

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ АМЛОДИПИНА (ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО) У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.В., Алимова Е.В., Семенова Ю.Э.

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ и СР России, Москва

Резюме

Цель исследования — оценить в двойном слепом, перекрестном рандомизированном исследовании терапевтическую эквивалентность двух препаратов амлодипина (Кардиопина® и Норваска®) у больных артериальной гипертонией (АГ). Обследовали 30 больных мягкой и умеренной АГ (средний возраст — $61,2 \pm 1,7$ лет). Все пациенты прошли курсы лечения Кардиопином® и Норваском® — каждый длительностью по 6 недель, последовательность назначения курсов определялась рандомизацией. Первоначальная доза амлодипина составляла 5 мг/сут, при недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 нед доза увеличивалась до 10 мг/сут. Эффект терапии оценивали по динамике артериального давления (АД) в покое. Группы пациентов, начавшие лечение с Норваска® и Кардиопина®, не отличались по основным клиническим характеристикам. На фоне лечения Кардиопином® систолическое АД (САД) снизилось с $155,7 \pm 2,1$ мм рт. ст. до $138,8 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), диастолическое АД (ДАД) снизилось с $95,4 \pm 1,2$ мм рт. ст. до $87,1 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), частота сердечных сокращений (ЧСС) немного увеличилась: с $74,1 \pm 1,7$ ударов в мин. до $77,8 \pm 2,2$ (нд). На фоне лечения Норваском® САД снизилось с $156,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. до $135,3 \pm 2,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАД — с $95,2 \pm 1,5$ мм рт. ст. до $84,6 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), ЧСС увеличилась с $74,0 \pm 1,6$ ударов в мин. до $79,1 \pm 7,7$ ($p < 0,05$). Препарат Кардиопин® по своим основным клиническим показателям вполне соответствует эталонному препарату амлодипина — Норваску®, т.е. является терапевтически эквивалентным.

Ключевые слова: артериальная гипертония, амлодипин.

Антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда давно и успешно используются для лечения артериальной гипертонии (АГ). В настоящее время АК, наряду с другими основными классами антигипертензивных препаратов, относятся к препаратам, которые в равной степени пригодны как для начальной, так и для поддерживающей терапии АГ. В ряде клинических ситуаций АК обладают определенными преимуществами перед другими группами препаратов, т.е. этим препаратам следует отдавать предпочтение у пожилых больных, у больных с изолированной систолической гипертензией, у больных с сопутствующей стенокардией, а также при заболеваниях периферических артерий и атеросклеротических изменениях в сонных артериях [1]. Появление АК второго поколения сделало лечение ими не только более удобным (их назначают 1 или 2 раза в день), но и более безопасным. Необходимо отметить и то, что благоприятное влияние на прогноз АГ справедливо только для АК пролонгированного действия, и в этом отношении они не отличаются от других антигипертензивных препаратов [2,3,4]. Наиболее изученным препаратом этой группы является амлодипин, именно с этим препаратом был проведен целый ряд крупных клинических исследований, убедительно показавших высокую эффективность и безопасность его использования. Неудивительно, что именно амлодипин стал одним из широко назначаемых и используемых сердечно-сосудистых

препаратов в США. В России данный препарат также пользуется популярностью, однако высокая стоимость оригинального препарата (Норваска®) заметно ограничивает его применение в клинической практике.

В последнее время на фармацевтическом рынке в России появилось сразу несколько препаратов-дженериков Норваска®, производимых как отечественными, так и зарубежными фармацевтическими компаниями. По-видимому, все они прошли необходимые предрегистрационные процедуры и, в частности, испытания на биоэквивалентность. Однако данные этих испытаний не публикуются и недоступны практическим врачам. Хорошо известно, что даже идеальные данные по биоэквивалентности не могут гарантировать, что препарат-дженерик (или воспроизведенный препарат) будет полностью соответствовать оригинальному препарату по оказанному им терапевтическому эффекту. Четкий ответ о терапевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов могут дать только прямые сравнительные клинические исследования. По разным причинам фармацевтические компании довольно редко решаются на проведение исследований такого рода.

Относительно недавно в России был зарегистрирован еще один дженерик Норваска®— Кардилопин®. Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату [5]. Безусловно, представляет практический интерес проведение клинического исследования по сравнению терапевтической эффективности Кардилопина® с оригинальным препаратом. Цель исследования заключалась в изучении терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина: препарата Кардилопин® (амлодипин производства компании EGIS, Венгрия) и препарата Норваск® (амлодипин производства компании Pfizer, США) у больных с АГ.

Материал и методы

Для исследования были отобраны 30 пациентов с мягкой и умеренной АГ ($140 < \text{САД} < 180$ мм рт. ст. и/или $90 < \text{ДАД} < 110$ мм рт. ст.). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В исследование были включены 8 мужчин (26,7%) и 22 женщины (73,3%) в возрасте от 41 до 77 лет, средний возраст составил $61,2 \pm 1,7$ лет. Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 40 лет и составила, в среднем, около $13,2 \pm 2,9$ года. До включения в исследование 22 человека (73,3%) получали различную антигипертензивную терапию как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии, при этом у всех пациентов на момент отбора АД было выше «целевого» уровня, и, следовательно, эффект проводимой ранее терапии был расценен как неадекватный; остальные пациенты регулярного лечения не получали. У пяти пациентов регистрировалась ишемическая болезнь сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, антиангинальную терапию не принимали, четверо из них эпизодически принимали сублингвально нитроглицерин для купирования приступов стенокардии. У троих пациентов ранее был выявлен сахарный диабет II типа, по поводу которого они принимали сахароснижающие препараты, состояние их было расценено как компенсированное.

Исследование проводилось двойным слепым, рандомизированным перекрестным методом. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГУ ГНИЦ ПМ и каждый участник давал письменное согласие на участие в исследовании.

В соответствии с протоколом исследования, каждый пациент должен пройти два курса терапии амлодипином: препаратом Кардилопин® и препаратом Норваск®. Последовательность назначения курсов определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью около 14 дней, в течение которого пациенты не принимали никаких антигипертензивных препаратов. Лечение каждым препаратом продолжалось в течение шести недель. Препараты назначались 1 раз в день (утром), начальная доза амлодипина составляла 5 мг/сут. Контроль артериального давления (АД) (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) и ЧСС проводили в конце каждого контрольного периода, а также через две и шесть недель терапии. При недостаточном гипотензивном эффекте через две недели терапии (АД выше 140/90 мм рт. ст.) дозу амлодипина увеличивали до 10 мг/сут. После завершения курса лечения с первым препаратом и проведения контрольного периода проводился второй аналогичный курс терапии, но уже с другим изучаемым препаратом (если первым был Кардилопин®, то назначался Норваск® и наоборот). Учет и регистрация нежелательных побочных эффектов и явлений осуществлялась во время каждого визита.

Оценка антигипертензивного эффекта препаратов проводилась по результатам измерения АД: изменение от базового уровня по окончании 6-недельного курса терапии. Препарат считается эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже 140/90 мм рт. ст. или отмечалось снижение ДАД на 10 мм рт. ст. и более и/или САД на 20 мм рт. ст. и более.

Данные обрабатывали с помощью системы статистического анализа и доставки информации – SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т. д.).

Результаты

Полностью курс лечения Кардилопином® завершили 29 человек, один пациент отказался от участия в исследовании, уже начав курс терапии препаратом. Курс лечения Норваском® завершили 28 человек: один пациент выбыл до начала приема препарата по причине отказа от участия в исследовании, второй – из-за развития побочных явлений.

Необходимо отметить, что пациенты, начавшие лечение с Кардилопина®, по основным клиническим характеристикам не отличались от пациентов, лечение которых было начато с Норваска®. Представленные в табл. 1 данные демонстрируют отсутствие достоверных отличий между обеими группами, что свидетельствует об однородности отбираемых пациентов и правильном проведении рандомизации.

Таблица 1 Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации ($M \pm m$)

	Кардилопин (n =15)	Норваск (n=15)	P
Пол (м/ж)	5/10	3/12	
Возраст (годы)	62,5±2,6	59,2± 2,2	0,5
Давность АГ (годы)	13,7±2,8	12,7± 3,0	0,8
ИМТ (кг/м ²)	27,6±1,4	29,2± 0,9	0,3

САД (мм рт.ст.)	157,7±3,2	150,7± 3,7	0,2
ДАД (мм рт.ст.)	95,2±2,0	93,3± 2,0	0,5
ЧСС (в мин)	74,3±2,2	71,0± 2,0	0,4

Через 2 недели лечения Кардилопином® отмечалось достоверное снижение САД, а через 6 недель лечения регистрировалось достоверное снижение как САД, так и ДАД по отношению к исходным данным. На фоне терапии Норваском® достоверное снижение показателей САД и ДАД отмечалось уже через 2 недели терапии. Основные данные о динамике АД и ЧСС на фоне лечения обоими препаратами представлены в табл. 2. Как видно из таблицы, Норваск® оказывал несколько более выраженный, по сравнению с Кардилопином®, эффект на снижение САД и ДАД, однако различия между препаратами не носили статистически значимого характера. На фоне приема обоих препаратов регистрировалось небольшое увеличение ЧСС, причем при приеме Норваска® это увеличение было статистически значимым ($p < 0,05$).

Таблица 2 Показатели АД и ЧСС на фоне терапии Кардилопином® и Норваском® ($M \pm m$)

		Кардилопин	Норваск
Исходно	САД	155,7 ± 2,1	156,3 ± 2,1
	ДАД	95,4 ± 1,2	95,2 ± 1,5
	ЧСС	74,1 ± 1,7	74,0 ± 1,6
2 недели	САД	146,8 ± 2,7***	145,6 ± 2,6***
	ДАД	93,0 ± 1,7	91,0 ± 1,7***
	ЧСС	75,8 ± 2,3	77,5 ± 2,3
6 недель	САД	138,8 ± 1,5***	135,3 ± 2,0***
	ДАД	87,1 ± 1,5***	84,6 ± 1,0***
	ЧСС	77,8 ± 2,2	79,1±1,7*

Примечания: САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, ЧСС - частота сердечных сокращений, *** - $p < 0,001$, * - $p < 0,05$

На рис. 1 показано, как изменялись показатели САД, ДАД и ЧСС в целом по группе через две и шесть недель лечения каждым из препаратов по отношению к исходным данным.

У пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, Кардилопин® в дозе 5 мг/сут был эффективен у 24% больных, 76% пациентов принимали Кардилопин® в дозе 10 мг/сут. Норваск® в дозе 5 мг/сут был эффективен у 25% пациентов, в соответствии с протоколом увеличение дозы до 10 мг/сут потребовалось у 75% пациентов. Таким образом, для достижения желаемого эффекта при лечении обоими препаратами в большинстве случаев требовалась коррекция терапии и увеличение суточной дозы амлодипина до 10 мг/сут. Средняя доза амлодипина в данном исследовании оказалась практически одинаковой и составила 8,79 мг/сут ± 0,4 мг для Кардилопина® и 8,75±0,42 мг/сут для Норваска®.

В конце исследования достижение «целевого» уровня АД (АД < 140/90 мм рт.ст.) было зарегистрировано у 15 (58,6%) пациентов, получавших Кардилопин® и у 17 (60,7%) пациентов, получавших Норваск®, различия между препаратами были недостоверными

($p=0,49$). На рис. 2 представлены данные о количестве больных, у которых целевые значения АД были достигнуты на фоне приема 5 мг и 10 мг амлодипина.

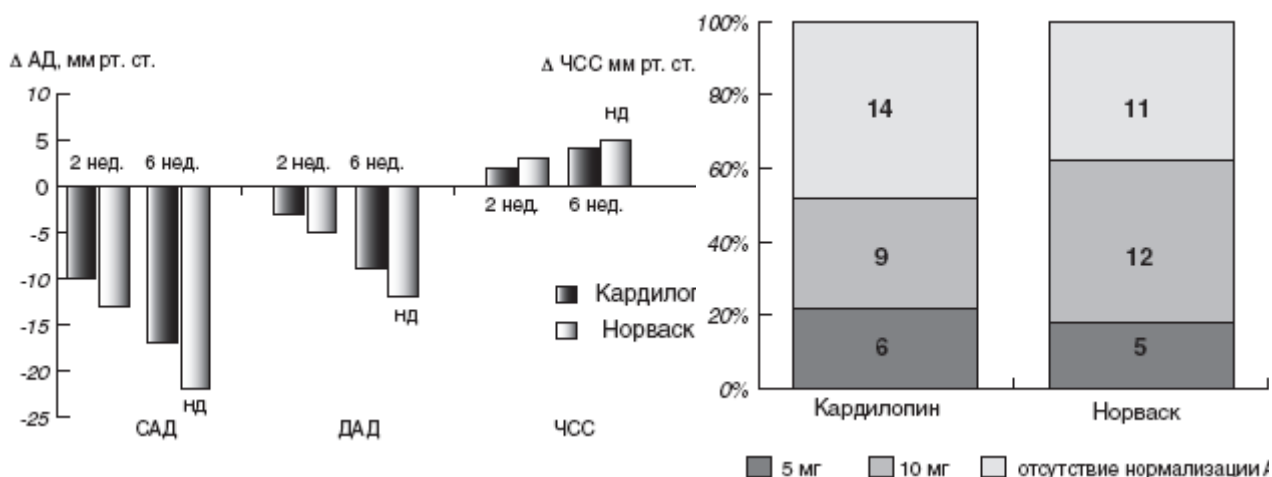


Рис. 1. Изменение САД, ДАД и ЧСС на фоне терапии.

Условные обозначения: нд – достоверных отличий между препаратами нет

Рис. 2. Количество больных с нормализацией АД при приеме 5 и 10 мг препарата и с отсутствием нормализации АД

При оценке эффекта препаратов по их влиянию на снижение САД на 20 мм рт. ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст. оказалось, что Кардилопин® поданным критериям был эффективен у 16 (55,2%) пациентов, а Норваск® — у 20 (71,4%) пациентов. Различия между препаратами при данном анализе также носили недостоверный характер ($p=0,14$).

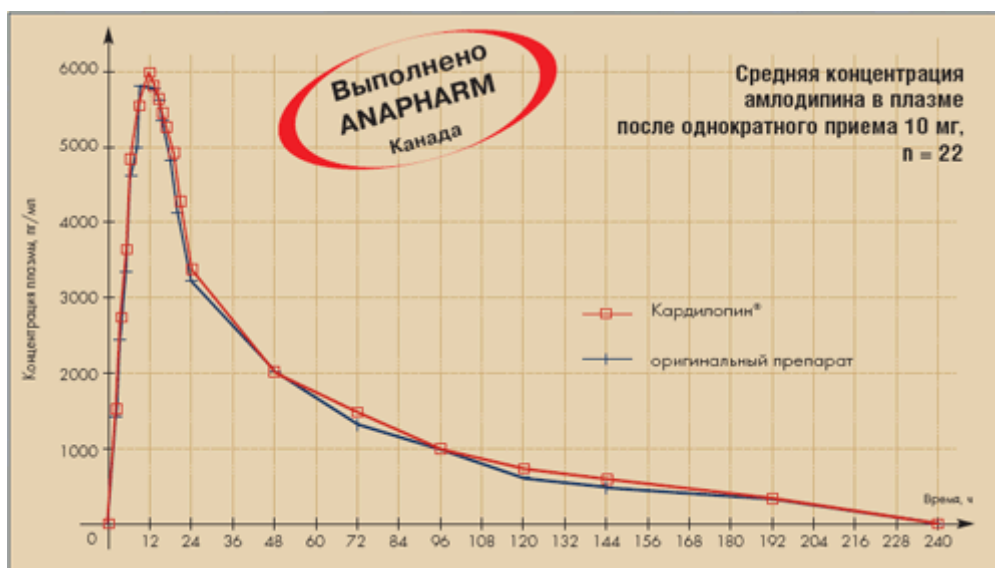
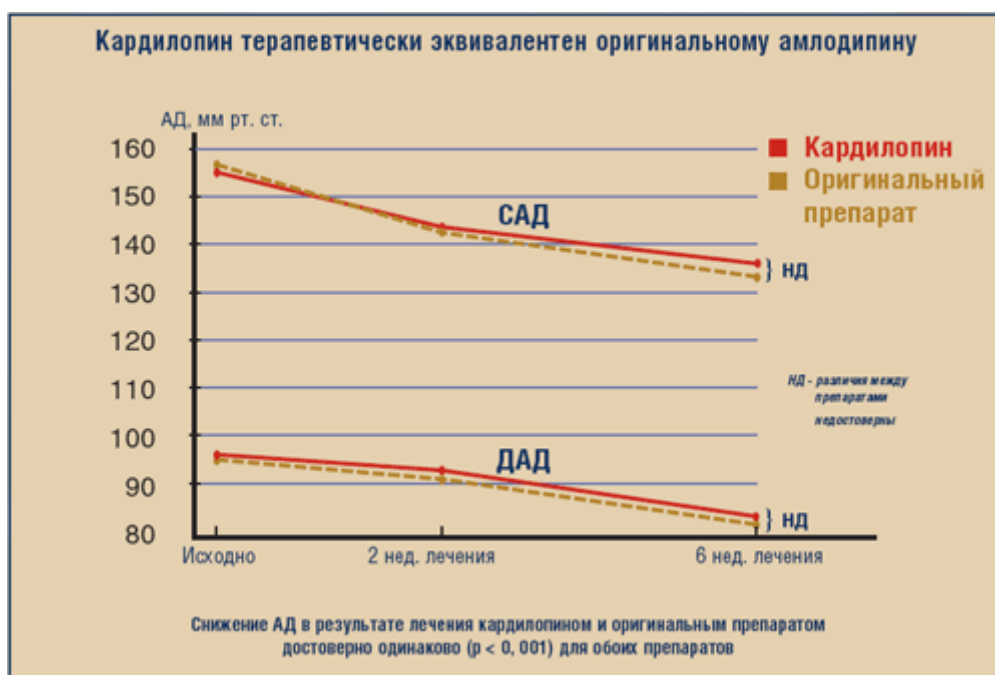
Во время исследования у 8-ми пациентов были зарегистрированы неблагоприятные побочные явления, при этом у 2-х пациентов одинаковые побочные явления регистрировались на фоне приема обоих препаратов. Всего было отмечено 15 побочных явлений, из них 7 — на терапии Кардилопином® и 8 — на терапии Норваском®. Зарегистрированные во время исследования побочные реакции перечислены в табл. 3.

Таблица 3. Частота побочных эффектов

Побочный эффект	Кардилопин	Норваск
Гиперемия лица	1	-
Претибиальные отеки	3	3
Головная боль	1	1
Седцебиение	1	1
Аллергический ринит	1	1
Головокружение	-	1
Кардиалгия	-	1
Всего	7	8

Отмечавшиеся у одной пациентки на фоне приема Норваска® в дозе 5 мг/сут претибиальные отеки и сердцебиение и послужившие причиной прекращения лечения этим препаратом, при приеме Кардилопина® в той же дозе не регистрировались. Во всех

остальных случаях побочные явления не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии.



Обсуждение результатов

Как уже упоминалось ранее, в настоящее время зарегистрировано около десятка дженериков Норваска®, при этом далеко не для каждого зарегистрированного препарата имеются четкие данные о сопоставимости его клинического эффекта и эффекта оригинального препарата.

Проведенное исследование является редким примером прямого клинического сравнения оригинального препарата и препарата-дженерика. Исследование проведено на должном методическом уровне: двойным слепым, рандомизированным, перекрестным методом. Кроме того, анализ результатов исследования показал, что наши данные в отношении эталонного препарата Норваска® полностью соответствуют многочисленным литературным данным об эффективности амлодипина у больных с АГ. По данным разных исследователей, на фоне терапии амлодипином САД снижается на 17,9-22,2 мм рт. ст., а

ДАД – на 9,9-15,1 мм рт. ст. [6,7,8]. Результаты исследования также согласуются с современными представлениями об эффективности монотерапии амлодипином: по данным разных авторов она эффективна у 65-75% пациентов [6,8,9]. Это позволяет сделать вывод об объективности и надежности данных, полученных в отношении препарата сравнения.

Полученные данные свидетельствуют о почти полной сопоставимости антигипертензивного эффекта двух препаратов амлодипина: Кардилопина® и Норваска® у больных мягкой и умеренной АГ. При проведении статистического анализа с использованием стандартных методов описательной статистики оказалось, что по основным фармакодинамическим показателям — по снижению САД и ДАД, изменению ЧСС — между препаратами достоверных отличий выявлено не было. Не было выявлено также значимых отличий в отношении переносимости обоих препаратов и регистрации побочных явлений. Таким образом, можно считать, что препарат Кардилопин® по своим основным клиническим показателям вполне соответствует эталонному препарату амлодипина – Норваску®, т.е. является терапевтически эквивалентным.

Делая выбор между различными дженериками (а именно они, исходя из реальной социально-экономической ситуации, будут доминировать на рынке лекарственных препаратов в нашей стране), безусловное предпочтение надо отдавать тем из них, которые реально доказали свою терапевтическую взаимозаменяемость с оригинальным препаратом. Можно утверждать, что из доступных на сегодняшний день дженериков амлодипина Кардилопин® является единственным полноценно изученным (для других дженериков амлодипина прямых сравнений терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом не проводилось).

Литература

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE-inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet 200; 355: 1955-1964.
3. Opie L., Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 315-322.
4. Staesssen J., Ji-Guang Wang, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials // Am. J. Hypertens. 2002; 15: 85S-93S.
5. Anapharm Statistical Report № 99056.
6. Emeriau J-P, Knauf H, Pujadas JO et al. A comparison of inda-pamide SR 1.5 mg with both amiodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study // J. Hypertens. 2001; 19: 343-350.
7. Lacourciere Y, Poirier L, Provencher P. Comparison of amiodipine and captopril m hypertension based on 24-hour ambulatory monitoring //J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993; 22(suppl): 20-23.
8. Ibrahim MM, el-Boghdadly B, Zaghloul SS. Hemodynamic and 24-h blood pressure profile of amiodipine monotherapy // J. Hum. Hypertens. 1996; 10(7): 489-494.
9. Frick MN, McGibney D, Tyler HM, et al. A dose-response study of amiodipine in mild to moderate hypertension // J. Intern. Med. 1989;225:101-105.