

К вопросу о лечебных свойствах дженериков и оригинальных препаратов на примере центральных холинергических веществ | Ершова А.К. | «РМЖ» №29 от 15.12.2011

Регулярные выпуски «РМЖ» №29 от 15.12.2011 стр. 1824

Рубрика: [Клиническая фармакология](#)

Автор: [Ершова А.К.](#)

Клетки головного мозга весьма чувствительны к нехватке питательных веществ и кислорода. Вот почему острые расстройства кровообращения головного мозга становятся частой причиной смертности и инвалидизации населения. Так, в России в год регистрируется около 450 тыс. случаев развития инсультов, из них 70% являются ишемическими.

В настоящее время существует немало лекарственных средств, которые используются для лечения расстройств мозгового кровообращения. Одним из таких средств является препарат Глиатилин (холина альфасцерат), который довольно длительно и успешно применяется в неврологической практике. Глиатилин относится к группе нейротропных лекарственных средств, оказывающих центральное холиномиметическое воздействие. В структуру Глиатилина входит более 40% метаболитически защищенного холина (проходящего через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), который является основным источником для биологического синтеза ацетилхолина в нейронах головного мозга. При этом второй компонент препарата – глицерофосфат, важен для синтеза мембранного фосфолипида (фосфатидилхолина), восстанавливающего структурную и функциональную целостность нейрональных мембран и мембран клеточных органелл. Глиатилин является непосредственным участником процессов передачи нервных импульсов в холинергических нейронах головного мозга, ускоряет восстановление ткани головного мозга, усиливает метаболизм [1].

Клинически Глиатилин восстанавливает сознание (пробуждающий эффект), улучшает когнитивные, эмоциональные и поведенческие функции.

Глиатилин показал свою эффективность при терапии таких заболеваний, как:

- инсульт (ишемический и геморрагический);
- деменции различного генеза (сосудистого типа, болезнь Альцгеймера и смешанного типа);
- последствия цереброваскулярной недостаточности;
- черепно-мозговая травма;
- психоорганические инволюционные и дегенеративные мозговые синдромы;
- псевдомеланхолия, свойственная пожилым пациентам;
- эмоциональная раздражительность, нестабильность, снижение интереса к жизни;
- расстройства в поведенческой сфере.

Эффективность применения препарата Глиатилин в качестве терапевтического средства для лечения всех вышеперечисленных заболеваний была доказана в различных клинических исследованиях. В последнее время на российском фармацевтическом рынке помимо оригинального препарата Глиатилин (фосфатный комплекс глицерилфосфорилхолина (ГФХ)) появились его дженерики – Церепро и Церетон (гидратный комплекс ГФХ).

Для клинической практики вопрос об идентичности дженериков и оригинальных препаратов по показателям действия (силы и длительности действия, центральным и периферическим эффектам и т.д.) является чрезвычайно важным. При этом появление многочисленных лекарственных препаратов, обладающих фармакологической взаимозаменяемостью с оригинальными веществами, поставило проблему биоэквивалентности лекарств в один ряд с самыми злободневными вопросами современной медицины.

Оригинальный лекарственный препарат – это впервые синтезированное, прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственное средство, защищенное патентом на срок до 20 лет. Только по истечении срока действия патента возможно воспроизведение лекарственного средства любой фармацевтической компанией, и именно тогда создается дженерик. Таким образом, дженерик должен появляться значительно позже оригинального препарата, однако в реальной практике это происходит далеко не всегда.

Термин «дженерик» возник еще в 1970–е г., когда считалось, что препараты–аналоги надо называть родовым (дженерическим) именем, в отличие от оригинального лекарственного средства, которое продавалось под специальным торговым наименованием. Смысл этого правила заключался в том, что оно облегчало распознавание оригинального лекарственного средства среди препаратов–аналогов [2].

Согласно международному стандарту дженерик – это лекарственный продукт с доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью оригиналу. При этом фармацевтическая эквивалентность предполагает содержание одних и тех же активных субстанций в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме; соответствие требованиям одних и тех же или сходных стандартов [3]. Также считается, что фармацевтически альтернативными являются лекарства, содержащие одинаковый терапевтический компонент, представленный в виде различных солей, эфиров или комплексов, либо в различных дозах [4]. К сожалению, в России отменен аналитический контроль дженерических препаратов и на этапе регистрации, он проводится только для новых отечественных лекарственных средств [5].

Другим немаловажным вопросом является биологическая эквивалентность дженерика. Биоэквивалентные лекарственные препараты – это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, обладающие сопоставимой биодоступностью, изученной в сходных экспериментальных условиях. В сущности, биоэквивалентность – это эквивалентность скорости и степени всасывания оригинала и дженерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма. Исследование на биоэквивалентность обязательно проводится для всех дженерических препаратов. Естественно, биоэквивалентность – это не гарантия, а предположение терапевтической эквивалентности и безопасности препарата [6].

Таким образом, по правилам фармакологии появление нового дженерика без анализа сравнительной фармакологической активности не должно позиционироваться в качестве заменителя инновационного средства и автоматически «уравниваться» с ним. В случае если сравниваемые вещества имеют даже минимальные различия по молекулярной структуре, составу растворителя и/или уровню балластных веществ, требуется анализ биоэквивалентности на основе методических подходов с привлечением экспериментального подтверждения и расчетов, принятых при количественной оценке фармакологического эффекта.

Учитывая вышесказанное, было выполнено исследование, целью которого явилось изучение на моделях экспериментальной острой ишемии показателей расчетной и экспериментальной оценки биоэквивалентности оригинального препарата Глиатилин (холина альфасцерат) (ItalFarmaco & Фармакор, Италия – Россия) и его дженериков Церепро и Церетона. В задачи данного исследования входило:

- моделирование структуры и сравнительного физико–химического поведения Глиатилина и его дженериков (Церепро и Церетона) на моделях, представленных биофазами (внешними и внутренними участками мембран и потенциальных белков–переносчиков), определяющими транспорт и перераспределение препаратов;
- сравнительная оценка выраженности специфической фармакологической активности Глиатилина и его дженериков на экспериментальных моделях гипоксии и ишемического инсульта с оценкой показателей тяжести процессов.

Для определения структуры и сравнительного физико–химического поведения использовали методы молекулярного моделирования, при помощи которого проводилось изучение транспорта молекулы препаратов через билипидный слой биологической мембраны.

Экспериментальная часть исследования была выполнена на 80 мышах–самцах с массой тела 20–25 г и 60 крысах–самцах с массой тела 200–220 г. Животных подвергали рандомизации. Эксперименты выполняли согласно требованиям этического комитета [7]. Контрольным группам животных вводили внутривенно очищенную воду – 10 мл/кг. Максимальная суточная доза препаратов составила 1000 мг *pro dosi* для человека или 14,3 мг/кг. Также у животных проводилась оценка концентрации малонового диальдегида (МДА) при биохимическом анализе.

В работе были использованы следующие модели:

- острой гипоксии (гравитационные перегрузки на центрифуге), в результате которой происходит падение артериального давления во всех сосудах головного мозга и, следовательно, развивается ишемия [8];
- локальной ишемии головного мозга у крыс, которую вызывали путем тотальной билатеральной окклюзии общих сонных артерий [8]. В течение 4 ч после операции из 60 прооперированных животных умерло 23. Выживших крыс распределяли случайным образом на 4 группы: контрольную (плацебо) – 7 особей, группу 2 (Глиатилин) – 10 особей; группу 3 (Церетон) – 10 особей; группу 4 (Церебро) – 10 особей.

Затем проводилась оценка общего состояния животных [9], частоты дыхания, температуры тела, углубленное топическое тестирование неврологических функций [9,10] в баллах.

В результате исследования была показана высокая стабильность связывания ГФХ с фосфатом и малая вероятность самопроизвольного превращения фосфата в гидрат. Кроме того, образование фосфатного комплекса вызывало существенную перестройку электронной плотности взаимодействующих молекул, приводящее к практически полной нейтрализации положительного заряда – главного фактора, препятствующего транспорту ГФХ через гематоэнцефалический барьер. В целом, в результате сравнительного рассмотрения гидратного (джереники) и фосфатного (оригинальный препарат) комплексов ГФХ можно констатировать, что фосфатная форма ГФХ отличается достоверно большей стабильностью.

Что касается влияния Глиатилина, Церебро и Церетона на переносимость гипоксии, то было выявлено увеличение выживаемости животных по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о протекторной активности этих препаратов. При этом достоверных различий в эффективности лекарственных средств в данной модели ишемии выявлено не было.

При оценке нейропротективной активности препаратов в условиях локальной ишемии головного мозга у крыс было доказано преимущество Глиатилина по сравнению с другими препаратами. Известно, что птоз является одним из ведущих очаговых неврологических симптомов, характеризующих наличие последствий острой ишемии головного мозга. У прооперированных животных, не получавших лечения, птоз развивался в 100% случаев. Применение всех препаратов привело к достоверному снижению процента животных с данной патологией. Максимальную эффективность при этом проявил Глиатилин. Так, при лечении острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) птоз в группе животных, которым вводился Глиатилин, развивался в 2 раза реже по сравнению с группой 4 (Церебро) ($p \leq 0,05$) и в 2,4 раза реже по сравнению с группой 3 (Церетон) ($p < 0,01$) (рис. 1).

Также у животных проводилась оценка концентрации малонового диальдегида (МДА), который является показателем активации свободнорадикальных процессов в ткани мозга. В результате было показано, что терапия всеми препаратами способствовала уменьшению выраженности окислительного стресса и снижению уровня МДА в ткани мозга. При этом максимальную эффективность в отношении данного показателя продемонстрировал Глиатилин (рис. 2).

У животных, перенесших операцию и ОНМК, снижались частота дыхания и температура тела. В группе после введения препарата Глиатилин вегетативные показатели, такие как частота дыхательных движений и температура тела, были достоверно выше, чем у крыс в группе контроля, что свидетельствует о восстановлении систем терморегуляции и дыхания (табл. 1). В случае применения препаратов Церебро и Церетон изменения данных показателей носили лишь характер тенденции.

Подводя итоги данного исследования, необходимо упомянуть о том, что прохождение действующего вещества анализируемых препаратов через гематоэнцефалический барьер является определяющим для силы терапевтического эффекта. В результате структурного и конформационного анализа рассматриваемых веществ ГФХ является близким аналогом фрагмента липидов. В частности, структурно молекула ГФХ является точным аналогом части наиболее

типичного мембранообразующего липида – фосфатидилхолина.

Таким образом, ГФХ оказывается идентичным фосфолипидам клеточных мембран человека. Это обстоятельство означает, что ГФХ по всем показателям способен избирательно накапливаться в гидрофильной зоне липидных мембран, что увеличивает его эффективную концентрацию перед гидрофобным барьером.

Кроме того, при этом возникает возможность для альтернативного транспорта, продольной диффузии ГФХ, обеспечивающей равномерное распределение препарата вокруг всей внешней поверхности клеток. Также при рассмотрении электростатических взаимодействий было установлено, что в составе гидратного комплекса ГФХ (джереники) выраженность зарядов и в левой, и в центральной фосфорсодержащей части молекулы ниже, чем в ГФХ. При этом в ГФХ фосфате (оригинальный препарат) степень присутствия зарядов снижается во всех трех гидрофильных фрагментах, включая группировку азота $N^+(CH_3)_3$, что способствует переносу вещества через гематоэнцефалический барьер, то есть вместо периферического распределения ГФХ фосфата увеличивается его поступление в мозг.

Наконец, при анализе фармакокинетических факторов, связанных с биотрансформацией формы гидрата в фосфат, при молекулярном моделировании различающихся форм ГФХ была доказана энергетическая предпочтительность комплекса ГФХ фосфата (Глиатилин). Для гидратных форм ГФХ (Церебро, Церетон) в организме можно ожидать их самопроизвольное превращение в фосфат. При этом полная биотрансформация фактически полностью исчерпывает резерв свободных фосфатов в крови и протекает во времени, в течение которого большая часть препарата оказывает преимущественно периферические эффекты. Представленные выше данные объясняют преимущества оригинального препарата Глиатилин по сравнению с дженериками – Церебро и Церетоном.

Выводы

1. В результате структурно–конформационного анализа ГФХ показано, что он способен проникать через гематоэнцефалический барьер.
2. Прохождение через гидрофобные части липидных мембран ГФХ более выражено у фосфатной формы ГФХ (оригинальный препарат).
3. В отличие от гидратной формы (джереники) ГФХ фосфатная форма (оригинальный препарат) обеспечивает более эффективную нейтрализацию полярных свойств гидрофильных группировок, что определяет преимущества поступления в ЦНС для ГФХ фосфата.
4. Комплекс ГФХ фосфата оказывается достаточно стабильным, что практически затрудняет самопроизвольное превращение фосфатной формы в гидратную.
5. При экспериментальной оценке биоэквивалентности на модели циркуляторной гипоксии у животных достоверных различий в балльной оценке показателей в группах после введения препаратов Глиатилин, Церебро и Церетон выявлено не было.
6. У экспериментальных животных, перенесших острую церебральную ишемию, Глиатилин в наибольшей степени препятствует развитию очаговой симптоматики и предотвращает птоз у 67% животных (Церебро – у 33%, Церетон – у 22%).

Таким образом, проведенное экспериментально–аналитическое исследование показало преимущественное проявление центральных и практическое отсутствие периферических холинергических эффектов у фосфатной формы ГФХ (Глиатилин). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения оригинального лекарственного средства Глиатилин для терапии различной патологии головного мозга.

Реферат подготовлен А.К. Ершовой

по материалам статьи Т.Н. Саватеева,

П.П. Якуцени, И.Ю. Лукьянова, В.В. Афанасьев (Институт токсикологии ФМБА,

Центр перспективных исследований СПб ГПУ,

кафедра неотложной медицины СПб МАПО):

«Структура – функция – терапевтический

эффект» (к вопросу о лечебных свойствах «джереников» и инновационных препаратов на примере центральных холинергических веществ)

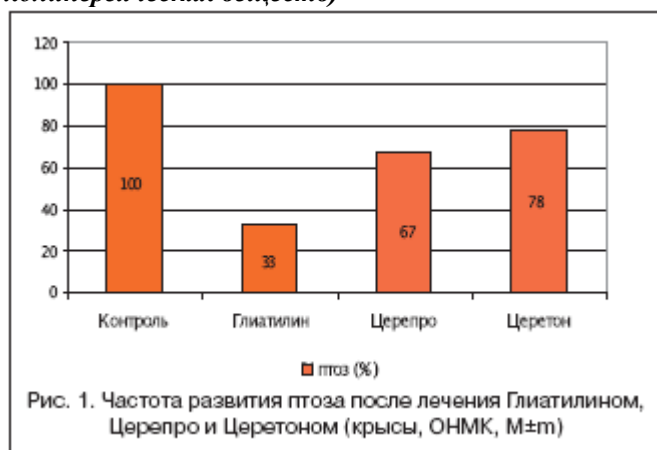
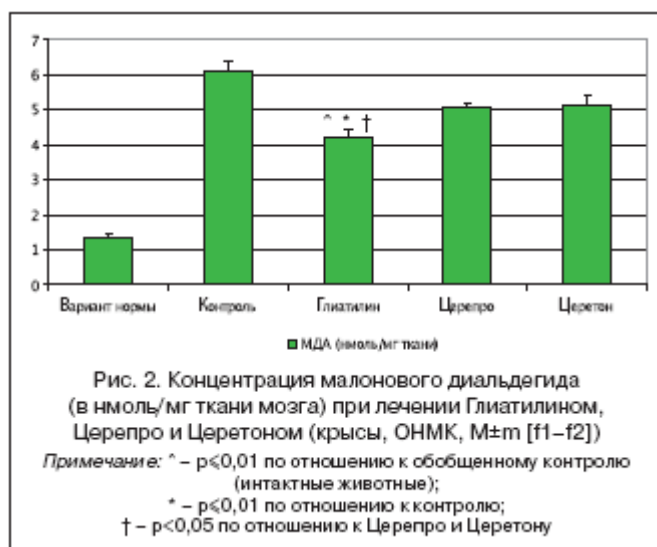


Таблица 1. Влияние препаратов на частоту дыхания и температуру тела		
Экспериментальные группы	Частота дыхания (мин., $M \pm m$)	Ректальная температура ($M \pm m$, °C)
Обобщенный контроль в фоне	126,3±14,1	37,2±0,2
Контроль	88,5±11,3 [^]	36,3±0,1 [^]
Глиатилин	111,8±5,9*	37,0±0,2*
Церебро	99,8±10,3	36,7±0,1
Церетон	98,7±9,4	36,7±0,2

Примечание: [^] – $p < 0,05$ по отношению к обобщенному контролю (интактные животные);
* – $p < 0,05$ по отношению к контролю



Литература

1. Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Герасимов Н.П., Жариков Г.А., Гаврилова С.И. Применение глиатилина для лечения деменций альцгеймеровского типа // Социальная и клиническая психиатрия. – 1998. – № 4. – С. 42–51.
2. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // РМЖ. Человек и лекарство. – 2008. Т. 16. – № 5. С. 333–338.
3. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 1998; 3C: 231–244.
4. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 23th Edition, 2003.
5. Материалы семинара «Совершенствование процесса регистрации и контроль качества лекарственных средств». Казахст. // Фармацевтический вестник, 16.10.2005.
6. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами // Неотложная терапия. – 2004. – № 1–2. – С. 16–17.

7. Public Health Service on Human Care and Use of Laboratory Animals. – Washington, 1996.
 8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. Одобрены ФК МЗ СССР 11.04.1990 г., приказ № 7. – М., 1990.
 9. Лысенков С.П. и др. // Клиника, патогенез и лечение неотложных состояний: Науч. тр. – Новосибирск, 1982. – С. 8–13.
 10. Буреш Я. и др. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Пер. с англ. Е.Н. Живописцевой. – М., 1991.
-

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): http://www.rmj.ru/articles/klinicheskaya_farmakologiya/K_voprosu_o_lechebnyh_svoystvah_dghenerikov_i_originalnyh_preparatov_na_primere_centralnyh_holinergicheskikh_veschestv/?print_page=Y#ixzz5F9zwtM28