

# У фокусі глімепірид: деякі аспекти використання оригінальних та відтворених препаратів

О.В. Процюк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Міжнародний ендокринологічний журнал. Практикующому ендокринологу, № 4 (76), 2016

**На прикладі перорального цукрознижувального засобу глімепіриду в огляді літератури розглянуті відмінності оригінальних та генеричних лікарських засобів.**

**Ключові слова:** оригінальний лікарський засіб, генеричний препарат, глімепірид.

Міжнародна діабетична федерація (МДФ) оцінила щорічні витрати на боротьбу із цукровим діабетом (ЦД) у світі приблизно в 548 мільярдів доларів. На думку експертів МДФ, до 2035 року ця цифра сягне 627 мільярдів доларів. Потреба пацієнтів в адекватній терапії постійно збільшується, отже, провідні світові фармацевтичні гіганти постійно працюють над винайденням ефективних антидіабетичних засобів.

Створення оригінального (інноваційного) лікарського препарату – тривалий і дуже складний процес, що полягає в розробці нової субстанції, безпека та ефективність якої повинні бути вивчені в ході доклінічних та клінічних досліджень [1]. Під час доклінічних випробувань лікарський засіб вивчають на тваринах, приділяючи особливу увагу дослідженню токсичності препарату [1], можливої мутагенної, онкогенної, тератогенної дії [2]. Якщо доклінічні випробування проходять успішно, застосування лікарського засобу розпочинають вивчати на особах, які бажають взяти участь у клінічних дослідженнях препарату.

Клінічні дослідження проводяться відповідно до спеціальних міжнародних правил належної клінічної практики – Good Clinical Practice (GCP). На першому етапі вивчення дії препарату проводять на здорових добровольцях, оцінюють його токсичність, визначають безпечне дозування, виявляють побічні ефекти. Під час другого етапу препарат вивчається за участі пацієнтів, які страждають від нетяжкої форми хвороби та не мають супутньої патології [1]; оцінюється ефективність препарату при певному захворюванні, детально вивчаються ризики його застосування. На третьому етапі препарат досліджується з метою підтвердження його ефективності при певному захворюванні та порівняння з існуючими способами лікування. Ця фаза досліджень дає змогу вивчати побічні ефекти, що не були виявлені раніше.

Після завершення третього етапу клінічних випробувань лікарський засіб може бути застосований у широкій медичній практиці [2], а отже, починається четвертий етап клінічних досліджень, під час якого детально збирається інформація про побічні ефекти препарату. Відомо, що для виявлення побічної дії препарату, яка трапляється з частотою 1:10 000, необхідно, щоб препарат застосовували не менше 30 тис. хворих [1]. За останні десятиліття накопичені численні відомості існування індивідуальних відмінностей у метаболізмі лікарських препаратів, реакції організму при формуванні терапевтичного ефекту ліків, імовірності розвитку ускладнень від фармпрепаратів. Така різноманітність реакцій зумовлена численними поліморфізмами генів, які контролюють ферменти метаболізму, що суттєво впливає на всмоктування, розподіл, виведення, а також характер відповіді при вживанні лікарських препаратів *in vivo* [3–5].

Вважають, що генетичні фактори визначають до 50% ускладнень під час фармакотерапії [6]. На особливу увагу заслуговує комутагенність – здатність підвищувати вплив генотоксиканта, у той час як сама речовина є генетично інертною [7]. На практиці на дослідження комутагенного впливу при тестуванні, як і при визначенні схеми лікування, увага майже не звертається. Зазначають також, що умови дослідження ліків на генотоксичність часто не відповідають умовам їхнього реального клінічного застосування, оскільки патологічний процес може модифікувати кластогенний вплив мутагенів [8].

Важливо також, що схеми тестування на генотоксичність, які застосовуються, не охоплюють різноманіття індивідуальних реакцій, зумовлених спадковим поліморфізмом [9]. Розширення досліджень генетичного поліморфізму ферментів, що відповідають за метаболізм лікарських препаратів, надасть можливість змінювати дозу залежно від генотипу хворого. Такий шлях є перспективним методом підвищення ефективності лікування фармпрепаратами та скорочення числа побічних ефектів [4, 5].

Отже, результати використання оригінального препарату оцінюються на підставі даних, зібраних серед десятків тисяч пацієнтів, що забезпечує, з одного боку, об'єктивне оцінювання ефективності лікарського засобу, а з іншого боку, дає шанс виявити навіть рідкісні побічні ефекти.

Оригінальний лікарський засіб захищений патентом на 10–15 років [2]. Після закінчення цього терміну можуть бути створені генеричні препарати, що є відтвореними оригінальними препаратами та мають доведену фармацевтичну, біологічну й терапевтичну еквівалентність. Більшість препаратів на сучасному фармацевтичному ринку є генеричними лікарськими засобами [10], що мають нижчу вартість, ніж оригінальні препарати, але водночас є якісно неоднорідними. В Україні пероральний гіпоглікемізуючий засіб глімепірид представлений оригінальним препаратом Амарил® («Санofi-Авентіс») та 13 генериками (Державний формуляр лікарських засобів. Випуск сьомий, 2015 р.).

Для реєстрації генеричного препарату необхідно надати відомості щодо його фармацевтичної, біологічної та терапевтичної еквівалентності. Фармацевтична еквівалентність препаратів передбачає наявність активного фармацевтичного інгредієнта в однаковій концентрації (дозі) та аналогічного шляху введення препарату [10]. Слід зазначити, що активний фармацевтичний інгредієнт може являти собою оптичний ізомер, який відрізняється від наявного в оригінальному препараті [1], що впливає на ефективність засобу. Важливим є той факт, що додаткові речовини, що містяться в препараті та у випадку глімепіриду становлять 98–99% таблетки [1], можуть бути не такими, як в оригінальному препараті. Так, зазначають, що як допоміжна речовина може використовуватись крохмаль, на той час як у препараті Амарил® міститься карбоксиметилкрохмаль, який має здатність утворювати стійкі в'язкі клейстери та стабілізувати водні багатоконпонентні системи, що важливо для забезпечення стабільності

зберігання препарату [2]. В Італії було проведено порівняльне дослідження оригінального препарату глімепіриду та 23 генериків [2, 10], яке засвідчило, що 74% генериків не відповідали оригінальному глімепіриду за вмістом активного фармацевтичного інгредієнта та домішок, а також за показниками розчинності.

Біологічна еквівалентність передбачає, що генеричний препарат повинен демонструвати таку ж біодоступність (швидкість та ступінь всмоктування), як і оригінальний препарат. Досліджують біоеквівалентність на здорових добровольцях, причому прийнятним є коливання  $\pm 20\%$  від показників оригінального препарату [2], тобто різниця біоеквівалентності різних генериків може бути досить суттєвою. Безперечно, цей факт впливає на ефективність препарату та досягнення клінічного ефекту, що у випадку ЦД може справляти досить суттєвий вплив на здоров'я пацієнта.

Терапевтичну еквівалентність препаратів вивчають за допомогою: порівняльних досліджень біодоступності *in vivo* та на людях; порівняльних фармакодинамічних досліджень на людях; порівняльних клінічних випробувань та тестів розчинності *in vitro*. Слід зазначити, що дані дослідження є досить складними для виконання та можуть бути по-різному інтерпретовані залежно від запиту компанії. Відповідна терапевтична еквівалентність особливо важлива для препаратів, які використовуються для тривалого (довічного) лікування захворювань, що впливають на рівень інвалідизації та

смертності [10]. До групи таких захворювань належить і ЦД 2-го типу.

Препарат Амарил® є оригінальним глімепіридом, що продається у більше ніж 100 країнах світу, щороку його споживає понад три мільйони пацієнтів. Поєднання інсулінстимулюючої та інсулінсенситайзерної дії препарату дає можливість віднести його до третьої генерації похідних сульфонілсечовини [11]. Амарил® є єдиним похідним сульфонілсечовини, що з дозволу FDA можна використовувати в комбінації з інсуліном.

Генеричні препарати, незважаючи на задекларовану ідентичність бренду, можуть мати приховані проблеми якості, пов'язані з властивостями вихідної речовини, методом синтезу субстанції, особливостями допоміжних речовин та пакувальних матеріалів [12]. У світі якість генеричних препаратів намагаються контролювати: у США видається Orange Book (Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation), куди вносяться дані щодо доведеної в клінічних умовах терапевтичної еквівалентності генериків, ВООЗ постійно монітує умови та результати клінічних досліджень [10]. В Україні, незважаючи на велику кількість генеричних препаратів на ринку, подібні дослідження, на жаль, не проводяться. Це, з одного боку, ускладнює вибір генеричного препарату, а з іншого боку, схиляє до використання перевіреного часом, ефективного та надійного оригінального лікарського засобу.

**В фокусе глімепірид: некоторые аспекты использования оригинальных и воспроизведенных препаратов**  
**О.В. Протюк**

На примере перорального сахароснижающего средства глимепирида в обзоре литературы рассмотрены отличия оригинальных и генерических лекарственных средств.

**Ключевые слова:** оригинальное лекарственное средство, генерический препарат, глимепирид.

**Glimepiridum is in focus: some aspects of usage of original agents and generics**  
**O.V. Protsiuk**

The literature review considers divisions between original agents and generics via example of oral antihyperglycemic glimepiridum.

**Key words:** original agent, generic, glimepiridum.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бездетко Н.В. Lost in Translation [трудности перевода]: к вопросу о взаимозаменяемости пероральных сахароснижающих препаратов на примере глимепирида / Бездетко Н.В. // Здоров'я України. – 2013. – № 3.  
2. Бездетко Н.В. Генерики и оригинальные препараты: взгляд фармаколога / Бездетко Н.В. // Аптека. – 2014. – № 28 (949).  
3. Авдеев Р.М. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики / Р.М. Авдеев, А.Л. Пирюзян, М.К. Саркисова // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 11–15.  
4. Кресюн В.И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и

лекарств / В.И. Кресюн, Ю.И. Бажора. – Одесса, 2007. – 164 с.  
5. Пирмохамед М. Фармакогенетика и фармакогеномика: влияние на разработку лекарственных средств и медицинскую помощь / М. Пирмохамед, Г. Льюис // Регулирование фармацевтического сектора в Европе: ради эффективности, качества и равенства. – Копенгаген: ВОЗ, 2006. – С. 290–308.  
6. Association studies in pharmacogenomics / L. Essioux, B. Destenaves, P. Jais, F. Thomas // Pharmacogenomics / Eds. Licinio J., Wong M. – Weinheim, 2002. – P. 57–82.

7. Evaluation and Testing of Drugs for Mutagenicity Principles and Problems: WHO Technical Report series № 482. – Copenhagen, 1971. – 18 p.  
8. Дурнев А.Д. Мутагены (скрининг и фармакологическая профилактика воздействия) / А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин. – М.: Медицина, 1998. – 327 с.  
9. Изучение индивидуальной чувствительности человека к действию факторов окружающей среды молекулярно-генетическими методами / Ю.А. Ревазова, М.Г. Аксенова, И.Е. Сидорова, С.А. Григорьева // Неинвазивные методы в оценке здоровья населения. – М.: РАМН, 2006. – С. 274–285.

10. Полторац В.В. Бренды и генерики: критерии оценки эффективности / Полторац В.В., Липсон В.В. // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 6 (54). – С. 61–70.  
11. Полторац В.В. Глимепирид (амарил) в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа (патфизиологическое обоснование и клиническая реализация) / Полторац В.В., Кравчун Н.А., Горшунская М.Ю., Красова Н.С. // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – № 1 (57). – С. 188–190.  
12. Videau J.-Y. Відтворені препарати: приховані проблеми якості та вартості // Фарматека. – 2001. – № 2.