

УДК 616-08+616.98

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДЖЕНЕРИЧЕСКОГО НИОТ С ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ZDV И ЗТС ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ТЕРРИТОРИИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ — СРАВНЕНИЕ С ОРИГИНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ\*

*В.В.Жуков, А.С.Подымова*

Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Екатеринбург, Россия

## EXPERIENCE OF USING A GENERIC NRTI COMPOSITION CONTAINING A FIXED PROPORTION OF ZDV AND ЗТС FOR TREATING HIV PATIENTS IN SVERDLOVSK OBLAST: COMPARISON WITH THE ORIGINAL DRUG COMPOSITION

*V.V.Zhukov, A.S.Podymova*

Sverdlovsk Oblast Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

© В.В.Жуков, А.С.Подымова, 2014 г.

На «АРВТ-наивных» пациентах Свердловской области проведено сравнение терапевтической эффективности и безопасности применения дженерического препарата «Вирокомб» (Ranbaxy Laboratories Ltd) с оригинальным препаратом фиксированной комбинации Зидовудин/Ламивудин — «Комбивир» (GLAXO OPERATIONS UK). Исследование не выявило статистически значимых отличий в терапевтическом действии обоих комбинированных препаратов. Исключение составила большая доля пациентов с выраженным снижением уровня тромбоцитов крови при применении «Вирокомба». Целесообразно продолжить проводимое сравнение терапевтической эквивалентности обоих препаратов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, «Комбивир», «Вирокомб», дженерики, терапевтическая эквивалентность, сравнение.

Two groups of ART-naive patients of Sverdlovsk region were compared for determining the therapeutic efficiency and safety of generic drug «Virokomb» (Ranbaxy Laboratories Ltd) against the original fixed-combination drug Zidovudine/Lamivudine — Kombivir (GLAXO OPERATIONS UK). The study found no statistically significant differences of therapeutic efficiency both drugs. The only one exception was a large proportion of patients with a marked reduction in the level of blood platelets when applying Virokomb. This is expedient to continue the comparison of the both drugs.

**Key words:** HIV, Combivir, Virokomb, generic drugs, therapeutic equivalence, comparison.

**Введение.** Дженерик — лекарственное средство, продающееся под международным непатентованным названием, либо под патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата. Доля дженериков на рынке фармацевтических препаратов постоянно растет и за последние 10 лет удвоилась. По данным различных авторов, в Российской Федерации доля дженериков составляет от 76 до 85% [1–3]. Столь широкое распространение воспроизведенных копий оригинальных лекарств обусловлено, в первую очередь, их меньшей стоимостью. Вывод на рынок оригинального препарата сейчас стоит для фармацевтических компаний 1 млрд. долларов, а с учетом

расходов на разработки новых лекарств, окончившиеся неудачей — до 4 млрд. долларов [4].

Вместе с тем, имеются работы, свидетельствующие о том, что общие затраты на лечение пациента могут возрасти, несмотря на применение более дешевых лекарств. В одном из исследований, проведенном в США, было показано, что перевод пациентов с оригинального противоэпилептического препарата на дженерик привел не к экономии, а росту расходов. Меньшая эффективность и худшая переносимость дженерика потребовали увеличения дозы препарата и назначения других противоэпилептических препаратов, в ряде случаев потребовалась госпитализация пациентов [5].

\* По материалам сообщения Жукова В.В., Подымовой А.С. «Первый опыт применения дженерического НИОТ на территории Свердловской области. «Плюсы» и «минусы» на II Межрегиональном научно-практическом симпозиуме «ВИЧ-медицина и фармакоэкономика», Санкт-Петербург, 14 февраля 2014 года.

В различных странах существуют механизмы, направленные на контроль качества воспроизведенных лекарств. В США регистрацией дженериков занимается FDA (Food and Drug Administration), в странах Европейского союза — ЕМА (European Medicines Agency). В российской Федерации оборот всех лекарств регулирует закон 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». В соответствии с этим законом, для дженериков предусмотрена ускоренная процедура экспертизы лекарственных средств. При проведении такой процедуры представляются информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности лекарственного препарата.

Внедрение в практику воспроизведенных копий оригинальных препаратов для лечения социально значимых заболеваний одобрено ВОЗ и позволяет существенно снизить затраты на лечение. Принятая в 2001 году программа ВОЗ переквалификации лекарственных препаратов направлена на поддержание стандартов качества лекарств, применяющихся для борьбы с ВИЧ-инфекцией, малярией и туберкулезом [6].

Следует отметить, что в большинстве случаев (в том числе и на территории Российской Федерации) не требуется проведения исследований на терапевтическую эквивалентность воспроизведенных препаратов. Исследование биоэквивалентности лекарств на здоровых добровольцах не дает гарантий, что их действие на организм больных людей окажется эквивалентным действию препаратов фирм-работчиков.

Существует несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия:

- биоэквивалентность изучается на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных;
- как правило, изучаются разовые дозы препаратов;
- не всегда определяются метаболиты, в том числе фармакологически активные;
- определяется только основное активное вещество, хотя наполнители также могут влиять на эффективность и безопасность;
- не оценивается наличие посторонних примесей;
- условность самих критериев биоэквивалентности [4].

Некоторые фармацевтические компании, производящие копии препаратов, вкладывают дополнительные средства в исследование терапевтической эквивалентности. Так, например, КРКА проводила исследование терапевтической эквивалентности своего дженерика «Дифлазон» с оригинальным препаратом «Дифлюкан» фирмы Pfizer. Такие лекарства называются «дженерики с добавленной стоимостью». Использование таких копий дает гарантию врачу и пациенту в эквивалентной оригиналу эффективности и безопасности. В США дженерикам с доказанной терапевтической эквивалентностью FDA присваивают категорию «АА» и размещают информацию в свободном доступе. Врач, выписывающий рецепт, может легко получить информацию о препарате на официальном сайте FDA в так называемой «Оранжевой книге» ([www.fda.gov/cder/ob](http://www.fda.gov/cder/ob)). Жесткие требования к проведению сравнения дженериков на терапевтическую эквивалентность имеются и у ЕМА (<http://maintenance.ema.europa.eu/>).

**Материалы и методы исследования.** Мы не нашли данных о проведенных исследованиях терапевтической эквивалентности дженерических антиретровирусных препаратов, используемых на территории России для лечения ВИЧ-инфекции. Вместе с тем, количество больных с ВИЧ-инфекцией растет, соответственно растет и число пациентов, получающих ВААРТ.

Единственный зарегистрированный на 2013 год в Российской Федерации дженерик с устойчивой комбинацией Зидовудин/Ламивудин — «Вирокомб» не зарегистрирован в FDA или ЕМА. Препарат имеется в списке переквалификации ВОЗ, но в 2014 году ему предстоит перерегистрация (<http://apps.who.int/prequal/>).

В Свердловской области на конец 2013 года были зарегистрированы 54 634 человека с ВИЧ-инфекцией, из них 14 665 получают ВААРТ. Мы использовали воспроизведенные копии антиретровирусных препаратов и до 2013 года; как правило, это были монопрепараты и количество пациентов, получавших такие лекарства не превышало 1 тысячи. В 2013 году в Свердловскую область был поставлен дженерический препарат «Вирокомб» фирмы Ranbaxy Laboratories Ltd взамен оригинального препарата «Комбивир» производства GLAXO OPERATIONS UK с устойчивой комбинацией зидовудина и ламивудина. В связи с тем, что более половины (6,5 тысяч) наших пациентов получали такую комбинацию, мы посчитали целесообразным сравнить терапевтическую эквивалентность «Вирокомба» и «Комбивира».

Заменяя препарат половине пациентов области, получающих АРВТ, хочется быть уверенным, что

препарат работает также хорошо, как и его оригинальный аналог. Эта ситуация и стала посылком для проведенного нами ретроспективного исследования.

Проводилось сравнение 2-х групп «АРВТ-наивных» пациентов:

1. Пациенты, получавшие «Комбивир» на протяжении 7 месяцев;
2. Пациенты, получавшие «Вирокомб» на протяжении 7 месяцев.

В обеих группах в качестве ННИОТ использовался эфавиренз (Стокрин — производитель MERCK SHARP & DOHME).

АРВТ назначалась пациентам по клиническим показаниям. Учитывались все пациенты, которым была назначена указанная выше терапия.

В рамках рутинной клинической практики, принятой в ГБУЗ СО «ОЦ СПИД и ИЗ», результаты исследований крови (гематологический анализ, биохимия, вирусная нагрузка, уровень CD4) вносятся в электронную базу данных «Клиника». В эту же базу данных вносятся все данные о назначенных схемах АРВТ, дате начала противовирусной терапии, ее окончания и причины отмены той или иной схемы АРВТ. Каждая выдача препаратов АРВТ пациентам регистрируется в электронной базе данных «Аптека». Внесенная в эту базу информация содержит, в том числе и торговое название выданного на руки пациенту препарата, его количество, дату выдачи.

Первоначально в 1-ю группу вошли 498 пациентов, во вторую — 398 человек.

Для анализа уровня ВН брались данные последнего обследования, но не ранее чем через 120 дней и не позже чем через 220 дней после начала АРВТ. Необходимая информация о ВН за указанный выше период времени имелась у 272 больных из 1-й группы («Комбивир») и 220 пациентов из 2-й группы («Вирокомб»).

Для анализа динамики CD4 брались данные на ближайшую дату до начала АРВТ и показатель последнего обследования на CD4, но не ранее чем через 120 дней и не позже чем через 220 дней после начала АРВТ. Соответствующая этим временным критериям информация имелась у 268 пациентов, получавших «Комбивир» и 214 — «Вирокомб».

Показатели гемоглобина оценивались на ближайшую дату пред началом АРВТ (но не позже, чем за 60 дней) и через 120 дней АРВТ («Комбивир» — 486 человек, «Вирокомб» — 385 человек). Таким же образом оценивался уровень тромбоцитов крови («Комбивир» — 473 человек, «Вирокомб» — 373 человека).

Статистический анализ проводился с применением пакета программ Statistika 6.0. Для обработки

непараметрических данных нами составлялись таблицы сопряженности 2×2 и дальнейшая оценка критерия  $\chi^2$  без поправки Йетса на непрерывность.

**Результаты и их обсуждение.** Проведенный нами сравнительный анализ выявил, что доля пациентов, достигших в течение 6 месяцев «неопределяемой» вирусной нагрузки при использовании «Комбивира» составила — 65,1%, «Вирокомба» — 60,5% (рис. 1). Несмотря на то, что доля вирусологического успеха в группе пациентов леченных «Комбивиром» оказалась несколько выше, статистически эта разница оказалась недостоверной ( $p > 0,05$ ).

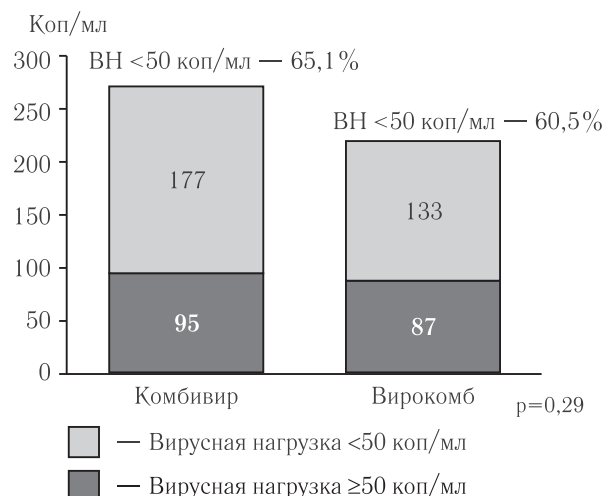


Рис. 1. Достигнута неопределяемая вирусная нагрузка (6 месяцев лечения).

Показатель прироста CD4 в обеих группах мало отличался (средний прирост CD4 в группе получавших «Комбивир» составил 98,7 кл/мкл, а в группе получавших «Вирокомб» — 95,7 кл/мкл). Прирост CD4 менее 30 кл/мкл или отрицательная динамика за 6 месяцев терапии при использовании «Комбивира» отмечены у 26,9% пациентов, а «Вирокомба» — 29,9% (рис. 2). Разница в приросте CD4 так же оказалась статистически недоказанной ( $p > 0,05$ ).

В обеих исследуемых группах отмечалось снижение уровня гемоглобина у пациентов («Комбивир» — в среднем на 6,0 г/л, «Вирокомб» на — 7,8 г/л). Доля пациентов со снижением уровня гемоглобина более 20 г/л при использовании «Комбивира» составила 12,3%, «Вирокомба» — 15,8% (рис. 3). Как и в предыдущих двух случаях не было получено статистически значимых отличий между «Комбивиром» и «Вирокомбом».

У пациентов получавших оба препарата отмечалось снижение уровня тромбоцитов крови (в группе получавших «Комбивир» — в среднем на 26,7 кл/мкл, в группе получавших «Вирокомб» — 40,7 кл/мкл). Доля пациентов со снижением уровня

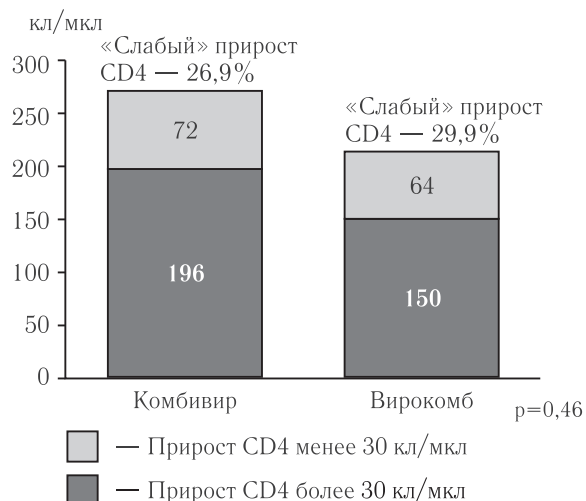


Рис. 2. Прирост CD4 менее кл/мкл за 6 месяцев терапии.

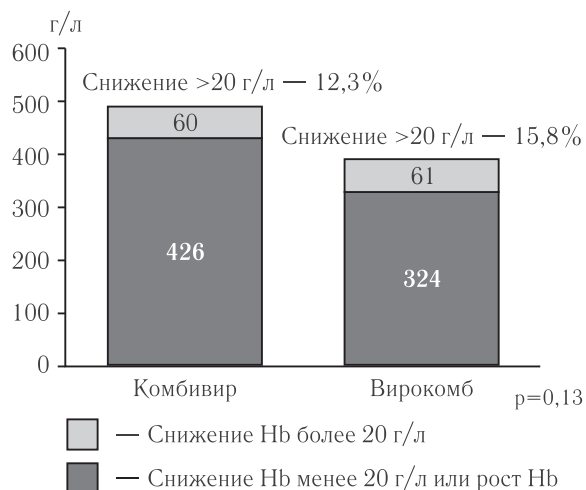


Рис. 3. Снижение уровня гемоглобина (6 месяцев лечения).

тромбоцитов на 100 кл/мкл и более этого значения была достоверно больше у пациентов, получавших «Вирокомб» (14,5%), в группе пациентов принимавших «Комбивир» этот показатель составил 8,3% ( $p < 0,01$ ) (рис. 4).

Данные о количестве пациентов, прекративших прием первой схемы АРВТ представлены нами в таблице 1. Можно отметить, что доля пациентов, прекративших прием первой схемы АРВТ, в обеих группах оказалась примерно равной («Комбивир» — 14,5%, «Вирокомбе» — 15,6%).

Причины прекращения приема первой схемы АРВТ были различными: развитие нежелательных явлений, непереносимость компонентов схемы, прерывание лечения самим пациентом, неявка пациента. Мы условно разделили все причины на 2 группы: первая — прекращение приема АРВТ, связанное с действиями пациента; вторая — отмена (замена) терапии врачом по медицинским показаниям (табл. 2).

Мы не ставили себе задачу проводить более детальный анализ причин отмены АРВТ или ее заме-

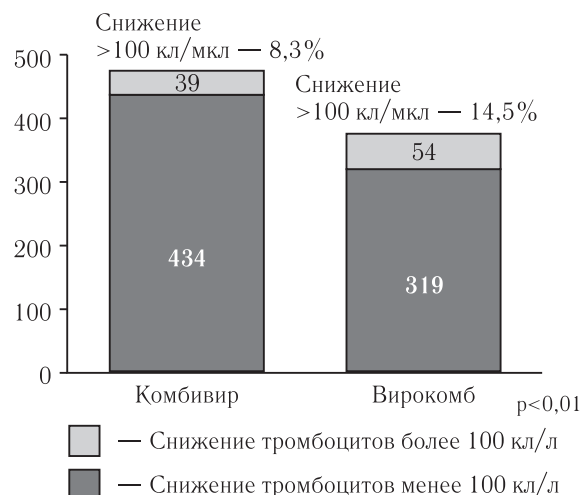


Рис. 4. Снижение тромбоцитов (6 месяцев лечения).

ны, т.к. посчитали выборку недостаточной для получения статистически достоверных результатов.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, не было существенных значимых отличий в причинах «ухода» с первой схемы АРВТ.

Таблица 1  
Отменена схема АРВТ (ZDV\ЗТС)

	«Комбивир»	«Вирокомб»
Продолжают АРВТ	396	374
Прервали АРВТ	57	59
Всего	453	433
$p=0,7$	14,5%	15,6%

Таблица 2  
Причины прекращения приема первой схемы АРВТ

	«Комбивир»	«Вирокомб»
Прервал сам пациент	12	13
Доля	4,6%	5,0%
Смена (отмена) по мед. показаниям	45	46
Доля	9,9%	10,6%

**Заключение.** Проведенное ретроспективное исследование показало, что препарат «Вирокомб» имеет сравнимую с «Комбивиром» эффективность и безопасность. Исключение составила большая, по сравнению с «Комбивиром», доля пациентов с клинически значимым снижением уровня тромбоцитов. Несмотря на то, что в динамике показателей вирусной нагрузки, роста CD4 и снижения уровня гемоглобина «Комбивир» имел несколько лучшие цифры — статистически разница оказалась недоказанной. Возможно, она будет выявлена при увеличении численности наблюдаемой группы. Мы считаем целесообразным продолжить исследования в этом направлении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Верткин А.Л., Талибов О.Б.* Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами. // Неотложная терапия. — 2004. — № 1–2. — С. 16–17.
2. *Герасимов В.Б., Лукьянов С.В.* Еще раз к вопросу о дженериках // Фармацевтический вестник. — 2004. — № 18. — С.339.
3. *Марцевич С.Ю., Толтыгина С.Н.* Оригинальные лекарственные препараты и их копии: проблема выбора // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, №2 — С. 209–213.
4. *DiMasi J.A., Grabowski H.G.* The cost of biopharmaceutical R&D: is biotech different? // Managerial and Decision Economics. — 2007. — Vol. 28. — Issue 4–5. P. 469–479,
5. *Besag F.M.* Is generic prescribing acceptable in epilepsy? // Drug Safety. — 2000. — Vol. 23 — P. 173–182.
6. *Prequalification program* — A United Nations Programme managed by WHO. — URL: <http://apps.who.int/prequal/> (дата обращения 25.01. 2014).

Статья поступила: 28.02.2014 г.

## Авторский коллектив

*Жуков Вячеслав Владимирович* — эксперт по качеству МП ГБУЗ СО «Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями ОЦ СПИД и ИЗ»  
e-mail: [Slavaic@list.ru](mailto:Slavaic@list.ru) г. Екатеринбург, 620102, ул. Волгоградская, д. 187.  
*Подымова Анжелика Сергеевна* — к.м.н., главный врач ГБУЗ СО «Свердловский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Екатеринбург, 620102, ул. Волгоградская, д. 187.