

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. Полторак В.В. Бренды и генерики: критерии оценки эффективности / Полторак В.В., Липсон В.В. // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 6 (54). – С. 61–70.
11. Полторак В.В. Глимепирид (амарил) в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа (патфизиологическое обоснование и клиническая реализация) / Полторак 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.

Амарил®
Глімепірид

висока ефективність^{1,2} при дбайливому впливі на β-клітини³



- Амарил® ✓ Стартова доза — 1 мг⁴
- ✓ Високий комплаєнс⁵: застосування — 1 раз на добу⁴
- ✓ Зручність підбору дози: різноманітні форми випуску (2, 3, 4 мг), застосування 1 таблетки⁴

1. Полозова Л. Г. МЭЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 2. Weitgasser et al. Diabetes Research and Clinical Practice. 2003; 61: 13—19. 3. Müller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37. 4. Інструкція для медичного застосування препарату АМАРИЛ®. Наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016. 5. Colombo G. et al. Patient Prefer Adherence. 2012; 6:653—61.

Інформація про препарат АМАРИЛ®

Регістраційне посвідчення в Україні № UA/7389/01/01, UA/7389/01/02, UA/7389/01/03 (Амарил®), наказ МОЗ України № 945 від 23.11.2012. Зміни, внесені до реєстраційного посвідчення, затверджені наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016.

Склад*. Активна речовина: глімепірид; 1 таблетка містить глімепіриду 2 мг або 3 мг, або 4 мг.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС А10В В12.

Фармакологічні властивості*. Глімепірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із бета-клітин підшлункової залози. Крім того, глімепірид чинить виражену позаяпанкреатичну дію.

Показання. Цукровий діабет 2-го типу у дорослих, якщо рівень цукру в крові не можна підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.12.0796.

Протипоказання. Амарил® не призначений для інсулінозалежного цукрового діабету 1-го типу, діабетичного кетоацидозу, діабетичної коми. Застосування препарату протипоказане хворим із тяжкими порушеннями функції нирок або печінки. У випадку тяжких порушень функції нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін. Амарил® не можна застосовувати хворим із підвищеною чутливістю до глімепіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакції підвищеної чутливості). Період вагітності або годування груддю.

Спосіб застосування та дози*. Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) глімепіриду на добу. Якщо така доза дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримувальної терапії. Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалом в 1—2 тижні). Максимальна рекомендована доза — 6 мг препарату Амарил® на добу.

Побічні реакції*. Метаболічні та аліментарні розлади. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): гіпоглікемія. З боку крові та лімфатичної системи. Рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$): тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є зворотними після відміни препарату.

Упаковка. № 30 (15 × 2): по 15 таблеток у блістері, по два блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 945 від 23.11.2012, зі змінами, внесеними наказом МОЗ України № 1225 від 10.11.2016.

+Метформін⁴

Дбайливий вплив на β-клітини⁶

Висока ефективність⁵



- **Посилений глікемічний контроль¹⁻³**
- **Добра переносимість²**
- **Лише 1 раз на добу 1-2 таблетки⁴**

Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/9859/01/02 (Амарил® М), наказ МОЗ України № 528 від 29.07.2014. Склад*. Діючі речовини: глімепірид та метформін; 1 таблетка містить глімепіриду мікронізованого — 2 мг та метформіну гідрохлориду — 500 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію амілопектину гілколят; повідон К-30; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; магнію стеарат; оболонка: гідрокрипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь 6000; титану діоксид (E 171); віск карнаубський.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Метформін і сульфонаміди. Код АТС A10B D02.

Фармакологічні властивості*. Глімепірид — гіпоглікемічний (цукрознижувальний) препарат для перорального застосування — похідне сульфонілсечовини. Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну із β-клітин підшлункової залози. Крім того, глімепірид чинить виражену позапанкреатичну дію. Метформін є бігуанідом з гіпоглікемічною дією, яка проявляється у зниженні як базального рівня глюкози в плазмі, так і її рівня після прийому їжі.

Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (2-й тип): якщо монотерапія глімепіридом або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; при заміні комбінованої терапії глімепіридом та метформіном.

Противпоказання. Інсулінозалежний цукровий діабет 1-го типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз; підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду; пацієнти з тяжким порушенням функції печінки або пацієнти, які перебувають на гемодіалізі (поки що немає досвіду застосування препарату). У випадку тяжких розладів функції печінки та нирок для досяг-

Інформація про препарат Амарил® М 2 мг/500 мг

нення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта потрібно перевести на інсулін; вагітні жінки, жінки з вірогідністю вагітності, жінки, які годують груддю; хворі, що схильні до розвитку лактоацидозу, випадки лактоацидозу в анамнезі, хвороба нирок або порушення ниркової функції (про що свідчить, наприклад, зростання рівня креатиніну в плазмі >1,5 мг/дл у чоловіків та >1,4 мг/дл у жінок або зниження кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія; пацієнти, яким внутрішньовенно вводяться рентгеноконтрастні засоби, що містять йод, оскільки такі препарати можуть викликати гостре порушення функції нирок (прийом препарату Амарил® М слід тимчасово припинити) (див. розділ «Особливості застосування»); тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, тяжка травма; недоїдання, голодування або виснаження пацієнта, або також пацієнти з гіпофункцією гіпофіза чи надниркових залоз; порушення функції печінки, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які, ймовірно, можуть супроводжуватися виникненням гіпоксемії, надмірне вживання алкоголю, дегідратація, шлунково-кишкові розлади, зокрема понос і блювання; застійна серцева недостатність, що потребує медикаментозного лікування; хворі з тяжким порушенням кровообігу або хворі, які мають утруднене дихання; порушення функції нирок; дитячий вік.

Спосіб застосування та дози*. Лікування рекомендується починати з найменшої ефективної дози та збільшувати дозу препарату залежно від рівня глюкози в крові пацієнта. Препарат слід застосовувати 1 або 2 рази на добу перед або під час прийому їжі.

Побічні реакції*. Лактоацидоз. Гіпоглікемія. Транзиторні порушення органів зору. Симптоми з боку ШКТ, зокрема діарея, нудота, блювання, здуття живота, відсутність апетиту, диспепсія, запор, біль у животі.

Упаковка. № 30 (10 × 3): по 10 таблеток у білестері, по 3 білестери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом

* Інформацію подано скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції з медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 528 від 29.07.2014.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією з медичного застосування препарату. SAUA.GLI.16.12.0816

1. Hwang YC. et al. Int J Clin Pract. 2013 Mar; 67 (3): 236—43. 2. Charpentier G. et al. Diabet Med. 2001 Oct; 18 (10): 828—34. 3. Gonzalez-Ortiz M. et al. J Diabetes Complications. 2009 Nov-Dec; 23 (6): 376—9. 4. Інструкція з медичного застосування препарату Амарил® М 2 мг/500 мг, затверджена наказом МОЗ України № 528 від 29.07.2014. 5. Полозова Л. Г. МЗЖ. 2013; 4 (52): 36—41. 6. Muller G. et al. Diabetes Res Clin Pract. 1995 Aug; 28 Suppl: S115—37.