

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.Д., 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 $79,1 \pm 1,7$ ($p < 0,05$).

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 Рос-

сии 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® — Кардиопин®. Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его полное соответствие оригинальному препарату [5]. Безусловно, представляет практический интерес проведение кли-

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

	Кардиопин (n = 15)	Норваск (n = 15)	p
Пол (м/ж)	5/10	3/12	
Возраст (годы)	62,5 $\pm$ 2,6	59,2 $\pm$ 2,2	0,5
Давность АГ(годы)	13,7 $\pm$ 2,8	12,7 $\pm$ 3,0	0,8
ИМТ(кг/м ²)	27,6 $\pm$ 1,4	29,2 $\pm$ 0,9	0,3
САД(мм рт.ст)	157,7 $\pm$ 3,2	150,7 $\pm$ 3,7	0,2
ДАД(мм рт.ст)	95,2 $\pm$ 2,0	93,3 $\pm$ 2,0	0,5
ЧСС (в мин)	74,3 $\pm$ 2,2	71,0 $\pm$ 2,0	0,4

нического исследования по сравнению терапевтической эффективности Кардиопина® с оригинальным препаратом.

Цель исследования заключалась в изучении терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина: препарата Кардиопин® (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 < САД < 180 мм рт.ст. и/или 90 < 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. Прото-

кол 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 Кардиопин® 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 Кардиопин®, 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 Кардиопином® 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 Кардиопина®, по основным клиническим характеристикам не отличались от пациентов,

Таблица 2

Показатели АД и ЧСС на фоне терапии Кардилопином® и Норваском® (M±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, *** - $p < 0,001$, * - $p < 0,05$

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.

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 ($p < 0,05$). 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

Таблица 3

Частота побочных эффектов

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

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.

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® по данным 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. Отмечавшиеся у одной пациентки на фоне приема Норваска® в дозе 5 мг/сут претибиальные отеки и сердцебиение и послужившие причиной прекраще-

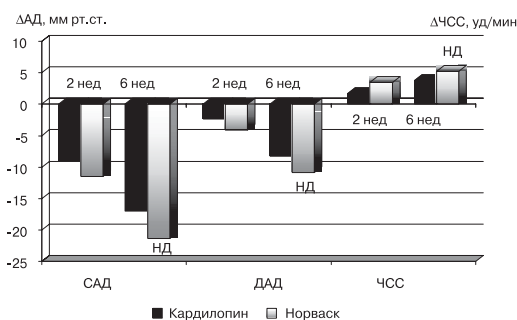


Рис. 1. Изменение САД, ДАД и ЧСС на фоне терапии. Условные обозначения: нд – достоверных отличий между препаратами нет.

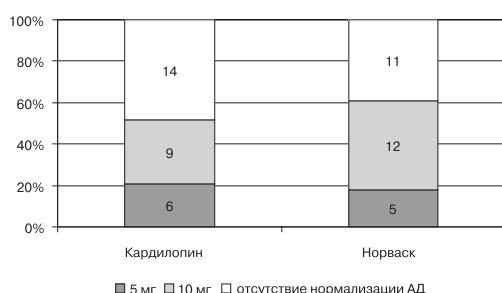


Рис.2. Количество больных с нормализацией АД при приеме 5 и 10 мг препарата и с отсутствием нормализации АД.

ния 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

- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
- 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.
- Opie L., Schall R. Evidence-based evaluations of calcium channel blockers for hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. 2002; 39: 315-322.
- Staessen 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.
- Anapharm Statistical Report № 99056.
- Emeriau J-P, Knauf H, Pujadas JO et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study // J. Hypertens. 2001; 19: 343-350.
- Lacourciere Y, Poirier L, Provencher P. Comparison of amlodipine and captopril in hypertension based on 24-hour ambulatory monitoring // J. Cardiovasc. Pharmacol., 1993; 22(suppl): 20-23.
- Ibrahim MM, el-Boghdady B, Zaghloul SS. Hemodynamic and 24-h blood pressure profile of amlodipine monotherapy // J. Hum. Hypertens. 1996; 10(7): 489-494.
- Frick MN, McGibney D, Tyler HM, et al. A dose-response study of amlodipine in mild to moderate hypertension // J. Intern. Med. 1989; 225: 101-105.

Abstract

The aim of the study was to assess in a double-blind, cross-over randomized trial the therapeutic equivalence of two amlodipine preparations (Cardilopin® and Norvasc®) in patients with arterial hypertension (AH). Thirty individuals with mild to moderate AH (mean age $61,2 \pm 1,7$) were examined. All participants were treated with Cardilopin® and Norvasc® in six-week courses; the course consequence was randomized. The initial daily dose of amlodipine was 5 mg, in non-responders it was increased to 10 mg 2 weeks later. Treatment efficacy was assessed by rest blood pressure (BP) dynamics. Patients started the treatment with Norvasc® or Cardilopin® did not differ by main clinical characteristics. During Cardilopin treatment, systolic BP (SBP) lowered from $155,7 \pm 2,1$ mm Hg to $138,8 \pm 1,5$ mm Hg ($p < 0,001$), diastolic BP (DBP) decreased from $95,4 \pm 1,2$ mm Hg to $87,1 \pm 1,5$ mm Hg ($p < 0,001$). Heart rate (HR) slightly increased – from $74,1 \pm 1,7$ beats per minute (bpm) to $77,8 \pm 2,2$ (non-significant). During Norvasc® treatment, SBP lowered from $156,3 \pm 2,1$ mm Hg to $135,3 \pm 2,0$ mm Hg ($p < 0,001$), and DBP – from $95,2 \pm 1,5$ mm Hg to $84,6 \pm 1,0$ mm Hg ($p < 0,001$). HR increased from $74,0 \pm 1,6$ to $79,1 \pm 1,7$ bpm ($p < 0,05$).

Authors conclude that Cardilopin® is equal to the «gold standard» amlodipine preparation, Norvasc®, by main clinical characteristics, and both medications are therapeutically equivalent to each other.

Keywords: arterial hypertension, amlodipine.

Поступила 19/07-2004