

УДК 616.895.8(615.2)

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТОВ РИСПЕРИДОНА: «РИСПОЛЕПТА» И «РИСПЕРИДОНА ОРГАНИКА»

Д.С. Данилов

*Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической
больницы № 3 ГБОУ ВПО
Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России*

Обсуждение проблемы терапевтической эквивалентности оригинальных препаратов и генериков (воспроизведенных препаратов) лекарственных средств различных клинко-фармакологических групп привлекает внимание исследователей и врачей-практиков [4, 5, 8, 12, 17]. Традиционно считается, что для констатации факта терапевтической эквивалентности (т.е. одинаковой эффективности, переносимости и безопасности, а значит, взаимозаменяемости на практике) достаточно определения в доклинических исследованиях фармацевтической (одно и то же действующее вещество в одинаковом количестве и в одинаковой форме) и фармакокинетической (идентичность показателей биодоступности) эквивалентности двух препаратов [7, 18, 19]. Однако в последнее время приводятся доказательства неправомерности такой точки зрения.

Мнение о том, что фармацевтическая и фармакокинетическая эквивалентность двух препаратов еще не означает, что они эквивалентны терапевтически, подтверждается различными фактами. Обсуждается возможность расхождения предполагаемых и фактических данных о терапевтической эквивалентности [10] из-за допускаемого существующими стандартами различия показателей фармацевтической (на уровне $\pm 5\%$) [4, 5] и фармакокинетической (на уровне $\pm 20\text{--}25\%$ [4, 5, 10]) эквивалентности. Указывается, что нерепрезентативность групп здоровых добровольцев (часто малочисленные группы – около 30 чел.), при участии которых проводятся исследования биоэквивалентности, по отношению к популяциям больных может стать причиной значительного изменения в условиях клинической практики экспериментально установленных параметров фармакокинетической эквивалентности [6], а значит, их терапевтической эквивалентности. Приводятся примеры изменения

параметров фармакокинетической эквивалентности генериков, то есть и их терапевтической эквивалентности, в реальных условиях по сравнению с условиями эксперимента из-за изменения технологии (например, использование вспомогательных веществ, отличных от тех, которые применяются при производстве оригинального препарата) или низкого качества их производства (несоответствие технологии производства воспроизведенных препаратов стандартам Good Manufacture Practice – GMP) [5, 8, 12, 17]. Определенная роль отводится случайному или сознательному нарушению соблюдения принципов оценки фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности [12]. В связи с перечисленными фактами все чаще высказывается мнение о необходимости проведения специальных исследований, посвященных изучению терапевтической эквивалентности препаратов-генериков в сравнении с оригинальными препаратами.

Дискуссия о взаимозаменяемости генериков и оригинальных препаратов не обошла стороной современных представителей основных классов психотропных средств [4, 6, 10]. Проводятся исследования терапевтической эквивалентности антидепрессантов, транквилизаторов, ноотропов [6, 9]. Наиболее полно, пожалуй, изучена терапевтическая эквивалентность препаратов различных нормотимиков-антиконвульсантов, хотя в большинстве случаев она исследовалась при их использовании в качестве противосудорожных средств.

В последние годы обсуждение вопроса терапевтической эквивалентности стало актуальным в отношении препаратов многих атипичных нейролептиков в связи с окончанием сроков патентной защиты. В настоящее время представление по этой проблеме обычно формируется у отечественных специалистов за счет популяризации компаниями-производителями

данных о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности. Число специальных российских исследований, в которых изучается терапевтическая эквивалентность атипичных нейролептиков, пока очень мало. В периодической печати были представлены результаты всего лишь 4 отечественных исследований, посвященных сравнению терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов рисперидона (табл. 1). Число исследований терапевтической эквивалентности других атипичных нейролептиков еще более скудное (кветиапин – 1 исследование, клозапин – 1 исследование, для остальных атипичных нейролептиков эти исследования отсутствуют). Хотя их недостаток отчасти компенсируется зарубежными исследованиями, этот дефицит не может быть восполнен при изучении терапевтической эквивалентности препаратов отечественного производства, число которых год от года увеличивается.

Вопрос оценки терапевтической эквивалентности в полной мере адресуется к генерикам рисперидона, который в течение многих лет занимает одну из лидирующих позиций среди других атипичных антипсихотических средств при лечении шизофрении [16]. В последнее десятилетие число генериков рисперидона прогрессивно увеличивалось за счет появления в арсенале не только препаратов зарубежного («лептинорм», «ридонекс», «рилептид», «рисдонал», «риспаксол», «рисполукс», «риссет», «торендо» и др.¹), но и отечественного производства

¹ Информация представлена на основании наличия препаратов различных производителей в розничной сети аптек г. Москвы на 01.05.2016.

(«рисперидон»²). В этой ситуации врачи-практики столкнулись с проблемой отсутствия результатов клинических исследований, посвященных вопросу взаимозаменяемости различных препаратов рисперидона. Этот факт (в совокупности с мнением об ограниченности возможности экстраполяции данных о фармакокинетической эквивалентности двух препаратов на их терапевтическую эквивалентность – см. выше) затрудняет выбор терапии в условиях клинической практики. Понятно, что проблема выбора различных препаратов рисперидона (равно как и других нейролептиков) не очень остра на госпитальном этапе из-за ограниченности их ассортимента в аптечных подразделениях стационаров. Однако она становится весьма актуальной на этапе амбулаторной терапии, особенно, если больные вынуждены приобретать лекарства самостоятельно в случае отсутствия права на льготное обеспечение.

Настоящее исследование посвящено сравнению терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препаратов рисперидона – «рисполепта» (производство «Janssen») и «рисперидона» (производство «Органика»). Идея его проведения была продиктована реалиями современного практического здравоохранения и появилась после сообщения аптечных подразделений лечебных учреждений, в которых наблюдались обследованные

² Препараты под торговым названием «рисперидон» производят различные отечественные фармацевтические компании: «Березовский фармацевтический завод», «Вертекс», «Канон-фарма», «Озон», «Органика», «Северная звезда» и др. (информация о производителях представлена на основании наличия препаратов в розничной сети аптек г. Москвы на 01.05.2016).

Таблица 1

Перечень отечественных исследований, посвященных изучению терапевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов рисперидона^{1,2}

Препараты сравнения	Методика исследования	Основные результаты	Источник
Рисполепт и сперидан	Открытое нерандомизированное перекрестное, длительностью 12 недель, на материале 50*** больных	Равная эффективность и переносимость при поддерживающей терапии шизофрении	[9]
Рисполепт и рилептид	Открытое нерандомизированное параллельное, длительностью 8 недель, на материале 60 больных	Равная эффективность и переносимость при купирующей терапии шизофрении	[1****]
	Открытое рандомизированное параллельное, длительностью 6 недель, на материале 30 больных	Равная эффективность и переносимость при поддерживающей терапии шизофрении	[2]
Рисполепт и рисполукс	Открытое несравнительное по типу «простой замены» одного препарата на другой, длительностью 16 недель, на материале 10 больных	Заключение о терапевтической эквивалентности сделать невозможно, т.к. все больные находились на этапе становления терапевтической ремиссии, и после назначения рисполукса их состояние продолжало улучшаться	[15]

Примечания: * – поиск исследований проводился по публикациям в журналах: «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова», «Психиатрия и психофармакотерапия», «Социальная и клиническая психиатрия», «Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева», «Российский психиатрический журнал», «Психиатрия», «Современная терапия психических расстройств», «Сибирский вестник психиатрии и наркологии». Поскольку первые генерики «дофамин-серотониновых» атипичных нейролептиков (за исключением клозапина) стали применяться в России во второй половине первого десятилетия XXI в., глубина поиска охватывала период с 2005 по 2016 г.; ** – кроме отечественных исследований в таблицу включены исследования, проведенные в странах бывшего СНГ, результаты которых были опубликованы в российской периодической печати; *** – в этом столбце приводится число больных, первоначально включенных в исследования (с учетом выбывших из них досрочно); **** – результаты этого исследования одновременно были представлены еще в нескольких периодических изданиях.

больные, о прекращении закупок «рисполепта» и начале закупок «рисперидона». Этим событием была предопределена методика проведения исследования – проспективное обсервационное с заменой одного препарата на другой.

Материалы и методы

Были обследованы больные шубообразной параноидной шизофренией³. Для исследования отбирались пациенты в период лекарственной ремиссии на этапе ее окончательной «консолидации»⁴. Главными условиями их включения в исследование были: длительная стабильность психического состояния, длительная неизменность показателей переносимости лечения и длительное правильное соблюдение рекомендаций приема нейролептической терапии. Соблюдение этих условий позволило нивелировать искажение результатов исследования в связи с известными факторами естественного «течения» эндогенного процесса, самопроизвольного изменения выраженности побочных эффектов (адаптация, усиление) в период ремиссии и изменения эффективности и переносимости терапии в связи с погрешностями ее приема. Пациенты наблюдались амбулаторно в клинике психиатрии им. С.С.Корсакова. Часть больных одновременно получали психиатрическую помощь (особенно в случае права на льготное обеспечение лекарствами) в психоневрологических диспансерах г.Москвы.

Обследованная группа состояла из 31 больного. Все они были мужчинами (исследование проводилось на базе мужского отделения) в возрасте от 23 до 44 лет (средний возраст – 30,3±2,1 лет)⁵. Длительность заболевания составляла от 2 до 15 лет (средняя длительность – 5,6±1,3 года), длительность текущей ремиссии – от 9 до 25 месяцев (средняя длительность – 12,1±1,2 мес.). Выраженность продуктивной психотической симптоматики составляла от 7 до 15 баллов при оценке по PANSS positive (средний балл: 10,55±0,85), продуктивной симптоматики невротического уровня – от 15 до 49 баллов при оценке по PANSS global (средний балл: 25,06±2,32), негативной симптоматики – от 8 до 25 баллов при оценке по PANSS negative (средний балл: 12,77±1,42). У 14

³ Для нозологической квалификации их состояния использовалась отечественная классификация синдромальных форм и типов течения шизофрении, представленная А.С. Тигановым в «Руководстве по психиатрии» в 1999 г. Для стандартизации диагноза применялись адаптированные в 2004 г. А.А. Чуркиным и соавт. критерии диагностики МКБ-10 (состояние больных соответствовало рубрикам: F20.024, F20.034) [Чуркин].

⁴ Состояние больных соответствовало клиническим критериям ремиссии, предложенным А.В. Потаповым и другими сотрудникам МНИИ психиатрии в 2010 г. Критерии понятия «консолидация» ремиссии были представлены нами в 2010 г. в монографии «Терапия шизофрении (атипичные нейролептики и индивидуальная организация лечебного процесса)» (издательство «Миклош»).

⁵ Эта и приведенные ниже количественные характеристики оценивались на момент начала проспективного наблюдения.

(45,2%) больных структура лекарственных ремиссий соответствовала их синдромальному варианту (апатическая – 7 случаев, астеническая – 7 случаев), у 17 (54,8%) больных – симптоматическому варианту (тимопатическая – 7 случаев, обсессивная – 7 случаев и ипохондрическая – 3 случая)⁶. Психическое состояние всех больных оставалось устойчивым в течение не менее 6 месяцев до начала настоящего исследования (ретроспективная оценка).

У части больных отмечались побочные эффекты нейролептической терапии. Выраженность сонливости/седации (6 случаев – 19,4%), сухости во рту (1 случай – 3,2%), запоров (1 случай – 3,2%), ортостатической гипотензии (2 случая – 6,4%) и повышения массы тела (13 случаев – 41,9%) не превышала 1 балла по шкале UKU. Степень ослабления сексуального влечения (10 случаев – 32,3%) не превышала 2 баллов по шкале UKU. Частота и тяжесть различных побочных эффектов в настоящем наблюдении не были высокими, вероятно, из-за коррекции (снижения) дозы нейролептика при длительной поддерживающей терапии до начала настоящего исследования и известного на этапе длительной поддерживающей терапии явления «адаптации» к побочным эффектам. Случаев экстрапирамидной симптоматики при включении больных в исследование не наблюдалось, однако не менее чем за 3 месяца до начала наблюдения (ретроспективная оценка) 4 больным в связи с развитием неврологических расстройств (акатизии) была назначена корригирующая терапия тригексифенидилом в дозе от 2 до 4 мг/сут (средняя доза – 3 мг/сут). Перед началом исследования попытки снижения индивидуальной дозы корректора приводили к развитию акатизии. У всех больных обследованной группы индивидуальные показатели переносимости терапии не менялись в течение 3 месяцев до начала настоящего исследования (ретроспективная оценка).

До начала исследования все больные принимали терапию оригинальным препаратом рисперидона «рисполептом» (производство «Janssen») в форме таблеток для приема внутрь. Больные включались в исследование при условии правильного выполнения ими рекомендаций приема нейролептической терапии в течение 6 месяцев (ретроспективная оценка). 27 пациентов (87,1%) принимали терапию самостоятельно. Правильное выполнение рекомендаций приема нейролептической терапии 4 (12,9%) пациентами осуществлялось благодаря контролю лиц из ближайшего окружения. Индивидуальная суточная доза «рисполепта» составляла от 1 до 5 мг (средняя доза – 2,45±0,34 мг). Во всех случаях до начала исследования больные принимали «риспо-

⁶ Синдромальные варианты ремиссий, которые были выделены в настоящем исследовании на основании клинической оценки состояния больных, неоднократно описывались в классических работах (Морозов В.М. и соавт., 1951, Зеневич Г.В., 1964 и др.).

лепт» не менее 9 месяцев. Ни в одном наблюдении суточная доза нейролептика не менялась в течение 3 месяцев, поскольку предшествующие попытки ее снижения приводили к ухудшению психического состояния больных (ретроспективная оценка).

При включении пациентов в исследование «рисполепт» отменялся и назначался отечественный генерик рисперидона «рисперидон» (производство «Органика») в эквивалентной дозе и с прежней кратностью приема. Изменение терапии осуществлялось одномоментно. После начала терапии «рисперидоном» проводилось динамическое проспективное наблюдение. Оно продолжалось 90 дней (3 мес.). При планировании исследования предполагалось, что наблюдение за состоянием больного будет прекращаться досрочно при необходимости изменения дозы «рисперидона» или его отмены (единственный критерий исключения) в следующих случаях: 1) изменение тяжести психического состояния, требующее интенсификации или ослабления интенсивности нейролептической терапии, 2) появление выраженных побочных эффектов (осложнений) или развитие тяжелых интеркуррентных соматических заболеваний, требующих изменения схемы нейролептической терапии, 3) несоблюдение режима терапии больным при условии невозможности контроля за приемом лекарств родственниками.

Психическое состояние больных оценивалось при помощи клинико-психопатологического метода (клиническая беседа и наблюдение, опрос родственников и «близких») и стандартизированных психопатологических методов (оценка состояния по Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS). Оценка переносимости терапии осуществлялась при помощи клинического метода, стандартизированных инструментов (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale – UKU) и (в случае необходимости) лабораторных и инструментальных методов обследования. Правильность соблюдения больными рекомендованной схемы лечения в амбулаторных условиях оценивалась на основании сопоставления данных, полученных от больных во время клинической беседы, результатов заполнения ими опросника Morisky (опросник для оценки правильности приема больными рекомендованной терапии и их отношения к лечению⁷), данных

⁷ Русскоязычный вариант опросника представлен нами в 2010 г. в книге «Лечение шизофрении» (издательство «Медицинское информационное агентство»).

опроса «близких», подсчета «близкими» числа неизрасходованных таблеток. Больные обследовались исходно, через 14, 30, 60 и 90 дней после отмены «рисполепта» и начала терапии «рисперидоном».

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимые различия между количественными величинами определялись при помощи расчета 95% (при $p=0,05$) доверительного интервала для средних значений. Сравнение качественных признаков проводилось при помощи использования методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и двустороннего точного критерия Фишера (в зависимости от значения абсолютных величин в ячейках четырехпольной таблицы).

Результаты

Все больные, включенные в исследование, завершили его. Случаев досрочного прекращения наблюдения за их состоянием в связи с выявлением критериев исключения не было.

Оценка динамики психопатологической симптоматики («продуктивной», «негативной» и «общей» по PANSS) при лечении больных шубообразной параноидной шизофренией «рисперидоном» показала неизменность ее тяжести в течение всего периода исследования (табл. 2). Статистически значимой разницы выраженности психопатологических расстройств в процессе наблюдения (исходно, 14, 30, 60 и 90 дней) не выявлялось. Ни у одного больного не наблюдалось индивидуального усиления тяжести продуктивной симптоматики или негативных расстройств, свидетельствующего о развитии обострения болезни или углублении шизофренического «дефицита». Одновременно ни у одного больного не наблюдалось ослабления тяжести психопатологических расстройств (дефицитарной симптоматики при синдромальных вариантах ремиссии и неврозоподобной и дефицитарной симптоматики при симптоматических вариантах ремиссии). Структура лекарственных ремиссий в процессе наблюдения не менялась. К концу исследования, как и при его начале, состояние 14 больных (45,2%) было квалифицировано как синдромальные и 17 больных (54,8%) как симптоматические лекарственные ремиссии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о равной эффективности препаратов рисперидона (оригинального препарата «рисполепт» и его отечественного генерика «рисперидон») при поддер-

Таблица 2

Динамика тяжести психопатологической симптоматики при лечении больных шубообразной параноидной шизофренией в период лекарственной ремиссии отечественным генериком рисперидона «рисперидоном»

Клиническая характеристика	Исходно	14 дней	30 дней	60 дней	90 дней
PANSS positive	10,55±0,85	10,71±0,86	10,61±0,88	10,61±0,72	10,55±0,76
PANSS negative	12,77±1,42	13,00±1,43	12,87±1,45	12,81±1,35	12,74±1,25
PANSS global	25,06±2,32	25,13±2,24	24,48±1,79	24,19±2,01	23,68±1,94

живающей терапии больных параноидной шубообразной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии.

Оценка переносимости терапии «рисперидоном» у больных шубообразной параноидной шизофренией не выявила случаев развития объективно регистрируемых побочных эффектов, которые не наблюдались при включении пациентов в исследование. В течение всего наблюдения сохранялись те нежелательные явления, которые отмечались у больных при лечении «рисполептом» (табл. 3). Частота их выявления не менялась (за исключением некоторого нарастания частоты повышения массы тела, но без статистически значимых различий по сравнению с исходной частотой). Значительного изменения (усиления или ослабления) тяжести побочных эффектов не отмечалось. Так же как в начале исследования, в процессе наблюдения выраженность сонливости/седации, сухости во рту, запоров, ортостатической гипотензии и повышения массы тела не превышала 1 балла, ослабления сексуального влечения – 2 баллов по шкале UKU. 4 больных продолжили принимать терапию тригексифенидилом (в дозе от 2 до 4 мг/сут, средняя доза – 3 мг/сут), поскольку попытки снижения его индивидуальной дозы (как и перед началом исследования) приводили к развитию акатизии. В течение 90 дней приема «рисперидона» случаев развития осложнений терапии отмечено не было. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сопоставимости переносимости препаратов рисперидона – оригинального препарата «рисполепт» и отечественного генерика «рисперидон» – при поддерживающей терапии больных параноидной шубообразной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии⁸.

Несмотря на отсутствие объективных данных об изменении тяжести психического состояния больных и профиля переносимости лечения, в течение первых

⁸ В настоящем исследовании специально не изучалась частота и тяжесть нейролептической гиперпролактинемии. Однако стоит отметить, что случаев гинекомастии при включении больных в исследование и в процессе его проведения выявлено не было. Отсутствие таких наблюдений, вероятно, связано с тем, что больные с гиперпролактинемией, которая привела бы к развитию гинекомастии, не были включены в исследование.

30 дней терапии часть пациентов описывали субъективное ощущение «изменения» состояния. 11 больных (35,5%) квалифицировали его как «ухудшение». 5 больных (16,1%) описывали «улучшение». Остальные больные (15 человек – 48,4%) каких-либо изменений в состоянии не отмечали.

Субъективное «ухудшение» состояния 11 больных проявлялось жалобами в виде изменения эмоционального состояния («беспокойство»), изменения качества и длительности сна («поверхностный сон», укорочение длительности сна, увеличение длительности сна, утренняя «сонливость»), появление неприятных физических ощущений («сердцебиение», «потливость», «тяжесть в теле», «слабость»). Все эти больные воспринимали свое состояние как дискомфортное. Однако ни в одном случае объективное обследование (клиническое наблюдение, физикальный осмотр, исследование ЭКГ, оценка состояния по UKU, наблюдение «близкими») не подтверждало жалоб больных. Во всех случаях дискомфортные ощущения, которые описывали больные, не были для них новы. Данные опроса (ретроспективная оценка) свидетельствовали, что они испытывали их ранее в периоды начала приема незнакомых им психотропных средств.

Через 30 дней после начала терапии «рисперидоном» состояние больных, описывающих «ухудшение», улучшилось. Дискомфортные ощущения обошлись сами без дополнительных вмешательств. Все пациенты продолжили принимать прежнюю терапию.

Было проведено клинико-статистическое сравнение групп больных с субъективным «ухудшением» (11 чел.) и «без изменения состояния» (15 чел.). В группе пациентов с субъективным «ухудшением» (по сравнению с группой «без изменения состояния») исходно и в процессе наблюдения была более выражена ($p < 0,05$) тяжесть общей психопатологической симптоматики – невротоподобной, аффективной, ипохондрической и др. (табл. 4). Одновременно в группе «с ухудшением состояния» чаще ($p = 0,04$), чем в группе «без изменения состояния», были представлены симптоматические лекарственные ремиссии (тимопатическая, обсессивная, ипохондрическая) (табл. 5). Все эти больные изначально с недове-

Таблица 3

Динамика частоты основных побочных эффектов при лечении больных шубообразной параноидной шизофренией в период лекарственной ремиссии отечественным генериком рисперидона «рисперидоном»

Побочный эффект	Исходно	14 дней	30 дней	60 дней	90 дней
Сонливость/седация	6 (19,4%)	6 (19,4%)	6 (19,4%)	5 (16,1%)	5 (16,1%)
Сухость во рту	1 (3,2%)	2 (6,4%)	2 (6,4%)	1 (3,2%)	1 (3,2%)
Запоры	1 (3,2%)	1 (3,2%)	0 (0%)	2 (6,4%)	0 (0%)
Ортостатическая гипотензия	2 (6,4%)	1 (3,2%)	2 (6,4%)	0 (0%)	1 (6,4%)
Повышение массы тела	13 (41,9%)	13 (41,9%)	14 (45,2%)	15 (48,4%)	16 (51,6%)
Ослабление сексуального влечения	10 (32,3%)	10 (32,3%)	11 (35,5%)	11 (35,5%)	10 (32,3%)

рием отнеслись к назначению нового препарата, что потребовало интенсивного проведения рациональной психотерапии.

Таким образом, данные клинического наблюдения и статистического сравнения свидетельствуют, что субъективное «ухудшение» состояния, не подтвержденное объективным наблюдением, могло быть обусловлено психологическим фактором в виде «реакции» больных на прием нового препарата, а не изменением тяжести психического или соматического состояния, обусловленного усилением проявлений эндогенного заболевания или ухудшением переносимости терапии.

Субъективное ощущение «улучшения» состояния отмечали 5 больных в течение первых 30 дней лечения «рисперидоном». Оно описывалось ими как: «ясность в голове», «четкость мыслей», «бодрость», «спокойствие», «улучшение сна» или «уменьшение сонливости». Однако при регулярных клинических осмотрах и при индивидуальной стандартизированной оценке выраженности психопатологической симптоматики и побочных эффектов (14 и 30 дней терапии) изменений выявлено не было. Малочисленность этой группы больных не позволила провести статистическое сравнение количественных клинических характеристик для выявления предикторов появления ощущения «улучшения» состояния. При сравнении качественных клинических признаков

(структура ремиссии) оказалось, что все случаи субъективного «улучшения» состояния соответствовали синдромальным вариантам ремиссий (только астенический тип) (табл. 5), в структуре которых отсутствовала продуктивная симптоматика. Однако статистически значимых различий между группами по типу ремиссионного состояния выявлено не было (возможно, из-за небольшого числа наблюдений). Необходимо подчеркнуть, что при клинической оценке оказалось, что в психическом состоянии больных с «улучшением» состояния отчетливо определялись нерезко выраженные нарушения стройности мышления (не более 3 баллов – «слабая выраженность» по пункту «специфические расстройства мышления» шкалы PANSS). Вероятно, именно эти нарушения (в сочетании с отсутствием симптоматики невротического регистра) формировали у больных ощущение «улучшения состояния» при приеме нового препарата.

Несмотря на то, что при лечении «рисперидоном» больных шубообразной параноидной шизофренией не было случаев их выбывания из исследования в связи с несоблюдением режима терапии, качество комплаенса в процессе наблюдения менялось. Больные, которые описывали субъективный дискомфорт при отмене «рисполепта» и назначении «рисперидона» (11 случаев) обсуждали с врачом возможность возвращения к прежнему лечению.

Таблица 4

Сравнение динамики тяжести психопатологической симптоматики у больных шубообразной параноидной шизофренией в группах с субъективным «ухудшением» и без «ухудшения» состояния

Клиническая характеристика	Исходно	14 дней	30 дней	60 дней	90 дней
PANSS positive (группа «без изменения состояния»)	10,00±0,95	10,07±1,19	9,80±1,30	9,93±1,09	10,07±1,06
PANSS positive (группа «с ухудшением состояния»)	9,73±1,11	10,36±1,43	10,36±1,16	9,91±0,85	9,82±0,91
Статистическая значимость различий	Не выявлена (p>0,05)				
PANSS negative (группа «без изменения состояния»)	11,87±2,09	12,07±2,01	11,93±2,05	12,00±2,02	11,80±1,80
PANSS negative (группа «с ухудшением состояния»)	13,73±2,79	13,82±2,93	13,64±2,95	13,36±2,62	13,55±2,44
Статистическая значимость различий	Не выявлена (p>0,05)				
PANSS global (группа «без изменения состояния»)	21,40±1,98	21,80±1,95	21,93±1,99	21,87±2,22	21,27±2,14
PANSS global (группа «с ухудшением состояния»)	31,27±3,88	31,27±3,42	30,18±2,83	29,36±2,95	28,82±2,72
Статистическая значимость различий	Выявлена (p<0,05)				

Таблица 5

Сравнение качества ремиссий в группах больных с «ухудшением» и без изменения состояния, с «улучшением» и без изменения состояния

Клиническая характеристика		Группа с «ухудшением состояния»	Группа «без изменения состояния»	Группа с «улучшением состояния»	Статистическая значимость различий
Тип ремиссии	Синдромальные	1	8	–	Выявлена (p=0,04)
	Симптоматические	10	7	–	
	Синдромальные	–	8	5	Не выявлена (p=0,1)
	Симптоматические	–	7	0	

В этих случаях потребовалось проведение психотерапии, направленной на разъяснение рациональности продолжения назначенного лечения. Напротив, в случае появления субъективного «улучшения» состояния больные принимали терапию охотнее, чем ранее.

Заключение

Несмотря на распространенное мнение, что определение в доклинических исследованиях фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности является достаточным условием для констатации факта терапевтической эквивалентности генерического и оригинального препаратов [18, 19], в последнее время все чаще высказывается вполне обоснованная точка зрения [4–6, 8, 10, 12, 17] о необходимости проведения специальных исследований, посвященных изучению их терапевтической эквивалентности в условиях клинической практики.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о терапевтической эквивалентности оригинального препарата рисперидона «рисполепта» (производство «Janssen») и его отечественного генерика «рисперидона (производство «Органика») у больных шизоформной параноидной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии. У таких больных отмена «рисполепта» и назначение «рисперидона» в эквивалентной дозе не приводит к изменению тяжести психопатологической симптоматики и не сопровождается изменением спектра и выраженности побочных эффектов терапии. Важно, что представленные данные были получены при проведении исследования, методика которого (проспективное наблюдательное с заменой одного препарата на другой) моделирует ситуацию, часто возникающую в условиях современного практического здравоохранения (необходимость изменения терапии в связи с переходом от закупок одного генерика к закупкам другого генерика аптечными подразделениями психиатрических учреждений). Это позволяет экстраполировать полученные результаты в условия повседневной клинической практики.

Интерес представляют данные о появлении у некоторых больных субъективного ощущения «изменения» состояния после отмены «рисполепта» и начала терапии «рисперидоном». Ощущение «ухудшения» состояния появляется у больных с симпто-

матическими ремиссиями, в структуре которых присутствует аффективная, невротоподобная или ипохондрическая симптоматика. Оно редко описывается пациентами с синдромальными ремиссиями и с шизофреническим дефектом. «Улучшение» состояния отмечается больными с синдромальными типами ремиссий (при условии наличия в их структуре астенической симптоматики и нерезко выраженных нарушений стройности мышления) и не описывается пациентами с симптоматическими ремиссиями. Вероятно, явление субъективного «изменения» состояния связано с психологической «реакцией» больных на назначение нового препарата подобно феноменам «отрицательного плацебо-эффекта» («психологических побочных эффектов») и «плацебо-эффекта» [3, 11, 13, 14].

Явление субъективного «изменения» состояния имеет большое практическое значение. Испытываемый больными дискомфорт может приводить к снижению качества терапевтического сотрудничества (комплаенса)⁹. Хотя в настоящем исследовании таких случаев не было (из-за строгого контроля над приемом больными лекарств и проведения индивидуальной психотерапии в условиях университетской психиатрической клиники), необходимо учитывать, что в повседневной клинической практике последствия субъективного «ухудшения» могут быть более драматичными. Напротив, у больных с субъективным «улучшением» возможно повышение качества терапевтического сотрудничества (комплаенса). Этот эффект можно использовать для формирования терапевтического сотрудничества у больных, неохотно принимающих терапию. Следует ожидать, что назначение «нового» препарата будет воспринято этими больными более благожелательно, чем продолжение лечения «старым» средством.

⁹ Необходимо учитывать, что качество терапевтического сотрудничества (комплаенса) при замене одного препарата на другой иногда может снижаться даже при отсутствии субъективного ощущения «ухудшения» состояния. Некоторые больные (не только психическими расстройствами, но даже соматическими заболеваниями) неохотно принимают генерики, если ранее они лечились оригинальным препаратом [20–22]. Вероятно, границы этого явления следует расширить за пределы схемы смены терапии «оригинальный препарат – генерик» до пределов схемы смены терапии «хорошо известный больному оригинальный препарат или препарат-генерик – неизвестный больному оригинальный препарат или препарат-генерик».

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтынбеков К.С. Открытое сравнительное нерандомизированное проспективное исследование препаратов рилептид и рисполепт при лечении психотических расстройств шизофренического спектра // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. Т. 83, № 2. С. 70–73.
2. Ахапкин Р.В. Исследование терапевтической эквивалентности двух препаратов рисперидона – рилептида и рисполепта у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2008. Т. 108, № 8. С. 29–33.
3. Ахапкин Р.В., Аведисова А.С. Оценка терапевтической эквивалентности двух препаратов кветиапина (Кетилепт и Сероквель) у больных расстройствами шизофренического спектра // Психиатрия и психофармакотерапия. 2010. Т. 12, № 3. С. 13–17.
4. Бездетко Н.В. Економічні аспекти взаємозамінності препаратів в психіатрії (на прикладі атипичного антипсихотика Амісульприду) // Український Вісник Психоневрології. 2012. Т. 20, № 1. С. 40–43.
5. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии. Ремедиум, 2003. С. 7–8, 4–9.
6. Бохан Н.А., Дресвянников В.Л., Старичков Д.А. и соавт. Дженирик и бренд: сходства и различия оригинальных и воспроизведенных психоактивных лекарственных средств // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2007. № 4. С. 85–88.

7. Васильев А., Кукес В., Меркулов В. и соавт. Мировой опыт в оценке взаимозаменяемости препаратов для медицинского применения // *Врач*. 2015. № 8. С. 81–85.
8. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка // *Ремедиум*. 2011. № 2. С. 69–70.
9. Дробижев М.Ю. Бренды и генерики: аргументы и факты // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007. Т. 9, № 3. С. 43–49.
10. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Генерическая замена в психиатрии: состояние вопроса // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011. Т. 21, № 3. С. 74–76.
11. Колчев А.И. Эффективность лечения шизофрении спериданом и rispолептом в эквивалентных терапевтических дозах // *Психиатрия*. 2010. Т. 43, № 1. С. 48–53.
12. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011. № 2. С. 241–245.
13. Лалин И.П. Личность и лекарство. Введение в психологию фармакотерапии. СПб.: ДЕАН, 2001. 416 с.
14. Лалин И.П. Психологические помехи фармакотерапии. СПб.: Издательство Н-Л. 2010, 64 с.
15. Меркель В.А., Черемин Р.А., Куликова А.Н. и др. Социальные и клинические аспекты выбора антипсихотической терапии: применение препарата rispолекс при комплексном лечении пациентов-хроников, страдающих шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2011. Т. 21, № 2. С. 93–97.
16. Софронов А.Г., Спикина А.А., Парфенов Ю.А. и соавт. Динамика назначения антипсихотиков в Санкт-Петербурге (2006–2011 гг.) // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012. Т. 22, № 4. С. 63–68.
17. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса // *Справочник поликлинического врача*. 2012. № 4. С. 32–36.
18. Guidance for industry: Bioequivalence recommendations for specific products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2010. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory-Information/Guidances/ucm072872.pdf>
19. Guideline on the investigation of bioequivalence. London: EMEA. 2008. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003011.pdf
20. Håkonsen H., Eilertsen M., Borge H. et al. Generic substitution: additional challenge for adherence in hypertensive patients? // *Curr. Med. Res. Opinion*. 2009. Vol. 25, N 10. P. 2515–2521.
21. Keenum A.J., Devoe J.E., Chisolm D.J. et al. Generic medications for you, but brand-name medications for me // *Res. Soc. Administrative Pharmacy*. 2012. Vol. 8, N 6. P. 574–578.
22. Nuss Ph., Taylor D., De Hert M. et al. The generic alternative in schizophrenia – opportunity or threat? // *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18, N 12. P. 769–775.

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ПРЕПАРАТОВ РИСПЕРИДОНА: «РИСПОЛЕПТА» И «РИСПЕРИДОНА ОРГАНИКА»

Д.С. Данилов

Проведено проспективное натуралистическое исследование терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препаратов rispеридона. Обследованы больные шубообразной параноидной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии. Все пациенты до начала исследования принимали оригинальный препарат rispеридона. Перед началом исследования во всех случаях оригинальный препарат отменялся и назначался его генерик в эквивалентных дозах. Динамическое наблюдение показало, что в течение 90 дней после изменения терапии психическое состояние больных оставалось стабильным, спектр и выраженность побочных эффектов не менялись, случаев осложнений лечения не наблюдалось. У части больных появлялось субъективное ощущение изменения состояния (улучшения или ухудшения), не подтвержденное объективным наблю-

дением. Это явление было расценено как проявление отрицательного плацебо-эффекта или плацебо-эффекта. Оно влияло на качество терапевтического сотрудничества (комплаенса). Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препаратов rispеридона при лечении больных параноидной шубообразной шизофренией в период длительной лекарственной ремиссии.

Ключевые слова: антипсихотические средства, шизофрения, лекарственная ремиссия, оригинальный препарат, препарат-генерик, rispеридон, терапевтическая эквивалентность, эффективность, переносимость, плацебо-эффект, отрицательный плацебо-эффект, «психологические» побочные эффекты, терапевтическое сотрудничество (комплаенс).

ASSESSMENT OF THERAPEUTIC EQUIVALENCE OF ORIGINAL AND GENERIC RISPERIDONE: RISPOLEPT AND RISPERIDONE ORGANICA

D.S. Danilov

The author reports the results of a prospective naturalistic comparative investigation of therapeutic efficacy of original vs. generic rispеридone medication. Material: patients with recurrent paranoid schizophrenia in remission; all of them have previously received an original rispеридone medication. Before beginning of this investigation, the original medication in all cases was replaced by a generic in equivalent dose. Follow-up showed that during 90 days after the medication change, the patients' mental condition remained stable, with similar range and severity of side effects and no complications on new medication. A part of the patients reported a subjective feeling of change in their condition (to the better

or to the worse) but it was not supported by objective observations. This phenomenon is considered as a manifestation of a nocebo effect or placebo effect. It influenced the quality of therapeutic relationship (compliance). The data obtained suggest equivalent therapeutic efficacy for both original and generic rispеридone medications used in the treatment of patients with recurrent paranoid schizophrenia in remission.

Key words: antipsychotics, schizophrenia, remission, original medication, generic, rispеридone, equivalent therapeutic efficacy, tolerability, placebo effect, nocebo effect, 'psychological' side effects, therapeutic relationship (compliance).

Данилов Дмитрий Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением клиники психиатрии им. С.С.Корсакова Университетской клинической больницы №3 ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; e-mail: clinica2001@inbox.ru