качество препарата [42, 51]. Анализ опубликованных в медицинских источниках сообщений о нежелательных лекарственных реакциях, связанных с изменениями состава выпускаемого препарата именно за счет вспомогательных веществ, может служить тому подтверждением. Наличие микропримесей в растворах дженериков для инфузионной терапии приводило к поражению легочной артерии, мелких сосудов легких, образованию легочных гранул у детей [42]. Так, при изучении примесей двух препаратов, содержащих в качестве основного действующего вещества амлодипин, стало известно, что биологическая активность этих примесей не соответствует характеристикам амлодипина. Результаты лигандного и ферментного анализа очищенных (>99%) продуктов деградации (100 нМ) свидетельствуют о широком спектре опосредованных ими молекулярных и тканевых эффектов, в том числе ухудшение сократимости изолированной сердечной мышцы [52]. В результате сравнительного исследования было зарегистрировано 2 примеси в препарате Ксеникал и 13 примесей в препарате Орсотен, что может доказывать различие в производственных процессах или указывать на проблемы, связанные со стабильностью Орсотена, например при хранении [50]. Хотя воспроизведенные и оригинальные препараты должны содержать одни и те же активные компоненты, иметь одина-

ковый способ применения, обладать одной и той же силой, качеством, степенью очистки и фармакологической принадлежностью, они могут различаться, например, по составу примесей, которые должны быть инертными, но вовсе необязательно и далеко не всегда являются таковыми [47]. ЛС, содержащие одно и то же действующее вещество (имеющие одно МНН), могут различаться в зависимости от технологии их производства, лекарственных форм и ряда других факторов, а потому не должны рассматриваться как абсолютно эквивалентные [2].

С участием Орсотена не проводились клинические мультицентровые рандомизированные контролируемые исследования эффективности и безопасности по нормам GCP, опубликовано одно российское исследование сравнения эффективности этих двух препаратов по снижению массы тела. В результате 12-недельного лечения оригинальным и дженерическим препаратами орлистата было показано, что клинически значимого снижения МТ достигли 47,6% больных в группе Орсотена и 51,2% в группе Ксеникала. По основному терапевтическому эффекту данные препараты хотя и были сравнимы, однако препарат Орсотен не продемонстрировал значимого влияния на снижение АД (+0,6/+1,4 мм рт.ст. vs -1,8/-3,0 мм рт.ст.), а также уровень общего холестерина и ХС-ЛПНП [53].

Орсотен — это воспроизведенный препарат орлистата, состав которого по вспомогательным веществам отличается от оригинала, проверенного на эффективность и безопасность. При сравнении состава препарата по инструкции или по типовой клинко-фармакологической статье отмечается различие как в содержимом и составе капсул оригинального и дженерического препаратов, так и в описании взаимодействия с другими препаратами, наличии ограничений по продолжительности применения у дженерического препарата и возрасту применения [54]. Наличие, качество, химические свойства наполнителей и вспомогательных веществ имеют большое значение. Любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки могут существенно изменить качество препарата, привести к токсическим или аллергическим явлениям. Недопустимо просто переносить материалы об эффективности и безопасности, полученные на оригинальных препаратах, на воспроизведенные лекарства [42, 47, 48].

Таким образом, создание идентичного лекарственного препарата представляется достаточно сложной задачей с технологической точки зрения. Очевидно, что оригинальные препараты всегда будут противопоставляться дженерическим, но их конкуренция на фармацевтическом рынке должна базироваться на строгом соблюдении требований к качеству производства как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных средств, на результатах анализов биоэквивалентности, а также данных клинических

исследований. Использование дженерических препаратов в клинической практике должно основываться на доступных практикующим врачам ясных указаниях на их фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность оригинальным препаратам. Результаты проводящихся в последние годы исследований по сравнению оригинальных препаратов и дженериков подтверждают, что их составы серьезно различаются.

Можно с уверенностью сказать, что только оригинальный Ксеникал, в отличие от дженериков, обеспечивает пациентам с ожирением ожидаемый эффект снижения и контроля массы тела, а также

гарантирует высокую безопасность применения, доказанную в ходе многочисленных клинических исследований. Ксеникал должен рассматриваться не только в качестве средства для снижения веса, но и как препарат для снижения сердечно-сосудистого риска, нормализации артериального давления и метаболических параметров у пациентов с избыточным весом и ожирением. Дженерический препарат Орсотен отличается от оригинального препарата Ксеникал по физико-химическим свойствам, что может повлечь за собой повышение случаев аллергических реакций, а также может привести к увеличению частоты и выраженности побочных эффектов.

Литература

1. Обращение лекарственных средств. Информация ФГБУ НЦ ЭСМП <http://www.regmed.ru/>
2. Шашкова Г.В., Лепахин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств. — М.: ПЦ «Фармединфо», 2012
3. Мкртумян А.М. Ожирение — проблема XXI века. Пути решения. РМЖ 09 апреля 2005 г, том 13, № 7
4. Волкова Н.И., Крыжановская И.О., Лебедеенко Е.Ю. Влияние терапии ожирения на основные показатели сердечно-сосудистого риска у женщин перименопаузального периода. Артериальная гипертензия, Consilium Medicum, Том 8, N 1, 2002
5. Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л. Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа. РМЖ 06 апреля 2009 г, том 17, №7
6. Александров А.А., Дедов И.И., Кухаренко С.С. Ожирение: кардиальные проблемы. РМЖ 15 июня 2006 г, том 14, № 13
7. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Ройтман А.П., Селиванова А.В. Современные возможности лечения ожирения у больных сахарным диабетом 2 типа. РМЖ 03 марта 2005 г, том 13, № 6
8. Савельева Л.В. Современный взгляд на лечение ожирения. Качество жизни. Медицина. Сахарный диабет, 2003, С.5–57
9. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru/index.html> — дата последнего посещения страницы 07.10.2013
10. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр) Москва 2009
11. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevisan FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis. Hypertension 2007; 49: 40–47.
12. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpussalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288: 2709–2716.
13. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Проблема дженерической замены: плюсы и минусы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009, том 5, №1. С.63–68
14. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан (утв. ВС РФ 22.07.93 N 5487-1) (ред. от 28.09.2010) Статья 31. Право граждан на информацию о состоянии здоровья.
15. The rules governing medicinal products in the European Union. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, v. 3C, 1998, pp. 231–244.
16. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000.
17. Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и дженериком в повседневной практике. Лечебное дело. 2012, 1, 44–50
18. Рудык Ю.С. К вопросу о терапевтической эквивалентности лекарственных средств // Рациональная фармакотерапия. — Киев, 2007. — №2. — С. 40–48
19. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost WHO Drug Information, volume 14, Number 2, 2000, pp. 77–81
20. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24: 683–9.
21. McFarlane SI, Banerij M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 713–8.
22. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. Hypertension 2005; 45: 9–14.
23. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, An-dronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. J Intern Med 2005; 257: 503–513.
24. Schilacci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Manna-rino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. Hypertension 2005; 45: 1978–1982.
25. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. J Hyper-tens 2005; 23: 875–882.
26. Kavamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. Intern med 2005; 44: 1232–1238.
27. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. J Hypertens 2005; 23: 1589–1595.
28. Bray GA. Contemporary diagnosis and management of obesity. MD 1998; 657.
29. Дедов И., Бутрова С., Савельева Л. Обучение больных ожирением. М., 2001; 52 с.
30. Scheen A. Late breaking clinical trials. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, California.
31. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксеникал
32. Henness S, Perry CM. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. Drugs 2006; 66(12): 1625–1656
33. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. Diabetes Care 2004; 27(1): 155–61.
34. Toplak H, Ziegler O, Keller U, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. Diabetes Obes Metab 2005; 7(6): 699–708.
35. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL — Primary Health Care Trial. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1): 21–7.
36. Muls E, Kolanowski J, Scheen A, et al. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25(11): 1713–21.
37. Kelley DE, Kuller LH, McKolanis TM, et al. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(1): 33–40.
38. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. Diabetes Care 1998; 21(8): 1288–94.
39. Kelley DE, Bray GA, Pi-Sunyer FX, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes: A 1-year randomized controlled trial. Diabetes Care 2002; 25(6): 1033–41.
40. Miles JM, Leiter L, Hollander P, et al. Effect of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. Diabetes Care 2002; 25(7): 1123–8.
41. Формулярный комитет РАМН. Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (2008 г.). — М.: НЬЮДИАМЕД, 2009. С. 80.

42. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии Remedium. 2003, №7–8. С. 4–9
43. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. РМЖ 07 марта 2008 г, том 16, № 5 http://www.rmj.ru/articles_5838.htm
44. <http://www.ria.ru/authors/20110914/437040465.html#ixzz2hhAVLHI0> РИА Новости - дата последнего посещения страницы 14.10.2013
45. <http://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ. – дата последнего посещения страницы 07.10.2013
46. Guberman A, Corman C. Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. Can J Neurol Sci. 2000 Feb;27(1):37–43.
47. Мередит П.А. Замена оригинальных медикаментозных препаратов на генерики: биозэквивалентность и терапевтическая эквивалентность различных солей амлодипина. РМЖ 19 августа 2009 г, том 17, № 18
48. Верткин А.Л., О.Б.Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами. Неотложная терапия. 2004; 1–2: 16–17.
49. <http://www.aboutlawsuits.com/ema-xenical-review-24632/> – дата последнего посещения страницы 07.10.2013
50. Schneider A., Wessjohann L.A. Сравнение профилей примесей в фармацевтических препаратах методом ВЭЖХ-МС/МС. Тезисы I Всероссийской конференции «Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции» – М., 2009, 173–174
51. Mayeno A.N., Lin F., Foote C. S., Loegering D. A., Ames M. M., Hedberg C. W., Gleich G. J. Characterization of "peak E," a novel amino acid associated with eosinophilia-myalgia syndrome. Science 1990 Dec 21;250(4988):1707–1708
52. Amlodipine Citizen Petition by Pfizer Inc. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/-/dailys/03/Sept03/090303/03p-0408-cp00001-08-Tab-G-vol3.pdf>.
53. Мельниченко Г.А., Комшилова К.А., Берковская М.А. Опыт применения препарата Орсотен (орлистат) у больных ожирением. – Ожирение и метаболизм, 2010, №1
54. ТКФС (инструкции) к препаратам Ксеникал и Орсотен <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> – дата последнего посещения страницы 07.10.2013

Максимов М.Л.

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ
E-mail: maksim_maksimov@mail.ru