

Амиодарон: между оригинальным препаратом и генериками

Профессор Ю.В. Шубик

СПб Государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова

Наверно, экономический кризис – не самое удачное время для сравнения оригинальных и генерических препаратов (ГП). Все хорошо понимают, что жить надо по средствам: генерическая замена – один из наиболее очевидных способов снижения стоимости лечения и увеличения доступности терапии, активно используемый во всем мире. В США, например, доля ГП в 1984 г. составляла 18,6% всех назначений рецептурных лекарственных средств (ЛС), а в 2007 г. – уже 63% [1]. Очевидно, что соотношение оригинальных препаратов и ГП самым существенным образом зависит от класса ЛС. Так, в системе Medicare (государственная программа расходов на здравоохранение, ориентированная в США в основном для пожилых людей) однозначно доминируют генерики β -адреноблокаторов и тиазидных диуретиков (86,6 и 92% назначений соответственно), тогда как в группе ингибиторов АПФ они составляют лишь 59%, а в группе кальциевых антагонистов – 55,5% от общего числа назначений [2].

Стоит сразу отметить, что в странах «цивилизованных», помимо оригинального ЛС, на рынке присутствуют, как правило, 5–6 ГП, не более. Но даже такое небольшое число ГП в тех же США, например, разделено на группы «А» и «В». Группа «А» – это ГП, прошедшие клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющие отличия по биоэквивалентности от оригинального ЛС не более 3–4%. Группа «В» – ГП, не прошедшие таких клинических испытаний [3]. Информация о «статусе» ЛС содержится в справочнике «Orange Book» и доступна всем (www.fda.gov/cder/ob). В аптеке замена провизором ЛС с одним торговым названием на другое невозможна.

В России иная ситуация. Любимый пример коллег-специалистов по фармакоэкономике – диклофенак: помимо оригинального ЛС с торговым названием «Вольтарен», на российском рынке присутствует более 100 различных ГП. Ни для кого из нас не секрет, что эффективность их неодинакова.

Не вызывает никакого сомнения, что, принимая решение о выборе для пациента оригинального ЛС или ГП, мы должны руководствоваться двумя соображениями – экономической целесообразностью и клинической эффективностью. Нет смысла скрывать, что для практикующего врача приоритетным всегда будет являться второе из них. Даже при вполне благополучной ситуации с контролем эффективности ГП в западных странах отношение к их использованию трудно назвать позитивным. Постоянно появляются публикации, заставляющие усомниться в соответствии ГП оригинальным ЛС.

Так, в США в системе «Medicare» при увеличении доли ГП достоверно увеличилась частота госпитализаций пациентов [4]. В Японии при сравнении способности оригинального омепразола и трех ГП обеспечивать кислотную супрессию было показано наличие серьезных различий, проявляющихся как в снижении доли времени с $\text{pH} > 4$, так и в большей вариабельности pH у пациентов, получающих генерики [5].

Имеются и публикации, посвященные антиаритмическим препаратам. Например, экспертная оценка последствий генерической замены антиаритмических ЛС показала, что она может повлечь за собой увеличение частоты эпизодов аритмии, а в единичных случаях является причиной летального исхода [6]. Возможно, в ряде случаев это связано с изменением концентрации активных метаболитов, характеризующихся более высоким уровнем токсичности (в случае амиодарона – дезэтиламиодарона) [7].

Надо сказать, что ГП таблетированного амиодарона в России и США количественно представлены примерно одинаково – их около 10. Автору настоящей публикации неизвестны отечественные работы, посвященные исследованиям сравнительной терапевтической эффективности оригинального Кордарона и ГП, проведенным в полном соответствии с требованиями GCP. А вот в США такие исследования проводились. Можно вспомнить исследование, проведенное Sauro S. et al. в 2002 г. [8]. Оно показало, что переход с оригинального Кордарона на один из ГП не приводит к изменению концентрации амиодарона и его активного метаболита в плазме крови. В то же время индивидуальные колебания концентрации амиодарона в плазме при использовании ГП выше. Авторы делают вывод о том, что для обеспечения безопасности пациентов целесообразно проведение мониторинга концентрации препарата в плазме крови в течение 1–3 месяцев после перехода с одного аналога на другой. Рекомендация, вряд ли осуществимая в условиях Российской Федерации.

И все же нельзя не согласиться с тем, что качество ГП в западных странах (при обязательном жестком контроле) не вызывает больших нареканий. Иллюстрацией могут послужить данные мета-анализа большого количества (38) сравнительных исследований эффективности кардиоваскулярных оригинальных ЛС и ГП. Результаты этого мета-анализа оказались самыми благоприятными для генериков. Но интересно не это: в публикации сообщается о том, что, тем не менее, более чем в половине редакционных статей медицинских журналов

(23 из 43) высказывается негативное отношение к ГП [9]!

В России в настоящее время проблеме генерической замены уделяется достаточно большое внимание. Весьма подробно она освещена в опубликованном в этом году 80–страничном докладе Формулярного комитета [10].

Остается только сожалеть, что этот во многих отношениях примечательный документ до сих пор не получил широкого распространения. Постараемся хотя бы отчасти восполнить этот пробел.

Некоторые цифры, которые приводятся авторами доклада, могут весьма впечатлить представителей практического здравоохранения. Так, например, указано, что к препаратам, эффективность которых не доказана в хорошо организованных исследованиях или не очевидна в результате практики применения ЛС, относятся 60–70% зарегистрированных в России ЛС.

В докладе говорится о том, что в настоящее время все ЛС проходят единую процедуру регистрации, но для ГП вместо клинических исследований проводятся исследования биоэквивалентности. Отмечено, что при использовании ГП возникает большое число нареканий по поводу эффективности препаратов, однако системы оценки сравнительной клинической эффективности в РФ не существует.

По мнению авторов публикации, из имеющихся на рынке ЛС государство покупает самые дешевые ГП без учета их качества, эффективности и экономичности. При этом они не проверяются на терапевтическую эквивалентность с оригинальными ЛС. Такая практика делает весьма основательными опасения пациентов в том, что замена оригинального ЛС на ГП повлечет за собой снижение эффективности лечения. К сожалению, случаи, когда ГП отличаются по своей терапевтической эффективности от оригинальных препаратов, действительно нередки. Ситуация с государственными закупками ЛС расценивается группой экспертов как катастрофическая.

Особое внимание в докладе уделено пострегистрационным (постмаркетинговым) исследованиям. Их необходимость обусловлена весьма частым отсутствием предрегистрационных клинических исследований в соответствии с требованиями GCP, отсутствием данных о клинической эффективности и безопасности ЛС. Нередко пострегистрационные исследования характеризуются чрезвычайно низким качеством и представляют собой завуалированный механизм оплаты врачей и чиновников здравоохранения. Даже фирмы, соблюдающие все требования к проведению таких исследований в развитых странах, в России используют упрощенные протоколы исследований. Никакого отношения к требованиям GCP эти проводящиеся в России в огромных количествах постмаркетинговые исследования не имеют. Но именно их результаты выдаются за научные доказательства эффективности ЛС.

Специальный раздел доклада посвящен лекарственному обеспечению кардиологических больных. Отмечено, что на российском рынке представлен полный ассортимент оригинальных кардиологических ЛС и большое количество их генериков. Однако реальная до-

ступность ЛС и качество лечения оцениваются, тем не менее, как низкие.

В числе наиболее важных причин некачественного лечения называется, в частности, наличие большого количества генерических форм ЛС, в том числе низкого, по мнению врачей и пациентов, качества. В первую очередь это относится к отечественным и произведенным в Юго–восточной Азии препаратам. Именно их биоэквивалентность оригинальным ЛС вызывает особенно большие сомнения и нуждается в более тщательном контроле. Авторы указывают на то, что лекарственное обеспечение в рамках ДЛО является, скорее, социальной, нежели медицинской помощью, и помощь эта базируется на дешевых ЛС сомнительного качества.

Упомянуты в докладе и антиаритмические препараты. В частности, говорится об их ограниченном ассортименте и высокой стоимости, включая ЛС отечественного производства. Об антиаритмиках–генериках сказано, что они доступны и по цене, и по качеству. При этом очевидно, что имеются в виду ГП соталола и пропафенона, так как амиодарон в отчете, к сожалению, даже не упомянут.

Как практикующий кардиолог–аритмолог, готов подписаться едва ли не под каждым словом этого документа. Ко мне, как к руководителю клинического подразделения, представители фармацевтических компаний приходят ежедневно. Если предметом обсуждения является появление на рынке нового ГП, то меня в первую очередь интересует наличие исследований на биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность с оригинальным ЛС. В качестве примера готов описать встречу, которая произошла сравнительно недавно. Представитель известной российской фармацевтической компании впервые появилась у меня с образцами нового ГП амиодарона. В ответ на просьбу представить результаты исследований на биоэквивалентность с оригинальным препаратом, меня заверили, что такие исследования абсолютно точно проводились, а с их результатами я буду ознакомлен при следующем визите. Документ действительно был представлен, но никакого отношения к сравнению на биоэквивалентность он не имел. Это было заключение о терапевтической эффективности ГП амиодарона при желудочковой экстрасистолии, представленное на бланке весьма уважаемого петербургского медицинского учреждения, снабженное круглой печатью и подписью известного профессора–кардиолога. В этом документе объемом в несколько строк было сказано о том, что эффективность ГП оценивалась при его назначении 20 больным с желудочковой экстрасистолией на фоне разных заболеваний сердечно–сосудистой системы, сроком на 3 месяца. Положительный эффект был достигнут у всех 20 больных, при этом ни в одном случае не было отмечено побочных действий и осложнений.

Думаю, трудно нанести больший ущерб фармацевтической компании, «продвигая» новый препарат таким образом. Даже если не ссылаться на требования GCP: в «документе» не сказано ни слова о причинах и характере экстрасистолии, использованных в лечении дозах ГП, способе оценки эффективности лечения...

Не говоря уже о том, что эффективность оригинального амиодарона в соответствии с публикациями последних без малого 50 лет все-таки много ниже. Хотелось бы на этом и закончить историю. Но, к сожалению, не получается! Спустя несколько месяцев я с удивлением обнаружил, что мое родное лечебное учреждение приобрело именно этот ГП амиодарона. Причиной тому, естественно, оказалась разница в стоимости оригинального ЛС и ГП.

Не являясь специалистом в области фармакоэкономики, позволю себе небольшое исследование, которое можно провести за 10 минут, не отходя от компьютера. Итак:

1. Заходим на сайт с именем www.webapteka.ru (от 18 марта 2009 г.): здесь можно узнать о стоимости ЛС в разных (не всех, а только некоторых!) аптеках Москвы и Санкт-Петербурга.

2. Выбираем оригинальный препарат амиодарона (Кордарон Sanofi Aventis) и 3 наиболее распространенных в России ГП амиодарона: амиокордин, амиодарон и кардиодарон.

3. Определяем в разных аптеках минимальную и максимальную стоимость 30 таблеток (1 упаковка) каждого из препаратов, после чего вычисляем среднюю стоимость, как половину от суммы минимальной и максимальной цены.

Оказывается разница в стоимости оригинального амиодарона и самого дешевого ГП – пятикратная! При таких различиях «предпочтения» администрации любого лечебно-профилактического учреждения вполне объяснимы. Кроме того, финансовая ответственность руководителей здравоохранения столь же велика, сколь умоуязвительна ответственность за результаты лечения.

Но представителей практического здравоохранения должны интересовать в первую очередь именно результаты. И тут приходится учитывать абсолютно не «фармакоэкономическое» понятие, которое можно назвать «цена ошибки». Так вот, с точки зрения кардиолога-аритмолога ценой ошибки может оказаться смерть пациента. В большинстве случаев, назначая ГП вместо оригинального ЛС, мы рискуем качеством жизни больного. Но если лечим нарушения ритма сердца (особенно желудочковые аритмии) – рискуем жизнью пациента. В качестве иллюстрации хотелось бы привести следующее клиническое наблюдение.

Больной Г., 44 лет. Поступил в клинику Северо-Западного центра диагностики и лечения аритмий в связи с тем, что имплантированный ему 4 года назад кардиовертер-дефибриллятор за предшествующие госпитализации двое суток сработал 8 раз. Из анамнеза известно, что больной с метаболическим синдромом (артериальная гипертензия, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперлипидемия, подагра), не получавший адекватного лечения, без предшествующей стенокардии, в возрасте 39 лет перенес распространенный передний трансмуральный инфаркт миокарда, осложненный острой левожелудочковой недостаточностью. В течение первых суток инфаркта миокарда, кроме того, дважды возникали пароксизмы веретенообразной желудочковой тахикардии с трансфор-

мацией в фибрилляцию желудочков. В последующем сформировалась аневризма передней стенки левого желудочка со снижением фракции выброса до 42%.

Спустя полгода больной был прооперирован в одной из клиник Германии: аорто-коронарное шунтирование с пластикой аневризмы левого желудочка. Послеоперационный период осложнился полиморфной желудочковой тахикардией с трансформацией в фибрилляцию желудочков. В первые двое суток после операции тахикардия приобрела постоянно рецидивирующий характер ("storm"), в связи с чем электрическая кардиоверсия выполнялась более 80 (!) раз. Состояние пациента расценивалось как критическое, родственникам больного было сообщено о том, что шансы на благополучный исход минимальны. Тем не менее состояние удалось стабилизировать путем погружения пациента в наркотический сон на трое суток и парентерального введения ему больших (более 1000 мг в сутки) доз амиодарона. В последующие дни больному был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с назначением Кордарона (Sanofi Aventis) в нагрузочной дозе 800 мг в сутки с последующим переводом на поддерживающую дозу сначала 600, а затем 400 мг в сутки.

После выписки из стационара кардиовертер-дефибриллятор впервые сработал через 1,5 года три раза подряд (в течение одних суток). Больной связал ухудшение состояния с попыткой отмены Кордарона по рекомендации лечащего врача. Причиной кардиоверсий во всех трех случаях оказались пароксизмы полиморфной желудочковой тахикардии. Прием антиаритмика был возобновлен, и в последующие 2,5 года жизнеопасных нарушений ритма не было. При Холтеровском мониторировании выявлялась только одиночная полиморфная желудочковая экстрасистолия в сравнительно небольшом количестве. Помимо Кордарона, пациент получал систематически селективные липофильные β -блокаторы (бисопролол), статины (симвастатин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), противодиабетические препараты (метформин), периодически – аллопуринол. Амбулаторное наблюдение пациента с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев в соответствии с его желанием осуществлялось в той немецкой клинике, в которой выполнялось аорто-коронарное шунтирование. Там же, в Германии, им приобретались все лекарственные препараты.

Перед последней госпитализацией в течение примерно 5 дней больной обращал внимание на то, что у него появились перебои в работе сердца.

Холтеровское мониторирование, выполненное в первые сутки после поступления пациента в стационар, выявило пятикратное увеличение количества, а также появление парных и групповых полиморфных желудочковых экстрасистол. При программировании кардиовертера-дефибриллятора оказалось, что заряд батареи достаточен, а срабатывание устройства все 8 раз было связано с появлением пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии продолжительностью 30 секунд (в соответствии с запрограммированными параметрами дефибрилляции). Было высказано предположение о том, что амиодарон утратил свою эффективность, однако в качестве первого шага, чтобы окончательно в этом убедиться, было принято решение: пероральный прием препарата заменить парентеральным (внутривенным капельным) введением в дозе 7 мг на 1 кг массы тела. Уже следующие сутки Холтеровского мониторирования показали почти полное исчезновение парных и

групповых желудочковых экстрасистол. Именно после получения таких результатов лечения впервые было высказано предположение о неэффективности именно того амиодарона, который получал пациент.

Действительно, при повторном расспросе удалось выяснить, что во время последнего визита пациента в Германию он впервые ввиду отсутствия в аптеке оригинального ЛС приобрел по рекомендации провизора (!) ГП.

Поскольку узнать о состоятельности высказанного предположения можно было, только определив концентрацию амиодарона в плазме (в нашей клинике нет такой возможности), пациент по собственному желанию и вопреки нашим рекомендациям уже на следующий день улетел в ту клинику Германии, в которой наблюдался систематически. Через несколько дней он с благодарностью сообщил, что, несмотря на внутривенное капельное введение препарата в Петербурге, содержание амиодарона в плазме действительно оказалось очень низким.

Представляется, что приведенное клиническое наблюдение достаточно корректно в том смысле, что несостоятельным (по неизвестным причинам) оказался ГП нероссийского производства.

Еще один вопрос, который хотелось бы коротко осветить: а так ли дорого лечение оригинальным амиодароном в сравнении с другими антиаритмиками? Ответить на него несложно, обратившись вновь к сайту www.webapteka.ru и проведя еще одно простое 10-минутное исследование. Итак:

1. Определим, какие антиаритмические препараты чаще всего используются в России. Надо полагать, помимо амиодарона, это (по алфавиту) аллапинин, пропафенон, соталол, этацизин. При этом аллапинин и этацизин – оригинальные ЛС. Пропафенон в России известен как ритмонорм и пропанорм, соталол – как соталекс (оригинальное ЛС) и сотагексал (ГП).

2. Определим средние терапевтические дозы для каждого из антиаритмиков. Представляется, что для аллапинина это 75 мг в сутки, для амиодарона – 400 мг в сутки (с учетом того, что он назначается сначала в нагрузочной дозе), для пропафенона – 450 мг в сутки, для соталола – 240 мг в сутки, для этацизина – 150 мг в сутки.

3. Определяем минимальную, максимальную и среднюю стоимость упаковки каждого препарата, рас-

считываем стоимость одной таблетки и стоимость лечения в течение 30 дней.

Результаты представлены в таблице 1. Отметим, что мы включаем в исследование таблетки пропанорма по 150 (но не 300) мг, сотагексала – по 160 (но не 80) мг. Кроме того, учтено, что количество таблеток в упаковках разное: сотагексал – 20, аллапинин, Кордарон и соталекс – 30, пропанорм, ритмонорм и этацизин – 50.

Как видим, полученные результаты весьма интересны. Самым «дорогим» оказалось лечение оригинальными препаратами аллапинином и ритмонормом, один из которых – российского производства. Лечение ГП сотагексалом оказалось более «дорогим», чем оригинальным ЛС соталексом. Использование оригинального ЛС Кордарона, наряду с препаратами соталола, наименее затратно.

Написанное выше вовсе не означает того, что вместо аллапинина и пропафенона для лечения нарушений ритма сердца нужно использовать амиодарон. Совершенно очевидно, что выбор антиаритмического средства определяется прежде всего клинической целесообразностью его применения и лишь во вторую – стоимостью ЛС.

Однако назначая ЛС с целью, например, лечения жизнеопасных желудочковых аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти, хотелось бы быть уверенным в том, что терапевтическая эффективность рекомендуемого препарата соответствует нашим о ней представлениям.

Поэтому, с одной стороны, мы должны добиваться ужесточения системы регистрации ЛС для того, чтобы генерическая замена в России не влекла за собой ухудшения качества лечения. С другой стороны, в тех случаях, когда ценой ошибки может оказаться жизнь пациента, мы должны назначать ЛС, эффективность которых сомнений не вызывает.

Литература

1. Frank R. The ongoing regulation of generic drugs.//NEJM 2007; 357(20): 1993–1996.
2. Federman A., Halm E., Siu A. Use of generic cardiovascular medications by elderly Medicare beneficiaries receiving generalist or cardiologist care.//Med. Care 2007; 45(2): 109–115.
3. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача.//РМЖ 2008; 16(5):333.
4. Christian-Herman J., Emons M., George D. Effects of generic-only drug coverage in a Medicare HMO.//Health Affairs 2004; W4–45 5; DOI 10.1377/hlthaff.W4.455.
5. Shimatani T., Inoue M., Kuroiwa T. et al. Acid-suppressive effects of generic omeprazole: comparison of three brands of generic omeprazole with original omeprazole.//Dig. Liver Dis. 2006; 38(8): 554–559.
6. Reiffel J., Kowey P. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias.//Am. J. Cardiol. 2000; 85(9): 1151–1153, A10.
7. Pollak P. Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring.//Can. J. Cardiol. 2001; 17(11): 1159–1163.
8. Sauro S., DeCarolis D., Pierpont G., Gornick C. Comparison of plasma concentrations for two amiodarone products.//The Annals of Pharmacotherapy 2002; 36 (11): 1682–1685.
9. Kesselheim A., Misono A. Lee J. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis.//JAMA. 2008; 300(21): 2514–2526.
10. Формулярный комитет РАМН. Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (2008 г.).//М.: НЬЮДИМЕД, 2009. 80 с.

Таблица 1. Стоимость лечения разными антиаритмическими препаратами в течение 30 суток

Название препарата	Ценовой диапазон в разных аптеках Санкт-Петербурга (руб.)	Средняя цена упаковки (руб.)	Стоимость 1 таблетки (руб.)	Затраты на 30 суток лечения (руб.)
Аллапинин	460,0–567,7	513,9	17,1	1539
Кордарон	215,2–299	257,1	8,6	516
Пропанорм	313,3–637,3	475,3	9,5	855
Ритмонорм	550–1174	862,0	17,2	1548
Сотагексал	154,6–356,4	255,5	12,8	576
Соталекс	185–440	312,5	10,4	468
Этацизин	423,3–861,5	642,4	12,8	1152