

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ДВУХ ПРЕПАРАТОВ ЭНАЛАПРИЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Кутишенко Н.П.***, Марцевич С.Ю.*, Шальнова С.А.*, Деев А.Д.**, Якусевич В.В.**

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины МЗ РФ*, Москва. Государственная медицинская академия**, Ярославль

Резюме

В работе изучена клиническая эквивалентность двух препаратов эналаприла (Ренитека® и Энама®) у больных артериальной гипертонией (АГ) в открытом, перекрестном рандомизированном исследовании. Обследовали 46 больных мягкой и умеренной АГ (средний возраст — $57,0 \pm 12,5$ лет). Все пациенты прошли курсы лечения Ренитеком® и Энамом® длительностью по 4 недели. Первоначальная доза эналаприла составляла 10 мг/сут, при недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 нед доза увеличивалась до 20 мг/сут. Эффект терапии оценивали по динамике АД в покое. Через четыре недели терапии Энам® и Ренитек® приводили к достоверному снижению показателей как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД). В конце курса лечения Энамом® САД снизилось на 16,8 мм рт.ст., а ДАД — на 8,2 мм рт.ст. (в обоих случаях $p < 0,001$). Под действием Ренитека® САД уменьшилось на 19,1 мм рт.ст., а ДАД — на 9,6 мм рт.ст. (в обоих случаях $p < 0,001$). Отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Ренитека®, однако различия между препаратами не были статистически значимыми. На фоне приема обоих препаратов отмечалось незначительное недостоверное увеличение ЧСС. Анализ "доза-эффект" показал, что для достижения одинакового уровня снижения САД доза Энама® должна быть несколько выше, при этом стоимость аналогичного снижения АД при лечении Энамом® существенно меньше, чем при лечении Ренитеком®.

Препараты эналаприла Энам® и Ренитек® клинически вполне эквивалентны друг другу, при этом стоимость ежедневной терапии АГ при лечении Энамом® оказывается значительно дешевле.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эналаприл.

Эналаприл — наиболее часто используемый ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1, 2]. Большая популярность этого препарата способствует тому, что он в настоящее время выпускается многочисленными фирмами в виде так называемых препаратов-дженериков. Таких препаратов в России на сегодняшний день зарегистрировано около 20 [3]. Вследствие этого практическому врачу достаточно трудно принять решение, каким из препаратов лечить больного, т.к. возникает вопрос, всегда ли эти препараты-дженерики по своей эффективности соответствуют оригинальному препарату эналаприла — Ренитеку® и являются ли они взаимозаменяемыми.

Для регистрации препарата-дженерика, как правило, требуется представление данных о его биоэквивалентности (практически-фармакокинетической эквивалентности) с оригинальным препаратом. Необходимо отметить, однако, что данные о биоэквивалентности обычно не публикуются и неизвестны практическим врачам. Кроме того, биоэквивалентность еще не гарантирует клиническую эквивалентность. Это объясняется тем, что исследования по биоэквивалентности проводятся на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от фармакокинетики у больных и пожилых пациентов. Кроме того, далеко не всегда наблюдается полная зависимость между

концентрацией препарата в крови и его клиническим эффектом [4].

Сравнительные исследования по изучению клинической эквивалентности препаратов-дженериков и оригинального ("брендового") препарата проводятся очень редко, между тем, очевидно, что такие исследования крайне важны для практического здравоохранения, прежде всего потому, что стоимость препаратов-дженериков обычно в несколько раз меньше стоимости оригинального препарата.

Цель нашего исследования состояла в изучении клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла: препарата Энам (эналаприл, производства компании Dr.Reddy's) и Ренитек® (эналаприл, производства компании Merck Sharp & Dohme Idea, Inc.) у больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал методы

В исследовании приняли участие 16 мужчин и 30 женщин в возрасте от 28 до 78 лет с мягкой и умеренной АГ (систолическое артериальное давление (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) 90-109 мм рт.ст.). Длительность заболевания АГ колебалась от 1 года до 35 лет и составила, в среднем, около $10,1 \pm 9,6$ лет. В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или нарушением

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

	Первый препарат Энам® (n = 23)	Первый препарат Ренитек® (n = 23)	p
Возраст (лет)	55,5 ± 2,6	58,6 ± 2,6	0,4
Давность АГ (лет)	8,9 ± 2,0	10,7 ± 2,0	0,5
ИМТ (кг/м²)	29,1 ± 1,2	28,8 ± 1,2	0,9
САД (мм рт.ст.)	154,2 ± 2,4	156,9 ± 2,4	0,4
ДАД (мм рт.ст.)	95,5 ± 2,0	94,0 ± 2,0	0,6
ЧСС (в мин)	72,3 ± 2,1	74,9 ± 2,1	0,4

Условные обозначения: АГ — артериальная гипертония, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

мозгового кровообращения, сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Исследование проводилось открытым, рандомизированным перекрестным методом. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ, и каждый участник давал письменное информированное согласие.

Каждый пациент прошел два курса терапии эналаприлом: препаратом Энам и препаратом Ренитек®. Последовательность назначения курсов определялась путем рандомизации. Каждому курсу лечения предшествовал контрольный период продолжительностью 14 дней, в течение которого пациенты не принимали никаких антигипертензивных препаратов. Лечение каждым препаратом продолжалось четыре недели. Препараты назначались 2 раза в день (утром и вечером). Начальная доза эналаприла составляла 10 мг/сут (5 мг х 2 р/день). Контроль артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводился до назначения антигипертензивной терапии, а также через две и четыре недели терапии (утром до приема очередной дозы препарата). При недостаточном гипотензивном эффекте через две недели дозу эналаприла увеличивали до 20 мг/сут (10 мг х 2 р/день). Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Оценка гипотензивного эффекта препаратов проводилась по результатам измерения АД (изменение от базового уровня по окончании 4-х недельного курса терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 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

Обе группы пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность назначения курсов терапии Энамом® и Ренитеком®, были сопоставимы по основным клиническим показателям, существенных отличий между этими группами выявлено не было. Общая характеристика пациентов до начала исследования представлена в табл. 1.

Через четыре недели терапии оба препарата — Энам® и Ренитек® — приводили к достоверному снижению АД. На рис. 1 представлены основные данные об изменении САД и ДАД в целом по группе через четыре недели лечения каждым из препаратов по сравнению с исходными данными. Отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Ренитека®, однако различия между препаратами не были статистически значимыми.

На фоне приема обоих препаратов регистрировалось незначительное увеличение ЧСС, при этом статистически значимых отличий по данному показателю между Энамом® и Ренитеком® также установлено не было (рис. 2).

Данные индивидуального анализа подтверждают имеющуюся тенденцию к более выраженному эффекту Ренитека® по сравнению с Энамом®. В нашем исследовании Энам® в дозе 10 мг/сут был эффективен у 70,8% больных, 29,2% пациентов принимали Энам® в дозе 20 мг/сут. Ренитек® в дозе 10 мг/сут был эффективен у 79,1% пациентов, в соответствии с протоколом увеличение дозы Ренитека® до 20 мг/сут потребовалось у 20,9% пациентов. В целом, средняя доза Энама® во время исследования составила 15,9 мг/сут ± 0,8 мг, Ренитека® — 14,0 мг/сут ±

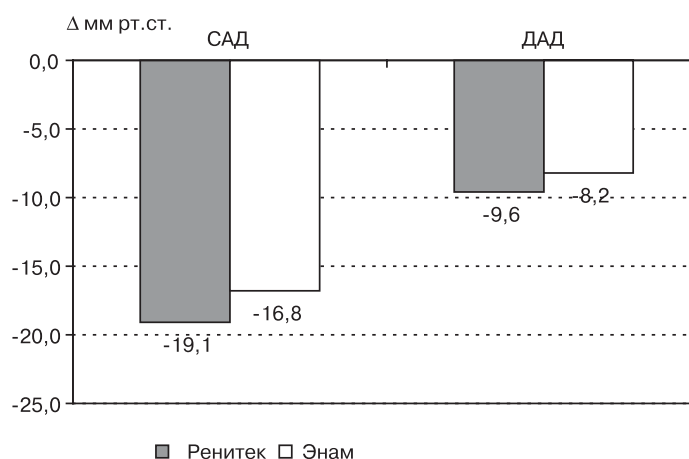


Рис. 1. Изменение показателей САД и ДАД через четыре недели терапии.

Таблица 2

Результаты исследований с эналаприлом (по данным литературы)

Исследование	Длительность лечения	Количество больных	Доза эналаприла (мг)	Δ ДАД мм рт.ст.
Smith D.H.G.et al. Telmisaran vs Enalapril	12 нед.	72	20	7,2
Holwerda N.J.et al. Valsartan vs pl and Enalapril	8 нед.	69	20	9,4
Neaton J.D. at al. Treatment of mild hypertension study	4,4 года	135	5	9,7
ЭНАМ®	4 нед.	41	10-20	8,2
РЕНИТЕК®	4 нед.	43	10-20	9,6

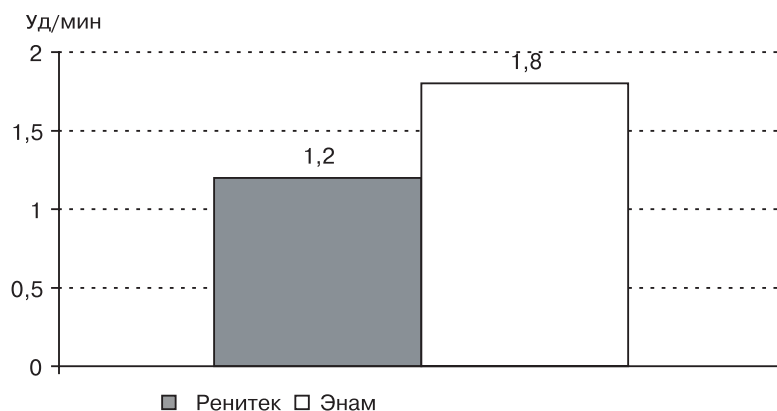


Рис. 2. Прирост ЧСС на фоне приема Энама® и Ренитека®

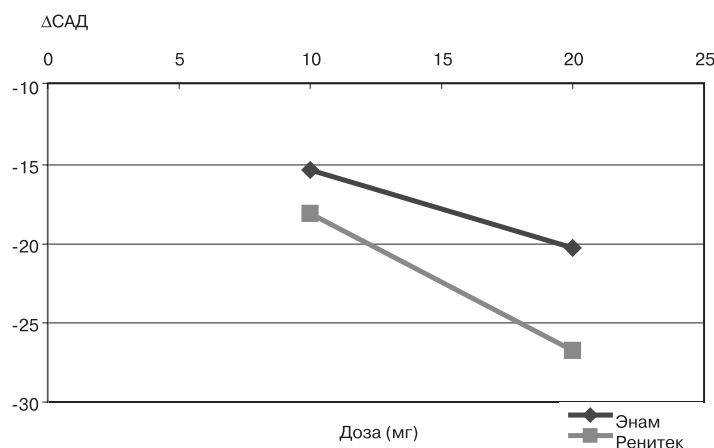


Рис. 3. Снижение САД в зависимости от препарата и его дозы

0,8 мг, различия между препаратами были недостоверными ($p=0,09$).

Достижение целевого уровня АД (АД < 140/90 мм рт.ст.) было зарегистрировано у 21 пациента — на фоне лечения Энамом® и у 25 пациентов — на фоне лечения Ренитеком®, различия между препаратами были недостоверными. При оценке гипотензивного эффекта препаратов по их влиянию на снижение САД на 20 мм рт.ст. и/или ДАД на 10 мм рт.ст. оказалось, что Энам® по данным критериям был эффективен у 22 пациентов, а Ренитек® — у 31-го пациента. Различия между препаратами при выборе данного критерия эффективности антигипертензивной терапии носили достоверный характер ($p < 0,01$).

Во время исследования у 12 пациентов были заре-

гистрированы неблагоприятные побочные явления, при этом у 2-х пациентов одинаковые побочные явления регистрировались как во время приема Энама®, так и во время приема Ренитека®. Во всех случаях побочные явления не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены изучаемых препаратов. Назначение сопутствующей терапии для лечения побочных явлений потребовалось только в 3-х случаях.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании значительное внимание было уделено его методической строгости. Данное исследование было проведено перекрестным рандомизированным методом с проверкой качества рандомизации. Данный анализ показал, что обе группы больных, отличавшихся по последовательности назначения препарата, ничем не различались между собой по исходным показателям. В данном случае проведение сравнения эффективности изучаемых препаратов представлялось вполне корректным.

Наши данные свидетельствуют о сопоставимом антигипертензивном эффекте двух препаратов эналаприла: Энама® и Ренитека® у больных мягкой и умеренной АГ. Эти данные вполне согласуются с ре-

зультатами, полученными при проведении других исследований, в которых в качестве одного из изучаемых препаратов выступал эналаприл (табл 2). Так, по данным литературы, лечение эналаприлом приводило к снижению ДАД на 7,2-9,7 мм рт.ст. [5, 6, 7]. В нашем исследовании ДАД снизилось на 8,2 мм рт.ст. на фоне терапии Энамом® и на 9,6 мм рт.ст. — при лечении Ренитеком®. Кроме того, не было отмечено значительных различий между препаратами и в частоте развития побочных эффектов.

Однако, проведенный на основании полученных нами данных анализ "доза-эффект" позволил выявить определенные отличия между изучаемыми препаратами. Оказалось, что для достижения примерно одинакового снижения АД необходимо, чтобы суточная

Таблица 3
Сравнительная стоимость лечения
препаратами эналаприла

	Энам®	Ренитек®	% леченных больных
Доза эналаприла (мг)	10	10	63%
Доза эналаприла (мг)	20	20	37%
~ стоимость 1 дня лечения (руб/день)	6,40	9,47	
~ стоимость лечения в течение года (руб/год)	2373,9	3518,1	
~Δ (руб/год)	1144,2		

доза Энама® была примерно в 1,5 раза выше, чем эффективная суточная доза Ренитека® (рис. 3). Это позволило провести приблизительную сравнительную фармакоэкономическую оценку эффективности изучаемых препаратов. Принимая во внимание стоимость обоих препаратов на фармацевтическом рынке, оказалось, что стоимость лечения АГ Ренитеком® составляет около 3518 руб/год, а лечение эквивалентной по эффективности дозой Энама® — около 2714 руб/год., следовательно, лечение АГ Энамом® является экономически более выгодным, чем лечение Ренитеком® (табл.3).

Необходимо отметить, что данное исследование о сравнительной эффективности двух препаратов эналаприла было довольно небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения составлял всего четыре недели лечения каждым из препа-

ратов. Очевидно, что при таких условиях невозможно дать окончательный ответ о том, как будут соотноситься эффекты обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения. Ответ на этот вопрос смогут дать только результаты, полученные при проведении более длительных сравнительных испытаний обоих препаратов.

Тем не менее, хорошо известно, что применение более дешевых препаратов для лечения АГ может способствовать улучшению регулярности и длительности лечения АГ, а это, в свою очередь, повышать эффективность профилактических мероприятий по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Поэтому выбор оптимального, с точки зрения не только клинической, но и фармакоэкономической эффективности, гипотензивного препарата становится одной из важнейших медицинских и социальных задач. Необходимо отметить, что такая тенденция, когда оригинальный препарат заменяется его дженериком, характерна не только для России. Так, в некоторых западных странах назначение дженериков эналаприла (по данным страховых компаний) составляет от 17 до 57% от общего объема его назначения.

Таким образом, Энам® по своим основным фармакодинамическим показателям близок эталонному препарату эналаприла — Ренитеку®, и его назначение вполне обосновано, когда проводится лечение эналаприлом, поскольку не идет в ущерб качеству проводимого лечения, а стоимость ежедневной терапии АГ оказывается намного дешевле.

Литература

- Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New York, 1999: p.275.
- Enalapril. A Review. Vol.31; № 3: p.198-248.
- Регистр лекарственных средств России.-2003. с 1438.
- Клинические испытания лекарств. К.: МОРИОН, 2002.- 352 с.
- Smith D.H., Neutel J.M., Morgenstern P. Once-daily telmisartan compared with enalapril in the treatment of hypertension// Advanc. therapy 1998; 5: 229-240.
- Holwerda N.J., Fogari R., Angeli F., et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril// J. Hypertens. 1996; 14: 1147-1151.
- Zannad F, Bernard-Fernier MF, de La Garoullaye A. Antihypertensive efficacy and tolerability of diltiazem and enalapril, alone or in combination// Presse Med. 1994; 23: p. 1335-1338.

Abstract

In a randomized open crossover study clinic equivalence of two drug forms of enalapril (Renitec® and Enam®) in patients with arterial hypertension (AH) was compared. 46 patients with mild to moderate AH (mean age $57,0 \pm 12,5$ years) have been studied. All underwent courses of treatment with Renitec® and Enam® 4 weeks each. Every drug's initial daily dose was 10 mg and increased to 20 mg daily in case of insufficient antihypertensive effect. The effect of treatment was evaluated by daily BP dynamics. After 4 weeks therapy Enam® and Renitec® resulted in reliable indices reduction both systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP). At the end of a course of treatment with Enam® SBP decreased to 16,8 mm Hg, DBP to 8,2 mm Hg (in both cases $p < 0,001$). Under the influence of Renitec® SBP decreased to 19,1 mm Hg, DBP to 9,6 mm Hg (in both cases the tendency to more marked effect of Renitec® was noted, but differences between two medications were not statistically significant. During the course of both medications insignificant inauthentic increase of HR was observed. The dose-effect analysis showed that for achieving the equal level of SBP reduction the dose of Enam® should be slightly higher, at the same time the cost of therapy with much as Renitec® BP reduction was less in treatment with Enam®, then with Renitec®. Two drug forms of enalapril Enam® and Renitec® are clinically equivalent, at the same time the daily therapy of AH in treatment with Enam® prove to be significantly inexpensive.

Keywords: arterial hypertension, cost of therapy, enalapril drug forms (Renitec® and Enam®)

Поступила 11/09-2003