

Взаимоотношение референтного и воспроизведенных препаратов на основе флуконазола

А.С. Духанин, ORCID: 0000-0003-2433-7727, e-mail: das03@rambler.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Резюме

В статье описаны основные правила выбора системного противогрибкового препарата из представленных на российском лекарственном рынке средств на основе флуконазола. Обсуждаются вопросы взаимозаменяемости воспроизведенных и оригинальных препаратов, исследования эквивалентности (фармацевтической, фармакокинетической), возможные методические трудности ее оценки. Приведены данные сравнительного анализа оригинального и генерических препаратов флуконазола. Сформулирован алгоритм рационального выбора препарата на примере флуконазола. Рассмотрено свойство препарата избирательно подавлять активность грибов рода *Candida*, не проявляя гепатотоксические свойства, а также вопросы взаимоотношения референтного и воспроизведенных препаратов на основе флуконазола.

В Федеральном законе «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 429-ФЗ (принят 22 декабря 2014 г., вступил в силу с 1 июля 2015 г.) в части, касающейся установления порядка определения взаимозаменяемости ЛП, указано: «Информация о взаимозаменяемости ЛП подлежит включению в Государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 г.».

В законе раскрывается понятие взаимозаменяемого ЛП, под которым «понимается ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения». При этом некоторые используемые до настоящего времени в законе определения претерпели изменения. Так, вместо термина «оригинальное лекарственное средство» с 1 июля 2015 г. используется термин «референтный ЛП», который определяется как ЛП, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических и клинических исследований, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового ЛП. Тем не менее в тексте данной статьи пока используются привычные для нашего медицинского сообщества термины «оригинальный» и «генерический» ЛП.

Ключевые слова: флуконазол, вагинальный кандидоз, референтный лекарственный препарат, воспроизведенный препарат, биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность

Для цитирования: Духанин А.С. Взаимоотношение референтного и воспроизведенных препаратов на основе флуконазола. *Медицинский совет.* 2020;(3):98–104. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-98-104.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Correlation of reference and generic fluconazole-based drugs

Aleksandr S. Dukhanin, ORCID: 0000-0003-2433-7727, e-mail: das03@rambler.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article describes the basic rules for the selection of a systemic antifungal drug from the fluconazole-based preparations available on the Russian pharmaceutical market. Questions of interchangeability of generic and original drugs, research of equivalence (pharmaceutical, pharmacokinetic), possible methodological difficulties of its estimation are discussed. Data on comparative analysis of original and generic fluconazole drugs are presented.

The algorithm of rational choice of a drug on an example of fluconazole is formulated, property of a drug to suppress selectively activity of fungi of genus *Candida*, not showing hepatotoxic drugs, and also questions of correlation between reference and generic drugs on the basis of fluconazole is considered.

The Federal Law "On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines" No. 429-FZ (adopted on December 22, 2014 and entered into force on July 1, 2015) regarding the establishment of the procedure for determining the interchangeability of drugs, states: "Information on the interchangeability of drugs shall be included in the State Register of Medicines from January 1, 2018".

The law discloses the notion of interchangeable drugs, which "means a drug with proven therapeutic equivalence or bioequivalence regarding reference drugs, having equivalent qualitative formula and quantitative composition of active substances, formula and method of administration".

However, some definitions used so far in the law have been changed. Thus, instead of the term "original medicine" the term "reference drug" is used from July 1, 2015, which is defined as a medicine first registered in the Russian Federation, the quality, efficacy and safety of which has been proved based on the results of preclinical and clinical studies, and which is used to assess the bioequivalence or therapeutic equivalence, quality, efficacy and safety of generic or bioanalogue medicine.

However, this article still uses the terms "original" and "generic" drugs, which are familiar to our medical community.

Keywords: fluconazole, vaginal candidiasis, reference drug, generic drug, bioequivalence; therapeutic equivalence

For citation: Dukhanin A.S. Correlation of reference and reproduced fluconazole-based drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):98–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-98-104.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличивающееся количество дженериков, связанное с утратой патентной защиты на оригинальные лекарственные препараты (ЛП), ставит практикующего врача перед выбором: назначить оригинальную или генерическую версию препарата, какой препарат из широкой линейки генериков предпочесть?

Перед тем как назначить генерический препарат, необходимо получить подтверждение его взаимозаменяемости, т.е. найти ответ на вопрос: «Какие есть свидетельства того, что генерический препарат обладает терапевтической эффективностью и безопасностью, сходными с оригинальным?»

Если препараты взаимозаменяемы, то с медицинской точки зрения они равнозначны, а дальнейший выбор уже основывается на цене, личных предпочтениях врача/пациента, личном опыте применения препаратов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Взаимодействие лекарственного препарата и организма пациента включает четыре последовательные стадии [1].

1. Первый, фармацевтический этап описывает процессы, связанные с доставкой и высвобождением из пероральной лекарственной формы действующего начала. Дефрагментация с последующим растворением капсулы/таблетки в желудочно-кишечном тракте и высвобождением антимикотика (АМ) задает кинетику высвобождения АМ:

- быстрое высвобождение АМ (IR, immediated release) в пределах 0,5–2 часов;
- замедленное/модифицированное высвобождение АМ (SR, sustained release) в течение 2–6 часов;
- лекарственные формы с контролируемым высвобождением (CR/XL, controlled release/extended release) сроком до 16–20 часов.

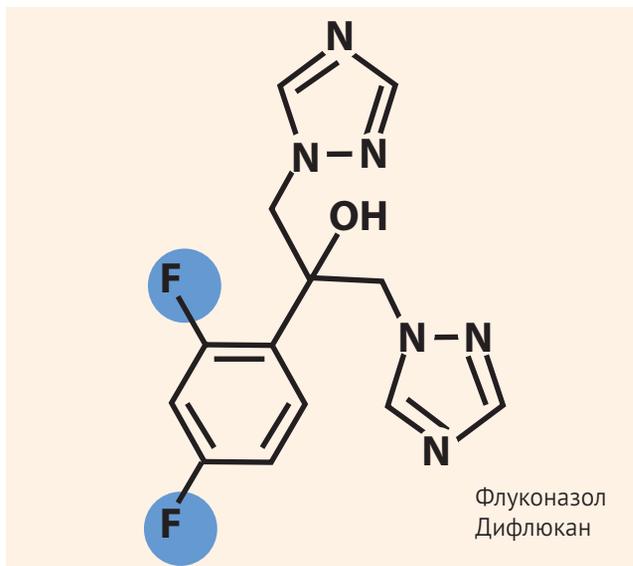
Твердые желатиновые капсулы, содержащие флуконазол (50 мг – 100 мг – 150 мг), характеризуются быстрым и полным растворением в пределах 1 ч.

2. С появлением свободных/не связанных с лекарственной формой молекул флуконазола начинается второй, фармакокинетический этап действия препарата. Он описывается процессами всасывания/адсорбции, поступления в системный кровоток, распределения, метаболизма и выведения из организма.

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови (и системная биодоступность) превышают 90% от таковых при внутривенном введении. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме, то есть флуконазол легко проходит через гистогематические барьеры и хорошо проникает во все жидкости организма [2]. Концентрация флуконазола во влажной отделяемой и слизистой влажной сопоставима с плазменной концентрацией. Период полувыведения 30 ч, основной путь элиминации с мочой в неизменном виде (80–90%).

Высокая проникающая способность флуконазола основана на присутствии в его молекуле двух атомов фтора (рис. 1). Торговое название оригинального препарата флуконазола – Дифлюкан очень точно отражает специфическую химическую особенность антимикотика. Наличие в молекуле лекарственного вещества атома галогена (фтора, в меньшей степени хлора или брома) приводит к ее поляризации, задает пенетрирующие свойства.

- **Рисунок 1.** Химическая формула флуконазола
- **Figure 1.** Fluconazole chemical formula



3. Третий, фармакологический этап. Молекулы антимикотика находят и прочно связываются с мишенью действия азольных противогрибковых соединений – ферментом 14 α -деметилазой, который участвует в превращении ланостерола в эргостерол, с последующим развитием фунгицидного эффекта. На чем основано свойство флуконазола избирательно подавлять активность грибов рода *Candida*, не проявляя гепатотоксические свойства? Селективность противогрибковых препаратов является важной их характеристикой. 14 α -деметилаза относится к семейству ферментов цитохрома P-450, различные изоферменты которого присутствуют в гепатоцитах печени человека. Безопасность азольных противогрибковых препаратов напрямую зависит от избирательности их действия: способности подавлять активность 14 α -деметилазы грибковой клетки и минимально затрагивать ферменты печеночного метаболизма. Флуконазол обладает самым выраженным селективным действием на *Candida* среди всех известных азолов, его индекс селективности максимален и составляет 545 (рис. 2). Индекс селективности рассчитывается как отношение концентрации антимикотика, при которой он связан на 50% с изоферментом CYP51 тканей человека (HsCYP51), к концентрации антимикотика, при которой оккупировано 50% 14 α -деметилазы клетки

- **Рисунок 2.** Индекс селективности различных антимикотиков [3]
- **Figure 2.** Selectivity index of various antimycotics [3]

Противогрибковые препараты (азолы)	CaCYP51	HsCYP51	Разница в размерах K_d	
	K_d (нМ)	K_d (нМ)	$\Delta 60\text{HsCYP51/CaCYP51}$	HsCYP51/CaCYP51
Клотримазол	26 ± 6	65 ± 19	2,1	2,5
Флуконазол	56 ± 4	$30,500 \pm 7,700$	543	545
Итраконазол	19 ± 5	131 ± 13	4,8	6,9
Кетоконазол	12 ± 3	61 ± 17	3,5	5,1
Вориконазол	10 ± 2	$2,250 \pm 520$	229	224

гриба (CaCYP51) [3]. Таким образом, флуконазол в меньшей степени действует на изоферменты цитохрома P-450 в митохондриях и микросомах яичек, печени и надпочечников человека, что служит важным преимуществом флуконазола перед другими системными антимикотиками.

4. Четвертый, терапевтический этап – ответ организма на фармакологическое действие лекарственного препарата. Включает клинические проявления лечебного действия (антимикотический эффект) и возможные побочные явления (головная боль, желудочно-кишечные расстройства и др.).

В контролируемых рандомизированных клинических исследованиях применения препарата Дифлюкан (флуконазол) однократно в дозе 150 мг при вагинальном кандидозе получены убедительные доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости терапии.

ВОПРОСЫ ВЗАИМОЗАМЕЯМОСТИ СИСТЕМОГО ПРОТИВОГРИБКОВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА: РЕФЕРЕНТНЫЙ ИЛИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ФЛУКОНАЗОЛА

Воспроизведенный препарат должен доказать свое полное сходство (эквивалентность) с оригинальным препаратом, повторяя все этапы взаимодействия с организмом, – исследования эквивалентности оригинального и воспроизведенного препарата.

Каждый зарегистрированный и допущенный к реализации воспроизведенный препарат должен соответствовать оригинальному/референтному препарату по следующим показателям: фармацевтическая эквивалентность; фармакокинетическая эквивалентность (ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

Фармацевтическая эквивалентность

Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентами, если они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют одинаковую лекарственную форму и способ введения (FDA, Оранжевая книга: одобренные лекарственные препараты с оценками терапевтической эквивалентности. 39-е издание, 2019 г.).

Однако фармацевтический эквивалент может отличаться от оригинала по таким характеристикам, как пространственная конфигурация, механизм выведения, по составу вспомогательных веществ, сроку хранения. Один из главных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности – тест на растворимость [4].

Фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность

Оценка биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) лекарственных средств – основной вид медико-биологического контроля воспроизведенных лекарственных средств (ЛС)¹.

Биоэквивалентность – это эквивалентность воспроизведенного ЛС оригинальному ЛС по фармакокинетическим параметрам, то есть биоэквивалентными признаются два препарата, если в равных экспериментальных условиях они обладают одинаковой степенью и скоростью всасывания, распределения и выведения из организма.

В то же время исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии.

Вопросы валидности данных при доказательстве биоэквивалентности [5, 6]

■ Исследование биоэквивалентности выполняется на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от таковой у больных [7].

■ При изучении биоэквивалентности изучается действие разовых доз препаратов, при регулярном применении параметры фармакокинетики, по крайней мере некоторых препаратов, могут существенно меняться [8].

■ При изучении биоэквивалентности далеко не всегда есть возможность определить метаболиты лекарственных препаратов, многие из которых могут обладать собственной фармакологической активностью [9].

¹ Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г.

■ При исследовании биоэквивалентности не учитываются наличие наполнителей и примесей, содержание которых может быть различным в оригинальном препарате и дженерике и которые могут определять некоторые побочные эффекты лекарственных препаратов [10, 11].

Какие условия необходимо соблюсти, чтобы получить качественный генерический препарат?

Каждое лекарственное средство состоит из 2 важных составляющих:

- фармацевтическая субстанция (действующее/активное вещество), определяющая лечебное действие препарата;
- вспомогательные вещества, отвечающие за стабильность препарата в процессе хранения и способствующие доставке активного лекарственного вещества к месту его непосредственного действия.

Действующее вещество воспроизведенного препарата должно быть идентично фармацевтической субстанции оригинального препарата, но при этом может отличаться процесс производства и состав вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, помимо стабильности, растворимости и других важных фармакологических характеристик, влияют также на частоту развития нежелательных лекарственных реакций, могут изменять профиль лекарственных взаимодействий и влиять на клиническую эффективность препарата. Вот почему важно сравнивать и оценивать состав и количество вспомогательных веществ в различных воспроизведенных препаратах в соответствии с фармакопеей и составом оригинальных препаратов.

Для реализации возможности создания качественно воспроизведенного препарата должны быть соблюдены 4 условия:

1. Простота химической природы действующего/активного вещества препарата – низкий молекулярный вес активной молекулы. Если активное вещество является по своей химической природе белком/полипептидом (факторы роста, цитокины), то оно относится к высокомолекулярным соединениям. Лекарственные препараты, содержащие высокомолекулярные активные ингредиенты, называются биологическими/биотехнологическими препаратами. Биопрепараты отличаются от низкомолекулярных лекарственных препаратов молекулярной массой,

иммуногенностью, структурными и физико-химическими свойствами (имеют сложную трехмерную структуру), их производство требует соблюдения особых технологических условий, обеспечивающих высокую степень чистоты активной субстанции.

Создание точных копий биопрепаратов при современных возможностях производства не представляется возможным. Воспроизведенные биопрепараты называются биоаналогами (biosimilar products), на которые не распространяются правила генерических препаратов. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) не гарантирует взаимозаменяемости лекарственных средств и аналогов в отличие от традиционных дженериков. К странам, в которых запрещена замена биологических лекарственных средств аналогами, относятся Франция, Испания Германия. В Швеции, Италии, Бельгии замена биологических лекарственных средств аналогами не рекомендована.

Молекулярная масса низкомолекулярных лекарственных веществ не превышает 1000 Да (в среднем 300–500 Да), это активные компоненты большинства используемых в настоящее время лекарственных препаратов (табл.).

2. Простота фармакокинетики лекарственного вещества. Это повышает валидность данных по изучению эквивалентности оригинального/референтного и воспроизведенного препаратов. Если фармакокинетика активного вещества сложная, оценка биоэквивалентности представляет трудную задачу: биоэквивалентность не может быть определена по упрощенной схеме исследования (однократная доза – наблюдение в течение 24 ч). К факторам, определяющим сложность фармакокинетики, относятся: связывание с белками плазмы крови; наличие полиморфизма ферментов метаболизма (различных изоферментов цитохрома P-450, например 2C9, 2C19, 3A5); длительный (> 16 ч) период полувыведения; возможность аккумуляции в организме; большой объем распределения; возможность транспорта и механизмы проникновения через гематоэнцефалический барьер и другие гистогематические барьеры; наличие специфических транспортных белков в крови.

3. Сертификация вспомогательных компонентов и всех стадий производственного процесса. Выбор вспомогательного компонента определяется технологиче-

● **Таблица.** Сравнительная характеристика молекулярных масс «классических» и биологических лекарственных препаратов

● **Table.** Comparative characteristics of molecular masses of «classical» and biological preparations

Низкомолекулярные лекарственные вещества	Молекулярный вес, Да	Биологические/ биотехнологические препараты	Молекулярный вес, Да
Ацетилсалициловая кислота	180	Эпидермальный фактор роста	6400
Варфарин	308	Гиалуроновая кислота	20 000–1 000 000
Итраконазол	706	Ритуксимаб	145 000
Флуконазол	306	Гепарин	12 000–40 000
Преднизолон	360	Интерферон альфа-2b	19300

ским уровнем производства, химической природой активного вещества (должна быть исключена несовместимость активного компонента и вспомогательных ингредиентов). В конечном итоге это определяет качество лекарственного препарата и его себестоимость. Применение несертифицированных вспомогательных веществ значительно снижает затраты на производство препарата, но создает предпосылки для его непрогнозируемой фармакокинетики и, следовательно, эффективности и безопасности.

Сертификатом качества вспомогательных веществ является их соответствие Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи или фармакопеи США. Указание на эту важную информацию можно найти в инструкции по медицинскому применению препарата (европейская практика) либо чаще всего в нормативном документе на препарат. После химического названия вещества можно встретить сокращение Eu.P. или USP (европейская или американская фармакопея). Нормативная документация является интеллектуальной собственностью производителя и предоставляется по запросу только на основании доброй воли производителя. Все сведения о препарате содержатся в регистрационном досье препарата, которое подается в регуляторный орган для регистрации препарата. Открытого доступа к нему нет.

4. Открытый диалог с производителем: возможный доступ к данным по биоэквивалентности и нормативным документам. В существующих справочниках лекарственных препаратов нет данных ни о биоэквивалентности отдельных дженериков, ни о фармацевтических свойствах. В этих же справочниках между разными дженериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимально допустимых дозировках, побочных действиях и противопоказаниях. Это создает ложное представление, что каждый из дженериков проходил отдельное клиническое испытание [12, 13]. Существующая в России система фармаконадзора, призванная отслеживать побочные эффекты лекарственных средств после их размещения на рынке, пока не полностью соответствует международным нормам и не оказывает значительного влияния на процессы регистрации/перерегистрации ЛС. Далеко не все производители дженериков отслеживают нежелательные побочные эффекты своих препаратов, более того, не спешат указать в инструкции по применению все выявленные в результате клинических исследований оригинального препарата нежелательные явления, а ответственность за нежелательные реакции, возникшие во время приема, возлагают на оригинальный препарат [14].

Как показывает опыт, практические врачи в нашей стране не всегда ориентируются в вопросе генерической замены. По результатам проведенного опроса о существовании на фармацевтическом рынке оригинальных препаратов и дженериков знает 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей [15], осведомленность врачей и пациентов о дженериках, как правило, хуже, чем об оригинальных препаратах.

ПРИМЕРЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА РЕФЕРЕНТНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ФЛУКОНАЗОЛА

Флуконазол имеет значительный удельный объем распределения (0,85 л/кг), длительный период полувыведения (30 ч), хорошо проникает через гистогематические барьеры. Клинический эффект флуконазола зависит от его способности накапливаться в очаге инфекции в терапевтических концентрациях. Следовательно, исследования биоэквивалентности по упрощенной схеме, когда анализируются только плазменные концентрации флуконазола, могут быть недостаточными для вынесения заключения о терапевтической эквивалентности препаратов флуконазола.

В настоящее время в России зарегистрировано более 10 генерических версий препарата Дифлюкан (оригинальный препарат флуконазола). Выберем для сравнительного анализа три из них, которые имеют максимальное значение индекса Вышинского², отражающее число поисковых запросов в интернете: Флюкостат ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (Россия), Микосист ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) и Флуконазол-ТЕВА фармацевтического завода TEVA Pharmaceutical Works Private, Ltd. Co. (Венгрия).

Североамериканский регуляторный орган – Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) – с целью оптимизации выбора лекарственного препарата подготовило обновляемый документ «Получившие разрешение на маркетинг лекарственные средства с оценками терапевтической эквивалентности» (Orange book, полное название – Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation).

В последнем, 39-м издании Orange book перечисленные генерические препараты отсутствуют.

Дифлюкан vs Флюкостат

У препарата *Дифлюкан* (регистрационное удостоверение П №013546/02) все стадии производства, включая выпускающий контроль качества, осуществляет Pfizer PGM (Франция) (источник информации – официальный сайт государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru>). Производитель фармацевтической субстанции Флуконазол: Pfizer Ireland Pharmaceuticals (Ирландия). Условия хранения: при температуре не выше 30 °С, срок годности – 5 лет. Препарат отпускается по рецепту, исключение – капсулы 150 мг (для лечения вагинального кандидоза).

Для того чтобы получить актуальные сведения о сертификации производственной площадки препарата Дифлюкан, обращаемся к специальной базе данных (EudraGMDP), в которой содержатся сведения о лицензированных уполномоченными органами ЕС производителях, импортерах и дистрибьюторах лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, располагаю-

² Значение индекса Вышинского отражает информационный спрос на лекарственные препараты в интернете среди посетителей информационного портала www.rlsnet.ru.

щихся в ЕС и вне его пределов; выданных сертификатах GMP (надлежащая производственная практика); несоответствии производителей, импортеров или дистрибьюторов принципам и руководствам надлежащей производственной практики. Базу от имени Союза ведет ЕМА, она доступна публично. Пройдя по электронной ссылке <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>, можно познакомиться с сертификатом GMP Европейского союза (GMP EU). Сертификат выдан инспектором из Франции производителю готовой лекарственной формы препарата Дифлюкан. Сертификат действующий: дата инспектирования – 13.12.2018 (действует в течение 3 лет).

Препарат Флюкостат, регистрационное удостоверение Р №001361/01. Производитель препарата – Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства» (Россия). В качестве производителя фармацевтической субстанции (флуконазол) указаны 4 производителя: Quimica Sintetica (Испания); Hetero Drugs Limited (Индия); Gemini Exports (Индия); Glenmark Life Sciences (Индия). Отметим, что определить конкретного производителя субстанции флуконазола в таблетке Флюкостата на основании открытых доступных источников информации не представляется возможным. Какая активная фармацевтическая субстанция (АФС) была в капсуле воспроизведенного препарата при проведении исследований его фармацевтической и биоэквивалентности?

Условия хранения препарата Флюкостат: при температуре не выше 25 °С, срок годности – 3 года. Отличия в условиях хранения и срока годности (по сравнению с оригинальным препаратом) указывают на возможные проблемы в соблюдении правил хранения препарата в домашних условиях, повышенный риск нарушения стабильности и химического состава лекарственного препарата [16].

Дифлюкан vs Микосист

На сайте государственного реестра лекарственных средств приведена информация о том, что производитель препарата Микосист (регистрационное удостоверение П №012167/01) – ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия). Исключение составляет дозировка 150 мг: производителем является ЗАО «Гедеон Рихтер-РУС» (Россия).

Дифлюкан vs Флуконазол-Тева

В Orange book (2019) присутствует воспроизведенный препарат Флуконазол-Тева таблетки. Одобрение FDA – свидетельство признания его высокого качества, код терапевтической эквивалентности, согласно критериям FDA, – АВ. Однако на российском рынке присутствует другая лекарственная форма флуконазола-ТЕВА – капсулы (регистрационное удостоверение ЛСР-007812/10), к которой выводы FDA не применимы. Производитель (все стадии производства) препарата Флуконазол-Тева капсулы – фармацевтический завод TEVA Pharmaceutical Works Private, Ltd. Co. (Венгрия).

Еще одно важное обстоятельство. Оригинальный флуконазол (Дифлюкан) может применяться для снижения частоты вагинального кандидоза один раз в неделю в дозе 150 мг. Длительность противорецидивной терапии составляет, как правило, 6 месяцев. В указанном режиме дозирования ни один воспроизведенный препарат не проходил тестирование на биоэквивалентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного анализа открытой информации, представленной в международных и отечественной базах данных, оригинальный/референтный флуконазол 150 мг (Дифлюкан) относится к препаратам выбора при системном лечении вагинального кандидоза. 

Поступила / Received 02.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2020
Принята в печать / Accepted 20.03.2020

Список литературы

1. Духанин А.С. Выбор системного противогрибкового препарата для лечения вагинального кандидоза: оригинальный или генерический препарат флуконазола? *Медицинский совет*. 2015;(9):18–25. doi: 10.21518/2079-701X-2015-9-18-25.
2. Lewis R.E. Current Concepts in Antifungal Pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):805–817. doi: 10.4065/mcp.2011.0247.
3. Warrilow A.G., Parker J.E., Kelly D.E., Kelly S.L. Azole affinity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) enzymes from *Candida albicans* and *Homo sapiens*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1352–1360. doi: 10.1128/AAC.02067-12.
4. Духанин А.С. Актуальные вопросы клинической фармакологии амлодипина: предпочтение оригинальный или генерический препарат? *Кардиосовет*. 2016;7(3–4):104–109. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29143077>.
5. Raw A.S., Lionberger R., Yu L.X. Pharmaceutical Equivalence by Design for Generic Drugs: Modified-Release Products. *Pharm Res*. 2011;28(7):1445–1453. doi: 10.1007/s11095-011-0397-6.
6. Духанин А.С. Вопросы взаимозаменяемости комбинированного топического препарата бетаметазона: предпочтение референтный или воспроизведенный препарат? *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2015;(3):41-45. Режим доступа: <https://dermatology.con-med.ru/article/227005/>
7. Духанин А.С. Алгоритм рационального выбора препарата для лечения инфекций в ринологии. Что предпочтительнее: оригинальный или дженерический антимикробный препарат? *Российская ринология*. 2016;24(1):50–56. doi: 10.17116/rosrino201624150-56.
8. Reffel J.A., Kowey P.R. Generic antiarrhythmic are not therapeutically equivalent for the treatment of rhyarrhythmia. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1151–1153. doi: 10.1016/S0002-9149(00)00715-3.
9. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. *Клиническая фармакология и терапия*. 2005;14(3):48–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9176491>.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков? *Российский кардиологический журнал*. 2005;(1):67–69. doi: 10.15829/1560-4071-2005-1-67-69.
11. Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. *Вестник Росздравнадзора*. 2009;(4):48–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12834388>.
12. Соколов А.В. Правила исследования биоэквивалентности лекарств. *Клиническая фармакокинетика*. 2004;(1):5–13. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetics.ru/articles/item/pravila-issledovaniya-bioekvivalentnosti-lekarstv>.

13. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и дженерика. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(3):164–165. doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-3-164-165.
14. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики и бренды: pro et contra. *Качественная клиническая практика*. 2003;(2):95–100.
15. Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. *Ремедиум*. 2000;(1):74–75.
16. Grigorieva I.V., Kovalenko V.V., Kafada N.B. Statistical Research of the Medical Preparations Storage Conditions Among Population. *European Researcher*. 2012;20(5-1):577–579. Available at: http://www.erjournal.ru/journals_n/1337190463.pdf.

References

1. Dukhanin A.S. Choosing a systemic antifungal agent for the treatment of vaginal candidiasis: original or generic fluconazole? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(9):18–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-9-18-25.
2. Lewis R.E. Current Concepts in Antifungal Pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):805–817. doi: 10.4065/mcp.2011.0247.
3. Warrilow A.G., Parker J.E., Kelly D.E., Kelly S.L. Azole affinity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) enzymes from *Candida albicans* and *Homo sapiens*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1352–1360. doi: 10.1128/AAC.02067-12.
4. Dukhanin A.S. Actual questions of clinical pharmacology by amlodipine: should we prefer the original or a generic drug? *CardioSomatika = CardioSomatics*. 2016;7(3-4):104–109. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29143077>.
5. Raw A.S., Lionberger R., Yu L.X. Pharmaceutical Equivalence by Design for Generic Drugs: Modified-Release Products. *Pharm Res*. 2011;28(7):1445–1453. doi: 10.1007/s11095-011-0397-6.
6. Dukhanin A.S. Interoperability issues in combined betamethasone topical formulation: the reference or generics? *Consilium Medicum. Dermatologiya (Pril.) = Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2015;(3):41–45. (In Russ.) Available at: <https://dermatology.con-med.ru/article/227005/>
7. Dukhanin A.S. An algorithm for the rational choice of a drug for the treatment of infections in rhinology. What should be preferred: a brand-name or generic antibiotic? *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2016;24(1):50–56. (In Russ.) doi: 10.17116/rosri-no201624150-56.
8. Reffel J.A., Kowey P.R. Generic antiarrhythmic are not therapeutically equivalent for the treatment of rhyarrhythmia. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1151–1153. doi: 10.1016/S0002-9149(00)00715-3.
9. Drozdetskiy S.I. Original preparations and generics in cardiology from a clinical practice perspective. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2005;14(3):48–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9176491>.
10. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Deev A.D. How can practitioners orient themselves in generics variety? *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2005;(1):67-69. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2005-1-67-69.
11. Revelsky I.A. The method of comparative physiological evaluation of pharmaceutical substances and preparations made on their basis. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2009;(4):48–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12834388>.
12. Sokolov A.V. Rules of drug bioequivalence research. *Klinicheskaya farmakokinetika = Clinical Pharmacokinetics*. 2004;(1):5–13. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetica.ru/articles/item/pravila-issledovaniya-bioekvivalentnosti-lekarstv>.
13. Martsevich S.Y., Sukhanov Y.V., Belolipetskaya V.G., Kutishenko N.P., Koltunov I.Y. Problem in the choice of a drug in cardiology: significance of bioequivalence In proving the identity of an original drug and a generic. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2005;11(3):164–165. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-3-164-165.
14. Belousov Yu.B., Zyryanov S.K. Generics and brands: pro et contra. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2003;(2):95–100. (In Russ.)
15. Maksimkina E. Original preparation or generic: consumer preference analysis. *Remedium*. 2000;(1):74–75. (In Russ.)
16. Grigorieva I.V., Kovalenko V.V., Kafada N.B. Statistical Research of the Medical Preparations Storage Conditions Among Population. *European Researcher*. 2012;20(5-1):577–579. Available at: http://www.erjournal.ru/journals_n/1337190463.pdf.

Информация об авторе:

Духанин Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: das03@rambler.ru

Information about the author:

Aleksandr S. Dukhanin, Dr. of Sci. (Med), professor, professor of the Department of Molecular Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: das03@rambler.ru