



¹ 2-й Центральный
военный клинический
госпиталь
им. П.В. Мандрыка,
Москва

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Дженерики в глаукоматологии: существует ли проблема?

А.В. Куроедов¹, В.Ю. Огородникова², Л.А. Александрова¹

Адрес для переписки: Александр Владимирович Куроедов, akuroyedov@hotmail.com

В открытом перекрестном проспективном исследовании сравнивали гипотензивную эффективность и фармацевтическую эквивалентность дженерика 0,005%-ного латанопроста (Глаупрост) и оригинального препарата Ксалатан® у 22 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и у 5 пациентов с глаукомой нормального давления.

Было установлено сопоставимое снижение уровня внутриглазного давления при использовании дженерикового препарата у пациентов с диагностированной глаукомой, ранее получавших Ксалатан®.

Это позволяет рекомендовать 0,005%-ный латанопрост (Глаупрост) для лечения пациентов как с впервые выявленной глаукомой, так и с продвинутыми стадиями в качестве поддерживающей терапии, в том числе после антиглаукомных операций.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, глаукома нормального давления, дженерики, латанопрост, Ксалатан®, Глаупрост

В последнее время и медики, и пациенты активно обсуждают вопрос об оригинальных и дженериковых препаратах. Дженерик (от англ. *generic* – калька) – препарат, для которого доказана взаимозаменяемость с оригинальным препаратом в отношении эффективности и безопасности [1]. Приводятся различные аргументы в пользу и тех, и других. Обычно сравнивают эквивалентность, клиническую эффективность и стоимость лекарственных средств. Одни авторы полагают, что, несмотря на одинаковое содержание действующего вещества,

дженериковые препараты отличаются от оригинальных составом вспомогательных веществ, другие не соглашаются с этим [2, 3]. Особенность современного российского рынка заключается в том, что при регистрации дженерика не учитываются качество наполнителя, содержание токсических примесей и продуктов деградации. Допускается отклонение в содержании действующего вещества до 5%, различие по фармакокинетике – до 20% [4]. Два лекарственных препарата считаются биоэквивалентными, если их биодоступность, максимальная концентрация (C_{max}), время

ее достижения (T_{max}), а также площадь под кривой (AUC, Area Under the Curve,) после назначения аналогичной молярной дозы при одинаковом пути введения схожи. При этом границы параметрического двустороннего 90%-ного доверительного интервала для отношения среднегеометрических значений показателя AUC и C_{max} /AUC для изучаемого препарата и препарата сравнения находятся в пределах 80–125%, а показателей C_{max} – в пределах 75–133%. Определение биоэквивалентности – основное требование при регистрации дженериков, поскольку биоэквивалентные лекарственные средства (при идентичности показаний и инструкций к применению) взаимозаменяемы без коррекции дозировки и дополнительного терапевтического наблюдения [2]. Вместе с тем дженерик, разрешенный для применения в других странах, может пройти государственную регистрацию в России без определения биоэквивалентности [3]. Целью данного исследования стало сравнение гипотензивной эффективности и фармацевтической эквивалентности дженерикового 0,005%-ного латанопроста (Глаупрост, «Ромфарм», Румыния) и оригинального препарата Ксалатан® («Пфайзер», США) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).



Материалы и методы

Открытое перекрестное проспективное исследование проводили в трех центрах, на клинической базе 2-го Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка и его филиала с июня до конца сентября 2011 г. Пациенты с разными стадиями ПОУГ (диагноз был верифицирован в соответствии с действующей классификацией и подтвержден дополнительными методами обследования) заполнили форму информированного согласия на участие в исследовании ($n = 36$). Из-за невозможности посещать специалистов в установленном режиме 9 человек (25%) были исключены из итогового протокола. Оставшуюся группу (27 человек, 54 глаза) составили 15 мужчин и 12 женщин с ПОУГ (22 пациента) и глаукомой нормального давления (5 человек). Возраст обследованных пациентов – от 55 до 92 лет, средний возраст – $73,5 \pm 9,9$ года (мужчины – $72,7 \pm 10,7$, женщины – $74,5 \pm 9,2$, $p > 0,05$). Установленный анамнез заболевания – от 6 месяцев до 23 лет (среднее значение $6,3 \pm 5,4$ года). 11 пациентов (40,7%) были оперированы, 3 пациентам операция была выполнена на обоих глазах (11,1%), еще 3 пациентам (11,1%) – повторно. Внутриглазное давление (ВГД) измеряли тонометром Маклакова (груз массой 10 г) до начала исследования (на фоне применения препарата Ксалатан®), через 7 и 30 суток (на фоне применения препарата Глаупрост). Фармацевтическую эквивалентность трех разных серий оригинального препарата и дженерика исследовали в сертифицированной лаборатории методом газовой хроматографии (хромато-масс-спектрометр Agilent 6890/5973N, компания Agilent Technologies, США). Хроматография – метод определения качественного состава смеси препарата. Хроматографическое разделение проводили в неполярной капиллярной хроматографической колонке HP-5ms. Диаметр колонки – 0,25 мм, длина – 30 м. Газ-носитель – гелий ОСЧ (99,999%).

Таблица. Офтальмотонус левого и правого глаз пациентов ($n = 27$), мм рт. ст.

Показатель	OD	OS
Исходные данные	$17,59 \pm 2,4$	$17,3 \pm 2,79$
Через 7 суток после начала инстилляций	$16,85 \pm 2,49^*$	$16,93 \pm 3,53^*$
Через 30 суток после начала инстилляций	$16,96 \pm 2,67^*$	$17,26 \pm 2,5^*$

* $p > 0,05$.

Управление прибором, проведение анализа и обработку результатов осуществляли с помощью специализированной компьютерной программы MSD ChemStation с использованием библиотеки масс-спектров и структурных формул NIST-05 MS Search 05, содержащей спектры 750 000 индивидуальных компонентов. Результаты исследований вносили в память персонального компьютера с последующей статистической обработкой (программа Statistica 6.0, StatSoft Inc., Австралия – США) с использованием лицензионного программного обеспечения.

Результаты

Исходный средний уровень ВГД на фоне лечения препаратом Ксалатан® – $17,44 \pm 2,61$ мм рт. ст. После 14-дневного периода вымывания и 7-дневных инстилляций препарата Глаупрост данный показатель составил $16,89 \pm 3,05$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Через 30 суток после начала инстилляций дженерика уровень офтальмотонуса также не изменился ($17,11 \pm 2,59$ мм рт. ст., $p > 0,05$). В таблице приведены характеристики уровня ВГД (базовые и на фоне лечения) левого и правого глаз пациентов.

На рис. 1 представлены гистограммы распределения исходного уровня ВГД, а также показателей офтальмотонуса на фоне лечения дженериковым препаратом (через 7 и 30 суток).

Для определения усредненного результата хроматографии по образцам препаратов Ксалатан® и Глаупрост рассчитали среднеарифметическое значение интенсивности компонентов по вертикальной оси в хроматограммах во всем массиве полученных данных. Время от начала хро-

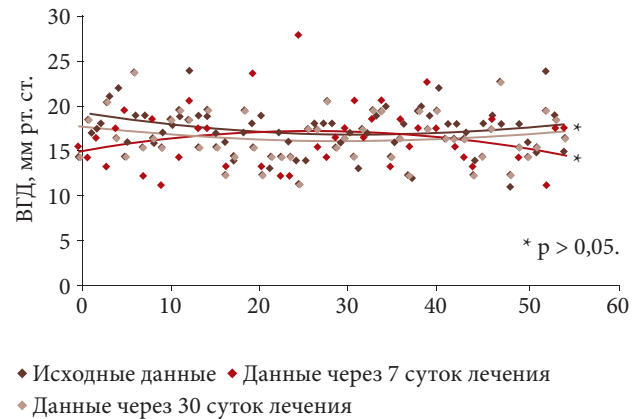


Рис. 1. Гистограмма распределения уровня ВГД в исследуемой группе пациентов ($n = 27$, 54 глаза)

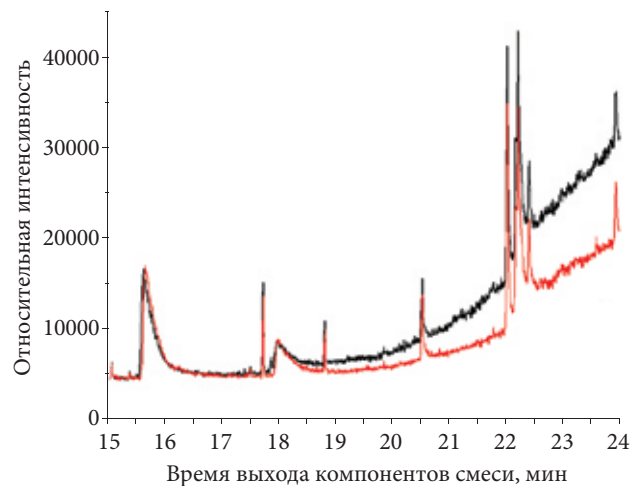


Рис. 2. Хроматограммы препаратов Ксалатан® (кривая черного цвета) и Глаупрост (кривая красного цвета), полученные из среднеарифметического значения относительной интенсивности компонентов по вертикальной оси в хроматограммах образцов

тограммы до вершины пика называется временем удерживания (t_R). Интенсивность пика каждого компонента пропорциональна его содержанию в смеси исследуемого вещества. В полученных хроматограммах образцов содержится информация по двум ис-



Определение биоэквивалентности — основное требование при регистрации дженериков, поскольку биоэквивалентные лекарственные средства (при идентичности показаний и инструкций к применению) взаимозаменяемы без коррекции дозировки и дополнительного терапевтического наблюдения.

следованным антиглаукомным препаратам. На рис. 2 представлены усредненные значения относительной интенсивности и время выхода компонентов двух исследуемых препаратов. Среднеарифметические значения данных по хроматограммам лекарственных средств в диапазоне времени выхода компонентов от 13 до 24 минут наиболее вероятны для регистрации бен-

залкония хлорида (пики около 15,45 и 17,75 минут) и латанопроста (пики около 20,53, 22,08, 22,21, 22,41 минут). При сравнении хроматограмм можно видеть их полную идентичность в наличии и положении пиков. Незначительная разница в положении пиков, характеризующих время выхода отдельных компонентов в исследуемых образцах, как и вариации относительного уровня фона, обусловлена некоторой нестабильностью отдельных параметров хромато-масс-спектрометра.

Заключение

Относительными ограничениями данного исследования стали следующие факторы:

- 1) включение в группу наблюдения только пациентов с компенсированным уровнем ВГД (P_i не выше 26 мм рт. ст.);
- 2) продолжительность срока наблюдения не более 1 месяца;
- 3) не исследована толщина роговицы в центральной зоне (она, как известно, влияет на результаты измерений);

- 4) сложности с набором пациентов из-за отказа посещать врача в заданном режиме, прежде всего в силу возраста.

В ходе исследования было установлено сопоставимое снижение уровня ВГД при использовании дженериковой формы 0,005%-ного латанопроста (Глаупрост) у пациентов с диагностированной глаукомой, ранее получавших оригинальный препарат Ксала-тан®. Это позволяет рекомендовать применение дженериковой формы 0,005%-ного латанопроста у пациентов как с впервые выявленной глаукомой, так и с продвинутыми стадиями в качестве поддерживающей терапии, в том числе после ранее проведенных антиглаукомных операций. Очевидно, что дженериковые препараты всегда будут противопоставлять оригинальным, но конкуренция должна базироваться на строгом соблюдении требований к качеству производства, на результатах анализов биоэквивалентности и данных клинических исследований. 📌

Литература

1. Зебрев А.И. Терапевтическая эквивалентность и биоэквивалентность генерических препаратов // <http://liberopharm.ru/index/0-7>.
2. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств (Методические

указания Минздравсоцразвития от 10.08.2004) // Клиническая фармакокинетика. 2005. № 1 (2). С. 2–14.

3. Ходжаев Н.С. Дженерики или оригинальные препараты? // <http://www.eyepress.ru/article.aspx?9339>.
4. Локацкий В.И. Оригинальный препарат и дженерик. В чем разница? // Hi + med. Высокие технологии в медицине (спецвыпуск). 2011. С. 42–43.

Generics in glaucomatology: does the problem exist?

A.V. Kuroyedov¹, V.Yu. Ogorodnikova², L.A. Aleksandrova¹

¹ 2nd Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryka, Moscow

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Aleksandr Vladimirovich Kuroyedov, akuroyedov@hotmail.com

In open-label, crossover, prospective study, hypotensive efficacy and pharmaceutical equivalence of generic latanoprost 0.005% solution (Glauprost) and brand-name drug Xalatan® were assessed in 22 patients with primary open-angle glaucoma and in 5 normal tension glaucoma patients. In diagnosed glaucoma patients previously treated with Xalatan®, administration of the generic drug was associated with comparable intraocular pressure reduction. Thus, latanoprost 0.005% solution (Glauprost) may be recommended for maintenance therapy in both new-onset and advanced glaucoma including post-surgery glaucoma patients.

Key words: primary open-angle glaucoma, normal tension glaucoma, generics, latanoprost, Xalatan®, Glauprost