

УДК

БЕЗДЕТКО Н.В.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ЦИТИКОЛИН: НОВОЕ ОБ ИЗВЕСТНОМ

Резюме. В статье представлен обзор фармакологических эффектов цитиколина. Сделан акцент на различиях между оригинальным цитиколином (препарат Цераксон) и его генериками. Подчеркнуты преимущества использования оригинальных препаратов, поскольку только в этом случае можно быть полностью уверенным в получении таких результатов терапии, которые были продемонстрированы в клинических исследованиях высокого уровня.

Ключевые слова: цитиколин, биоэквивалентность, оригинальный препарат, генерики.

Повреждение клеточных мембран и нарушение метаболизма фосфолипидов играют важную роль в патогенезе целого ряда патологических состояний головного мозга: черепно-мозговой травмы (ЧМТ), гипоксии, ишемии и отека головного мозга [1, 2].

Цитиколин (цитидин дифосфохолин, ЦДФ-холин) представляет собой сложную органическую молекулу, которая участвует в синтезе фосфолипидов клеточной мембраны, синтезе ацетилхолина, в процессах нейротрансмиттерной передачи. Эндогенная продукция цитиколина ограничивает скорость синтеза фосфатидилхолина — основного мембранного фосфолипида. Экзогенный цитиколин позволяет экономить запасы холина в организме, тормозить распад мембранных фосфолипидов, улучшать передачу нервного импульса [3–6].

Более 40 лет цитиколин применяется в США и странах Европы для лечения мозгового инсульта (ишемического и геморрагического), ЧМТ, когнитивных нарушений. Как показали результаты многочисленных рандомизированных исследований, цитиколин доказал свои нейропротективные и нейрорепаративные свойства. На сегодняшний день цитиколин является одним из очень немногих нейропротекторов, имеющих доказательную базу высокого уровня: при ишемическом инсульте — I уровень доказательности, при черепно-мозговой травме — II уровень доказательности [7–9].

Однако «цитиколин» — это международное непатентованное название действующего вещества целого ряда лекарственных препаратов. Они имеют разные торговые названия, разные лекарственные формы, разных производителей, разную цену. На украинском

фармацевтическом рынке сегодня представлено более 20 различных препаратов цитиколина. При таком разнообразии и у врача, и у пациента возникает естественный вопрос: чем отличаются эти препараты? Есть ли между ними отличия в эффективности и безопасности или разница только в цене?

Безусловно, определенные различия есть. Прежде всего это различия между оригинальным препаратом цитиколина (Цераксон®) и его копиями — генериками.

Согласно определениям, утвержденным МЗ Украины, оригинальный (инновационный) лекарственный препарат — это препарат, впервые в мире зарегистрированный на основе полной документации, касающейся его эффективности, безопасности и качества (полное регистрационное досье) [10].

Генерический лекарственный препарат (генерик) — это лекарственный препарат, который имеет тот же количественный и качественный состав действующих веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и чья взаимозаменяемость с референтным препаратом доказана соответствующими исследованиями. Различные соли, простые и сложные эфиры, изомеры, смеси изомеров, комплексы или производные действующего вещества считаются одним и тем же действующим веществом при условии,

Адрес для переписки с автором:

Бездетко Н.В.
61002, г. Харьков, ул. Пушкинская, 53
Национальный фармацевтический университет

© Бездетко Н.В., 2015

© «Международный неврологический журнал», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

что они существенно не отличаются с точки зрения безопасности и эффективности [10].

Наличие полного комплекса доклинических (*in vitro* и *in vivo* на лабораторных животных) и клинических (на здоровых добровольцах и различных контингентах пациентов) исследований — основное отличие оригинального цитиколина (Цераксон®) от его генерических версий. Так, тонкости механизма действия цитиколина (стимулирование биосинтеза структурных фосфолипидов в мембране нейронов, подавление активности фосфолипаз, стабилизирующее действие на мембрану, влияние на плотность дофаминовых и ацетилхолиновых рецепторов [11, 12]), фармакокинетические показатели (скорость и полнота всасывания из ЖКТ, степень проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), время нахождения в организме), оптимальные дозы и режимы введения, взаимодействие с другими лекарственными препаратами при комплексной лекарственной терапии и целый ряд других, важных с практической точки зрения моментов изучены именно на оригинальном препарате (Цераксон®) и детально описаны в его полном регистрационном досье [1]. Всестороннее изучение оригинального цитиколина продолжается и сейчас, спустя почти 48 лет после регистрации на мировом фармацевтическом рынке. Так, запланированы и проводятся в настоящее время рандомизированные клинические исследования по изучению эффективности применения цитиколина у лиц с метамфетаминовой (2010–2014) и алкогольной зависимостью (2014–2016), сочетанного применения цитиколина и омега-3 жирных кислот у пожилых лиц с черепно-мозговой травмой (2014–2016), при когнитивных нарушениях в первом эпизоде шизофрении (2012–2014), крупномасштабное (до 20 000 пациентов) сравнительное исследование эффективности различных нейропротекторов при остром ишемическом инсульте (2012–2015) [13].

Действующее законодательство (как украинское, так и международное) не требует проведения доклинических и клинических пред- и пострегистрационных исследований для генерических лекарственных препаратов (ЛП). Это позволяет существенно снизить затраты на создание препаратов-генериков. Для регистрации на фармацевтическом рынке генерики должны подтвердить фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату [10].

Остановимся немного подробнее на практически важных моментах, которые могут влиять на эффективность и безопасность воспроизведенных лекарств.

Фармацевтическая эквивалентность предполагает, что оригинальный и генерический препараты содержат одно и то же действующее вещество (ДВ) в одинаковом количестве. При этом в соответствии с действующими нормативами допустимой является разница

в содержании ДВ между различными ЛП в пределах 10 % (+ 5 %) [14]. Не требуется, а соответственно, не определяется эквивалентность изомерного состава ДВ в оригинальных препаратах и генериках, хотя явление изомерии — внутримолекулярное изменение структуры химического вещества при сохранении постоянства его состава — имеет большое значение для фармакологической активности. Хорошо известно, что молекулы лекарственных веществ взаимодействуют с четко определенными, специфическими именно для этого лекарственного вещества биомолекулами организма человека. При этом для взаимодействия необходимо полное структурное соответствие («подходят как ключ к замку»). **Изомеры одного и того же ДВ за счет различной пространственной структуры обладают неодинаковым сродством к соответствующим молекулам организма человека («ключ не соответствует замку») и, как следствие, оказывают неодинаковое терапевтическое воздействие, обладают различной эффективностью и безопасностью. Вклад явления оптической изомерии в терапевтическую неэквивалентность генериков очень значителен [15–17].**

Молекула цитиколина способна образовывать более 4 стереоизомеров с различной биологической активностью [30].

Разные производители в зависимости от способа синтеза получают ДВ в виде смеси с различным соотношением изомеров, что, вполне вероятно, может влиять на фармакологическую активность лекарственных препаратов, произведенных на их основе. Отличия в способе синтеза ДВ могут также приводить к получению продукта, обладающего более высоким, чем в оригинальном препарате, содержанием продуктов деградации и технологических примесей [18].

Генерическим препаратам разрешается отличаться от оригинальных составом вспомогательных компонентов (ВК), хотя эти вещества могут оказать существенное влияние на фармакологическую активность готового лекарственного средства, особенно таблеток, в которых они составляют 50–80 % массы. От ВК зависят необходимая твердость и прочность, растворимость, время высвобождения, стабильность ДВ при хранении. Многие вспомогательные вещества производят химическим путем, поэтому, как и любые другие синтезируемые вещества, они могут содержать примеси, образовавшиеся в процессе производства, транспортировки, хранения, а также перешедшие в готовый продукт из сырья и материалов. Уровень таких примесей может существенно различаться. **Таким образом, изменения в составе ВК могут повлиять на биодоступность ДВ, на частоту нежелательных побочных реакций, развитие аллергии.**

Генерики цитиколина, представленные сегодня на украинском фармацевтическом рынке, по составу ВК не являются абсолютно тождественными оригиналу.

Так, в таблетках оригинального цитиколина содержится шесть ВК, в одном из генериков — восемь, в другом — девять, при этом только два компонента являются общими с оригинальным препаратом. Известно, что, при соответствии свойств лекарственного препарата требованиям Государственной фармакопеи (растворимость, стабильность при хранении, скорость высвобождения действующего вещества), чем меньше общая масса таблетки и количество входящих в ее состав вспомогательных веществ, тем более оптимальным следует считать состав такой лекарственной формы [19].

В состав оригинального раствора цитиколина для перорального применения в качестве консерванта входят пропиловый эфир параоксибензойной кислоты (пищевая добавка с кодом E-216) и метиловый эфир парагидроксибензойной кислоты (E-218), не оказывающие вредного воздействия на здоровье человека и разрешенные к применению в Украине, ЕС и США. Вместо них в состав ВК одного из генериков входят натриевая соль параоксибензойной кислоты пропилового эфира (E-217) и натриевая соль метилового эфира гидроксибензойной кислоты (E-219) [20]. Таким образом, оригинальный цитиколин и его генерики не идентичны по составу ВК.

Генерическим препаратам также разрешается отличаться от оригинальных технологией производства [10]. Соответствие технологии производства генериков международным стандартам качества подтверждается сертификатом GMP (Good Manufacturing Practice — надлежащая производственная практика). Обычный контроль качества ЛП проводится путем выборочного исследования образцов продукции. В отличие от этого стандарт GMP характеризуется целостным подходом и оценивает как производство, так и лабораторную проверку продукции [21, 22]. Украина в настоящее время опережает другие постсоветские страны в вопросах внедрения стандартов GMP. С 2013 г. наличие сертификата GMP стало обязательным для каждого ЛП, ввозимого в Украину, что стало причиной ухода с рынка некоторых препаратов, а также компаний. К настоящему моменту уже многие украинские производители ЛП сертифицированы по GMP, но при этом ряд принципиальных проблем в данной сфере все еще остается [23].

Биологическая эквивалентность предусматривает, что фармацевтически эквивалентные ЛП имеют сравнимую биодоступность — скорость и степень накопления ДВ в месте предполагаемого действия, что определяется по степени всасывания ДВ. Для оценки этого показателя необходимо с высокой степенью точности определять концентрацию ДВ в цельной крови, сыворотке и плазме.

В случае цитиколина классическое исследование биоэквивалентности провести практически невозможно, поскольку он является природным соедине-

нием, содержащимся в организме человека. Крайне сложно дифференцировать экзогенный и эндогенный цитиколин и определить их количество. Фармакодинамика оригинального препарата (Цераксон®) и его компонентов (цитидин и холин) в плазме, тканях, головном мозге была изучена на животных с помощью меченого C14 цитиколина [24]. Также было определено влияние приема цитиколина на плазменные уровни цитидина и холина у здоровых добровольцев, получавших препарат перорально или внутривенно [25]. Было доказано, что после перорального введения 2 г цитиколина с интервалом в 2 часа плазменные уровни холина достигают пика, составляющего приблизительно 30 % от исходного значения через 4 часа после введения начальной дозы цитиколина, тогда как плазменные уровни цитидина продолжают возрастать до 6 часов и превышают исходный уровень в 5 раз. После инфузии 3 г цитиколина в 500 мл физиологического раствора в течение 30 минут концентрации цитидина и холина в плазме достигали пика и оставались достоверно повышенными до 6 часов от начала инфузии. Эти исследования позволили утверждать, что цитиколин, назначаемый как перорально, так и внутривенно, превращается в два основных циркулирующих метаболита — цитидин и холин. Также было установлено, что биодоступность при пероральном и парентеральном пути введения практически одинакова.

Для генериков цитиколина подобные исследования не проводились ввиду их большой сложности и дороговизны. Следовательно, отсутствуют данные, которые могли бы фактически подтвердить биоэквивалентность оригинального препарата цитиколина и его воспроизведенных копий. Совсем недавно индийскими учеными предложен новый достаточно простой и не очень дорогой метод определения холина как метаболита цитиколина для исследований биоэквивалентности, но пока широкого применения на практике этот метод не получил [26, 27].

Терапевтическая эквивалентность — равная клиническая эффективность и безопасность лекарственных препаратов, содержащих одно и то же ДВ — устанавливается при проведении прямых сравнительных клинических исследований. В США и ЕС по результатам таких исследований генерикам, показавшим терапевтическую эквивалентность с оригиналом, присваивается код «А». Генерики, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными оригинальным препаратам, имеют код «В» [28].

Генерики с кодом «А» признаются взаимозаменяемыми препаратами. Информацию о терапевтической эквивалентности вносят в специальный справочник — Orange book. В Украине подобный справочник пока отсутствует, что делает адекватный выбор препаратов для взаимозамены достаточно

проблематичним. В доступній літературі на сьогоднішній день існують дані про порівняльну дослідження препарату Цераксон® тільки з одним з його генериків [29].

В найближчі роки ринок генерических препаратів буде розвиватися, оскільки більш доступні генерики дають можливість отримувати ефективні лікарственні препарати широким прошарком населення з обмеженими економічними можливостями. **Задача лікаря — в кожному конкретному випадку вибрати для пацієнта оптимальну схему терапії (з клінічних і економічних позицій), приймаючи увагу той факт, що використання оригінальних препаратів дозволить бути впевненим в таких результатах терапії, які були отримані в клінічних дослідженнях високого рівня.**

Список літератури

1. Путиліна М.В. Хронічна ішемія мозку // *Лікувальні лікарі*. — 2005. — № 6. — С. 31-36.
2. Хронічна ішемія мозку (етіологія, патогенез, лікування). Профілактика інсульту і судинної деменції / Чуканова Е.І., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. // *РМЖ «Неврологія»*. — 2012. — № 10. — С. 517-521.
3. Secades J.J. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update // *Rev. Neurol.* — 2011. — Vol. 52, Suppl. 2. — S1-S62.
4. Ключников С.А. Нейропротективні і нейрорепаративні ефекти Цераксона (цитиколина): огляд експериментальних і клінічних досліджень // *Нервові захворювання*. — 2012. — № 3. — С. 14-18.
5. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair // *Rev. Neurol. Dis.* — 2008. — Vol. 5 (4). — P. 167-177.
6. Improved Attentional Performance Following Citicoline Administration in Healthy Adult Women / E. McGlade, A. Locatelli, J. Hardy et al. // *Food and Nutrition Sciences*. — 2012. — № 3. — P. 769-773.
7. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment / J. Alvarez-Sabin, G. Ortega, C. Jacas et al. // *Cerebrovasc Dis.* — 2013. — Vol. 35, № 2. — P. 146-154.
8. Оцінка медичної технології застосування лікарствених препаратів з ноотропним і психостимулюючим дією: кортексин, пірацетам, цитиколин, церебролизин / П.А. Вороб'єв, Л.Ю. Безмельницяна, Л.С. Краснова // *Клінічна геронтологія*. — 2013. — Т. 19, № 11/12. — С. 14-25.
9. Сорокіна І.Б. Можливості лікування деяких віддалених наслідків черепно-мозгової травми // *Медичний радник*. — 2011. — № 3-4. — С. 12-15.
10. Наказ МОЗ України № 3 від 04.01.2013 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 щодо Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію)».
11. Changes in Brain Striatum Dopamine and Acetylcholine Receptors Induced by Chronic CDP-Choline Treatment of Aging Mice / R. Giménez, J. Raïch, J. Aguilar // *British Journal of Pharmacology*. — 1991. — Vol. 104, № 3. — P. 575-578.
12. Citicoline enhances neuroregenerative processes after experimental stroke in rats / K. Diederich, K. Frauenknecht, K. Minnerup et al. // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43. — P. 1931-1940.
13. Citicoline Clinical Trials // <http://www.clinicaltrialssearch.org/citicoline-clinical-trials.html>
14. Державна Фармакологія України. — Харків: ДП НЕФЦ, 2001. — 527 с.
15. Сниження «ізомерического балласта» і безпека лікарств / Д.В. Байдак, Н.В. Терешук, Д.Н. Цветков і др. // *Біомедицина*. — 2006. — № 2. — С. 126-128.
16. Stereoselective pharmacokinetics of cetirizine in the guinea pig: role of protein binding / A. Gupta, M. Hammarlund-Udenaes, P. Chatelain et al. // *Biopharm Drug Dispos.* — 2006. — Vol. 27 (6). — P. 291-297.
17. Stereoselective pharmacokinetic analysis of valnoctamide in healthy subjects and in patients with epilepsy / S. Barel, B. Yagen, V. Schurig et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 61. — P. 442-449.
18. Videau J.Y., Fundafunda B. Generic drugs: the hidden issues of quality and cost *WHO Drug Information*. — 2000. — Vol. 14, № 2. — P. 77-81.
19. Промислова технологія лікарств / В.І. Чушов, Е.В. Гладух, О.А. Ляпунова і др. — Харків: НФаУ, 2010. — 716 с.
20. Наказ МОЗ України № 339 від 19.06.2007 р. Перелік назв допоміжних речовин, що входять до складу лікарських засобів.
21. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0.:2011. Лікарські засоби. Надійшла виробничої практики. — К.: МОЗ України, 2011. — 261 с.
22. WHO. Standards of GMP [Електронний ресурс]. — Режим доступу до сайту http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/ — Назва з екрана.
23. Курсанов Д. Вплив девальвації гривні на ціни на лікарственні засоби // *Аптека*. — 2014. — № 14. — С. 18.
24. Bioavailability of methyl-14C CDP-choline by oral route / J. Agut, E. Font, A. Sacristan et al. // *Arzneimittelforschung*. — 1983. — Vol. 33. — P. 1045-1047.
25. Metabolism of cytidine (5')-diphosphocholine (CDP-choline) following oral and intravenous administration to the human and the rat / L. Gonzalez-Coviella, J. Agut, R. Von Borstel et al. // *Neurochem. Int.* — 1987. — Vol. 11. — P. 293-297.
26. Determination of Uridine in Human Plasma by HPLC and its Application in Citicoline Sodium Pharmacokinetics and Bioequivalence Studies / K. Chen, X. Liu, C. Wei et al. // *Bioequiv. Availab.* — 2011. — Vol. 3 (4). — 1072-1076.
27. A rapid LC-ESI-MS/MS method for the quantitation of choline, an active metabolite of citicoline: Application to in vivo pharmacokinetic and bioequivalence study in Indian healthy male volunteers / A. Sarkara, D. Ghosha, D. Haldara et al. // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2012. — Vol. 71. — 144-147.
28. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Електронний ресурс]. — Режим доступу до сайту <http://www.accessdata.fda.gov> — Назва з екрана.
29. Порівняльна ефективність цитиколинів для перорального застосування в лікуванні гострого ішемічного інсульту / В.В. Ніконов, І.С. Зозуля, Т.В. Мироненко і др. // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2012. — № 5.
30. Open chemistry database <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/36605#section=Top>

Получено 16.06.15
CERA-PUB-062015-32 ■

Бездітко Н.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЦИТИКОЛІН: НОВЕ ПРО ВІДОМЕ

Резюме. У статті наведено огляд фармакологічних ефектів цитиколіну. Зроблено акцент на відмінностях між оригінальним цитиколіном (препарат Цераксон) і його генериками. Підкреслені переваги використання оригінальних препаратів, оскільки тільки в цьому випадку можна бути повністю впевненим в отриманні таких результатів терапії, які були продемонстровані в клінічних дослідженнях високого рівня.

Ключові слова: цитиколін, біоеквівалентність, оригінальний препарат, генерики.

Bezdetko N.V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

CITICOLINE: NEW ABOUT KNOWN

Summary. The article provides an overview of the pharmacological effects of citicoline. The differences between the original citicoline (Ceraxon) and its generics are underlined. The advantages of using original products were emphasized, because only in this case, you can be completely confident in obtaining such results of therapy that has been demonstrated in high-level clinical trials.

Key words: citicoline, bioequivalence, original drug, generic.