

Лечение остеопороза: клинический опыт применения дженерического препарата

Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская

НИИ ревматологии РАМН, Москва

В последние годы значительно возрос интерес к дженерическим препаратам, что обусловлено сокращением государственных расходов на лечение. Эти препараты должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным лекарственным средствам. В статье обсуждаются понятия биологической и фармацевтической эквивалентности лекарственных средств, которые позволяют «уравнять в правах» оригинальный и дженерический фармацевтические препараты. Биоэквивалентность рассматривается на примере алендроната, широко используемого для лечения остеопороза.

Ключевые слова: дженерические препараты, биоэквивалентность, фармацевтическая эквивалентность, алендронат.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова toroptsova@mail.ru

TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: CLINICAL EXPERIENCE IN USING A GENERIC DRUG

N.V. Toroptsova, O.A. Nikitinskaya

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Interest has recently been aroused in generic drugs because of the reduction of government expenditures on treatment. These drugs must meet the same standards of quality, effectiveness, and safety as those for original medicines. The paper discusses the concepts of biological and pharmaceutical drug equivalence, which permit original and generic drugs to be equalized in rights. Bioequivalence is considered using as an example alendronate that is extensively used to treat osteoporosis.

Key words: generic drugs, bioequivalence, pharmaceutical drug equivalence, alendronate.

Contact: Nataliya Vladimirovna Toroptsova toroptsova@mail.ru

В последние годы на фармацевтическом рынке России значительно возрос интерес к дженерическим препаратам (ДП). Это обусловлено сокращением государственных расходов на лечение больных и стремлением обеспечить высокий уровень и качество лечения при использовании ДП, которые должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным лекарственным средствам. Как показал анализ фармацевтического рынка многих стран, значительную часть лекарственных средств составляют не оригинальные продукты, а их более дешевые копии или аналоги. В США на ДП приходится более 12% продаж лекарственных средств, в странах Западной Европы – от 30 до 60% [1].

ДП – это лекарственный препарат, срок действия патентной защиты на который уже закончился и он не является исключительной собственностью фармацевтической компании, которая его разработала или владела первой лицензией на его продажу. Он содержит то же активное лекарственное вещество (активную субстанцию), что и оригинальный (патентованный) препарат, но отличается от него вспомогательными веществами (неактивными ингредиентами, наполнителями, консервантами, красителями и др.). Кроме того, различия наблюдаются и в самой технологии производства ДП. Независимо от фирмы-производителя к ДП, точно так же, как к оригинальным продуктам, должны быть применимы следующие требования [2]: качество, эффективность, безопасность. Требование эффективности и безопасности ДП, производимых различными фирмами, привело к введению понятия биологической эквивалентности (биоэквивалентности), которое сегодня играет важную

роль как показатель качества лекарственных форм и терапевтической эффективности.

Два лекарственных средства являются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны или являются фармацевтически альтернативными, а их биодоступность в максимальной концентрации и время ее достижения (C_{max} и t_{max} соответственно), а также площадь под кривой (AUC) после назначения одинаковой молярной дозы при одинаковых условиях являются настолько схожими, что можно ожидать по сути одинакового эффекта. При этом устанавливается не отсутствие различий, а требуется, чтобы различия фармакокинетических кривых между оригинальным препаратом и ДП не превышали 20% (табл. 1) [3].

Таблица 1. Критерии биоэквивалентности

Параметр	ДИ
AUC ДП/AUC оригинального препарата, %	80–125
C_{max} ДП/ C_{max} оригинального препарата, %	70–143
(C_{max}/AUC) ДП/ (C_{max}/AUC) оригинального препарата, %	80–125

Фармацевтически эквивалентными считаются препараты, назначаемые одним и тем же путем, содержащие одинаковое количество идентичного действующего вещества (веществ) в одинаковых лекарственных формах, соответствующие требованиям одних и тех же или сопоставимых стандартов. Изучение биоэквивалентности лекарственных средств является одним из видов клинических испытаний,

Таблица 2. Фармакокинетические параметры алендроната (Осталон и Фосамакс)

Препарат	Фармакокинетический параметр			Биодоступность (средние значения), %	ДИ, %
	AUC ₀₋₇₂ , мг	C _{max} , мг/ч	t _{max} , ч		
Осталон (тест-продукт)	289,4	88,2	1,1	101,10	89,88–113,71
Фосамакс (референтный продукт)	273,0	84,6	1,1	102,12	91,82–113,56

цель которого — сравнительная оценка эффективности и безопасности двух лекарственных средств при одинаковых условиях и в одинаковых молярных дозах. При фармакотерапии ДП можно столкнуться с *биологической неэквивалентностью*, которая определяется как несоответствие разных доз одних и тех же препаратов, выпускаемых в одинаковых лекарственных формах различными производителями. Обычно бионеквивалентность лекарственного препарата устанавливается клинически, когда он заменяет другой лекарственный препарат, содержащий то же активное вещество. Изменение реакции организма на лечение может определяться по снижению эффективности (неэффективности лечения), повышению эффективности лечения или появлению побочных реакций (токсичности).

Лечебная и профилактическая активность любого лекарственного вещества обусловлена его химическим строением и физико-химическими свойствами. Однако на лечебную активность субстанции существенное влияние оказывают и «вторичные» свойства, приобретенные в результате направленного технологического вмешательства при изготовлении препарата [4, 5].

Если невозможно установить причину изменения реакции организма на лекарственный препарат, возникает опасность неправильного лечения. При снижении терапевтического эффекта или его отсутствии врач может думать, что это связано с неправильным выбором дозы препарата или прогрессированием заболевания, и не учесть, что причиной отсутствия эффекта является бионеквивалентность лекарственного средства [6, 7].

При получении положительных результатов определения биоэквивалентности считается, что проведение широких клинических испытаний необязательно, поскольку терапевтическое действие активного ингредиента ДП известно и соответствует таковому у оригинального препарата [8]. Исследование биоэквивалентности позволяет «уравнять в правах» дорогой оригинальный фармацевтический продукт и более дешевый ДП.

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что изучение биоэквивалентности — это клинические испытания, в которых субъектом исследования является человек, как правило, здоровый доброволец, а на фармакотерапевтическое действие препарата оказывают влияние многие факторы: биодоступность, состояние печени и почек, наличие сопутствующих заболеваний, применение препаратов, взаимодействующих между собой.

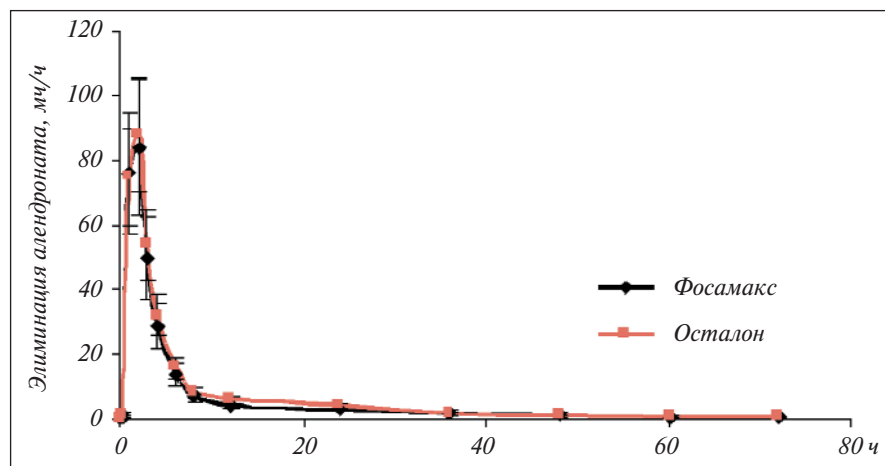


Рис. 1. Элиминация алендроната в зависимости от времени, прошедшего после приема Осталона и Фосамакса

Одним из заболеваний, требующих длительного лечения с целью предупреждения развития осложнений (переломов различных локализаций), является остеопороз (ОП). В настоящее время препаратами первой линии лечения ОП являются бисфосфонаты, так как доказана их эффективность в снижении риска переломов. Однако в реальной клинической практике было показано, что даже после перенесенного перелома вследствие минимальной травмы антиостеопоротическую терапию получали 28% пациентов, и лишь 13% из них — бисфосфонаты. Среди опрошенных пациентов с переломами, не принимавших противоостеопоротические препараты, 26% указали, что причиной отказа от лечения ОП была стоимость рекомендованной терапии [9].

На фармацевтическом рынке России имеется несколько препаратов, среди которых на одном из первых мест стоит алендронат, относящийся к бисфосфонатам. Имеется опыт длительного применения алендроната как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике. Наряду с оригинальным алендронатом в арсенале врачей в последние годы появился широкий спектр ДП, которые имеют существенные преимущества в цене. Одним из ДП алендроната является Осталон® («Гедеон Рихтер»). Доказательства его биоэквивалентности оригиналу были получены при проведении исследования у 12 здоровых добровольцев, которые последовательно получали Осталон® 70 мг 1 раз в неделю, а затем (после периода отмывки) — Фосамакс® 70 мг 1 раз в неделю. Фармакокинетические параметры алендроната при приеме Осталона и Фосамакса представлены в табл. 2 и на рис. 1. Исследование показало полную биоэквивалентность этих двух препаратов, на основании чего ДП был зарегистрирован для клинического использования во многих странах Европы.

Таблица 3. Характеристика больных, включенных в наблюдение

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=15)
Возраст, годы	65,7±6,78	64,8±5,20
МПКТ, г/см ² :		
L _{I-IV}	0,733±0,059	0,758±0,054
ШБ	0,599±0,076	0,617±0,083
ОБ	0,723±0,094	0,785±0,104
Т-критерий, SD:		
L _{I-IV}	-2,86±0,53	-2,65±0,50
ШБ	-2,21±0,70	-2,1±0,74
ОБ	-1,79±0,77	-1,28±0,85
КЩФ, ед/л	35,95±10,85	42,41±14,17
СТХ, нг/мл	0,44±0,29	0,42±0,31

Примечание. КЩФ — костная щелочная фосфатаза, СТХ — С-телопептид коллагена I типа.

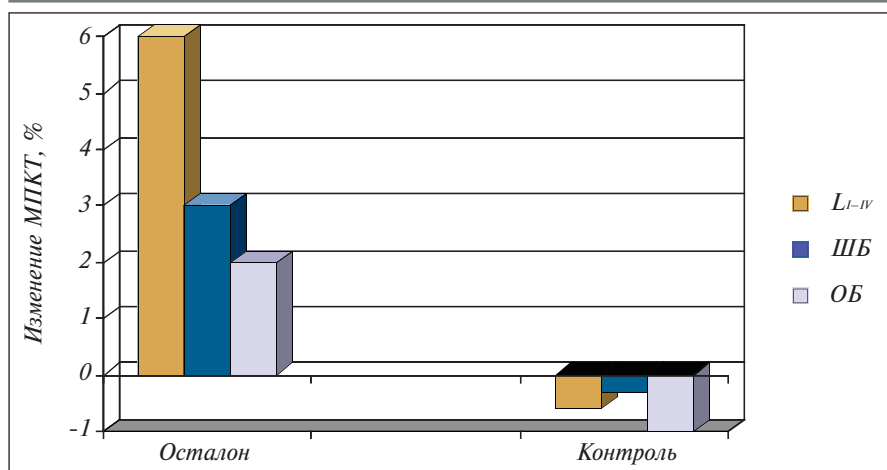


Рис. 2. Динамика показателей МПКТ через 12 мес наблюдения

Цель исследования — изучение эффективности и переносимости терапии ДП Осталоном у больных с постменопаузальными ОП в реальной клинической практике.

Материал и методы. 30 пациенток с постменопаузальными ОП, наблюдавшихся в НИИ РАМН, в течение 1 года принимали лечение Осталоном (основная группа). Группу сравнения (контроль) составили 15 женщин, которые в течение 1 года получали только кальций и витамин D. Пациентки обеих групп не отличались по возрасту, величине минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости (ШБ) и общего показателя бедра (ОБ), не имели различий в показателях биохимических маркеров костного обмена к началу наблюдения (табл. 3).

Результаты исследования. Анализ МПКТ показал, что через 12 мес у пациенток основной группы, получавших терапию ДП, отмечалось повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, в то время как в контрольной группе МПКТ уменьшилась во всех оцениваемых зонах (рис. 2).

Увеличение МПКТ на фоне терапии Осталоном составило 5,9% в поясничном отделе позвоночника, 2,9% в ШБ и 2,1% в ОБ и было статистически достоверным по сравнению с показателями контрольной группы.

Ранее, в ходе годичного контролируемого исследования по изучению эффективности оригинального алендроната, мы

получили близкие результаты, когда увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника составило 6,3%, в ШБ — 1,7%, в ОБ — 1,2% [10]. Еще в одном отечественном исследовании оригинального препарата через 12 мес отмечалось увеличение МПКТ в позвоночнике до 7,4%, а в ШБ до 3,6% [11]. Полученные показатели динамики МПКТ в открытых исследованиях согласуются с данными рандомизированных контролируемых исследований. Так, в многоцентровом исследовании FOSIT прирост МПКТ в позвоночнике за 12 мес составил 5,3%, в то время как в бедре — 3% [12]. В другом исследовании при использовании алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю через 24 мес МПКТ в позвоночнике увеличилась на 6,8%, а в ШБ — на 4,1% [13].

Среди получавших ДП у 77% пациентов отмечен достоверный прирост (>2%) МПКТ в поясничном отделе позвоночника, у 47% — в ШБ и у 27% — в ОБ, что было достоверно больше, чем в контроле ($p < 0,05$).

Анализируя динамику болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника, мы выявили уменьшение выраженности боли уже через 3 мес терапии антирезорбтивным препаратом по сравнению с выраженностью боли на момент включения в наблюдение. Достоверное снижение интенсивности болевого синдрома отмечено в поясничном отделе позвоночника к 12-му месяцу лечения по сравнению с его выраженностью в начале терапии и в контроле.

Первым признаком эффективности антирезорбтивной терапии является изменение биохимических маркеров костного ремоделирования. Так, снижение уровня костных маркеров уже через 3 мес лечения более чем на 30% свидетельствует, по данным литературы, о достоверной эффективности терапии [14].

Нами было проведено определение биохимических маркеров костного обмена — КЩФ и СТХ — до лечения, через 3 мес и 1 год наблюдения. У больных, получавших терапию Осталоном, снижение уровня СТХ через 3 мес наблюдения составило 38,6% по сравнению с его исходным уровнем, оно сохранялось на протяжении всех 12 мес терапии (-33,5%) и было статистически достоверным на протяжении всего наблюдения ($p < 0,001$).

В группе получавших терапию только кальцием и витамином D через 3 мес отмечено небольшое снижение СТХ (-9,9%; $p > 0,05$), но через 12 мес этот показатель даже несколько повысился (+3,2%, $p > 0,05$; рис. 3).

Также было выявлено снижение уровня КЩФ через 3 и 12 мес наблюдения как в группе получавших ДП (-15,2 и -20,5% соответственно; $p < 0,001$), так и в контроле (-8,6 и -9,7% соответственно; $p > 0,05$).

В нашем наблюдении через 3 мес у пациенток, леченных Осталоном, отмечалось достоверное снижение СТХ более

ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д

70 мг алендроната

600 мг кальция

400 МЕ витамина Д₃

Три компонента комплексной
терапии остеопороза!



- Соответствует Российским и Европейским рекомендациям по лечению остеопороза
- Достоверно снижает риск остеопоротических переломов
- Обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

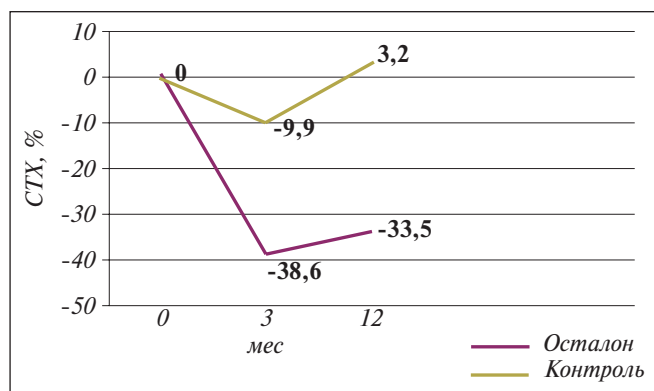


Рис. 3. Динамика СТХ за 12 мес наблюдения

чем на 30% по сравнению с его исходным уровнем, что может служить ранним доказательством его антирезорбтивного действия. Препарат был эффективен в течение всего периода наблюдения: через 12 мес терапии сохранялось достоверное снижение маркеров костной резорбции. Наряду с этим нами установлено и снижение уровня КЩФ как следствие взаимосвязи процессов костной резорбции и костеобразования, что обусловлено механизмом действия бисфосфонатов, к которым относится применяемый ДП. Аналогичные результаты влияния на костный обмен продемонстрировала оценка эффективности Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю: на фоне приема алендроната также отмечалось постепенное снижение уровня СТХ, которое к 12-му месяцу терапии составило 42% по сравнению с исходным показателем [11].

При биохимических исследованиях сыворотки крови в обеих группах не было различий в уровне кальция, фосфора, креатинина и щелочной фосфатазы. Установлено достоверное снижение содержания фосфора и щелочной фосфатазы, а также увеличение уровня креатинина в сыворотке крови у пациенток, получавших ДП, при этом данные показатели не выходили за рамки референтных значений, т. е. были в пределах нормы и не потребовали отмены препарата ни в одном случае. В ходе наблюдения не зафиксировано снижения

клиренса креатинина <35 мл/мин, что является противопоказанием для назначения и продолжения данной терапии.

Нежелательные явления на фоне терапии ДП отмечены у 10 пациенток: метеоризм и запор — у 3, изжога и тошнота — у 5, боль в животе — у 3, боль в костях — у 2. Однако они не потребовали отмены лечения, были кратковременными, а связь с приемом препарата трактовалась как возможная, так как это были пожилые пациентки с сопутствующими заболеваниями и их терапией, которая также могла быть причиной этих нежелательных явлений. Прием препарата Осталон прекратила только 1 (3%) больная из-за возникновения спастических болей в животе, которые появились в течение первых 3 мес лечения. Среди принимавших препарат в течение 12 мес 67% больных оценили переносимость Осталона как отличную и хорошую, а 30% — как удовлетворительную. Наши данные согласуются с результатами большого Венгерского национального постмаркетингового наблюдения за применением Осталона, которое включало 4360 больных с различными формами ОП. Через 1 год 77% больных оценили переносимость препарата как отличную [15].

Таким образом, проведенное нами 12-месячное наблюдение за применением одного из дженериков алендроната Осталона в условиях реальной клинической практики продемонстрировало его эффективность, оцененную по суррогатным критериям, и хорошую переносимость, что может быть основанием для его назначения при лечении такого распространенного заболевания, как ОП.

Следует помнить, что лечение любым антирезорбтивным препаратом должно проходить на фоне адекватного поступления кальция и витамина D, которые имеют немаловажное значение для получения прироста МПКТ и в конечном счете — для снижения риска переломов. Все пациенты в группе лечения получали дополнительно 500–1000 мг кальция и 400–800 МЕ витамина D. В настоящее время для жителей России доступна новая форма упаковки препарата — Осталон® Кальций-D, в которую входят блистер с 4 таблетками алендроната по 70 мг для приема 1 раз в неделю и 2 блистера по 14 таблеток кальция с витамином D для ежедневного приема по 1 таблетке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Щербakov В. ВОЗ вмешивается в производство дженериков. Ремедиум 2000;3:57–60.
2. Videar J.-Y., Fundafunda B. Воспроизведенные препараты: скрытые проблемы качества и стоимости. Фарматека 2001;2:11–4.
3. Bioavailability studies in man. Nordic guidelines. Nordic Council on Medicines, 1987.
4. Перцев И.М., Зупанец И.А. Биофармация и эффективность лекарств. Провизор 2001;2:30–3.
5. Перцев И.М., Зупанец И.А. Биофармация и эффективность лекарств. Провизор 2001;4:25–8.
6. Генерические лекарственные препараты — перспективные качественные лекарства. Украинский медицинский часопис 1998;4(6) VII/VIII:98–104.
7. Киселева Г. С. Биоэквивалентность и качество лекарственных средств. Провизор 1998;4:43–4.
8. Quality Assurance of Pharmaceuticals: a Compendium of Guidelines and Related Materials. Geneva: WHO, 1997;1:62–104.
9. Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А. и др. Частота антиостеопоротической терапии у пациентов с остеопорозом, осложненным переломами. Остеопор и остеопат 2010;1(прил.):114.
10. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В. и др. Результаты изучения эффективности еженедельного приема алендроната (Фосамакс®) у больных первичным остеопорозом. Остеопор и остеопат 2006;1:22–5.
11. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Новиков В.Е. и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе. Остеопор и остеопат 2005;3:34–7.
12. Pols H.A., Felsenberg D., Henley D.A. et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of Alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. Osteopor Int 1999;9(5):461–8.
13. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. III et al. Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Mineral Res 2002;7(11):1988–96.
14. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. Под ред. проф. Л.И. Беневоленской и проф. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009;67.
15. Geza B. Vizsgalatok a generikus alendronat natriummal, a Sedronnal. Praxis 2008;17:731–41.