

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ИНДАПАМИДА И ИНДАПАМИДА-ДЖЕНЕРИКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С ПОМОЩЬЮ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

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

* Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава

** Ярославская государственная медицинская академия

Оценка терапевтической эквивалентности оригинального индапамида и индапамида-дженерика у больных артериальной гипертонией с помощью рандомизированного перекрестного исследования

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

* Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

** Ярославская государственная медицинская академия

Цель. Разработка протокола, позволяющего сравнивать между собой эффективность и безопасность оригинальных препаратов и препаратов-дженериков и использование данного протокола для сравнения дженерика индапамида (Индапа) с двумя лекарственными формами оригинального индапамида – препаратом непродленного действия (Арифоном) и препаратом пролонгированного действия (Арифоном Ретард).

Материал и методы. В открытом, перекрестном, рандомизированном исследовании приняли участие 64 пациента с артериальной гипертонией 1-2 степени. Все пациенты получали лечение Индапом, препаратом сравнения у одной половины пациентов был Арифон, у другой – Арифон Ретард, последовательность назначения препаратов определялась рандомизацией, продолжительность каждого курса терапии – 6 недель. Эффект лечения оценивался по динамике артериального давления (АД) в покое. При недостаточном антигипертензивном эффекте через три недели к терапии добавлялся лизиноприл (Даприл) в дозе 10 мг/сут.

Результаты. Группы пациентов, начавшие лечение с различных препаратов индапамида, не отличались по основным клиническим характеристикам. Через три недели изучаемые препараты индапамида приводили к достоверному снижению как систолического АД, так и диастолического АД, при этом достоверных различий между препаратами не было. Комбинированная терапия приводила к дополнительному снижению АД, различия между группами пациентов были также статистически незначимыми. Достоверных различий по количеству побочных явлений, зарегистрированных на фоне приема препаратов индапамида, не было.

Заключение. Предложенный протокол исследования позволил продемонстрировать отсутствие достоверных различий в эффективности и безопасности двух форм оригинального индапамида и одного из его дженериков при лечении больных АГ.

Ключевые слова: индапамид, оригинальный препарат, дженерик, артериальная гипертония

РФК 2007; 2:26-30

Assessment of therapeutic equivalency of original and generic indapamide in hypertensive patients by randomized cross-over study

N.P. Kutishenko*, V.V. Yakusevich**, A.D. Deev*, S.Y. Martsevich*

* State research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

** Yaroslavl State Academy of Medicine

Aim. To develop a protocol for comparison of efficacy and safety of original drugs with generic ones and to apply this protocol for comparison of generic indapamide (Indap) with original indapamide in two presentations: short acting (Arifon) and long acting (Arifon Retard).

Materials and methods: 64 patients with arterial hypertension of 1-2 degree took part in open cross-over randomized study. All patients were treated with Indap as well as with Arifon (half of patients) or Arifon Retard (another half) for comparison. Each kind of therapy lasted for 6 weeks; sequence of drug administration was randomized. The effect of treatment was assessed by resting blood pressure (BP) dynamics. If antihypertensive effect was not sufficient after 3 weeks of treatment, lisinopril (Dapril) 10 mg/d was added.

Results. There were no differences between basic clinical characteristics in groups of patients initially treated with different indapamide medications. Systolic and diastolic BP significantly reduced after 3 weeks of treatment without difference between tested indapamide medications. Combined therapy led to additional decrease in BP without significant difference between the patients groups. There was no significant difference in groups on the rates of side effects caused by therapy with tested indapamide medications.

Conclusion. The proposed protocol of study showed that there were no significant differences in efficacy and safety of two presentations of original indapamide and tested generic indapamide in hypertension treatment.

Key words: indapamide, original drug, generic, arterial hypertension

Rational Pharmacother. Card. 2007; 2:26-30

Назначая лечение больному артериальной гипертонией (АГ), современный врач сталкивается с проблемой выбора лекарственного препарата. Этот процесс начинается с выбора группы антигипертензивных препаратов и заканчивается выбором лекарства с конкретным коммерческим названием. На последнем

этапе врачу практически всегда приходится выбирать между оригинальным препаратом и препаратом-дженериком либо между различными дженериками [1], причем выбор особенно сложен тогда, когда препарат имеет много дженериков.

Несмотря на то, что по официальной точке зрения

дженерик (если он зарегистрирован) всегда терапевтически эквивалентен оригинальному лекарственному препарату, реальные научные данные нередко свидетельствуют об обратном. Действительно, известны случаи, когда между оригинальным препаратом и дженериком выявляется почти полная клиническая эквивалентность [2], с другой стороны, есть четкие доказательства того, что в ряде случаев препарат-дженерик существенно уступает оригинальному препарату по клинической эффективности и (что не менее важно) по безопасности [3]. Вот почему многие отечественные учёные уже давно высказывают мнение о необходимости проведения клинических испытаний с теми дженериками, которые широко назначаются во врачебной практике [4-7].

Неоднократно высказывалась мысль о том, что такие испытания должны проводиться на небольшом числе больных, при этом их протокол должен быть достаточно строгим и разработан таким образом, чтобы позволял выявлять клинически значимые различия (или отсутствие таких различий) между действием оригинального препарата и препарата-дженерика. Понятно, что для возможности сопоставления результатов изучения разных дженериков в разных исследованиях, такой протокол должен быть максимально стандартизован [5].

Целью настоящей работы, во-первых, была разработка протокола, позволяющего в максимальной степени выполнить изложенные выше требования, во-вторых, применение на практике этого протокола для сравнения эффективности и безопасности оригинального препарата индапамида и одного из его дженериков.

Материал и методы

Протокол исследования был подробно описан ранее [8]. Исследование было открытым перекрестным рандомизированным. Все включенные в исследование пациенты в обязательном порядке прошли лечение дженериком Индапом, препаратом сравнения у одной половины пациентов был оригинальный индапамид обычной продолжительности действия (Арифон), а у другой – оригинальный индапамид пролонгированного действия (Арифон Ретард).

Целью терапии было достижение целевых цифр АД, при недостаточном гипотензивном эффекте монотерапии препаратами индапамида к лечению добавляли ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприл (Даприл в дозе 10 мг в сутки).

Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны пациенты с 1-й

или 2-й степенью АГ. В исследование не включали больных с 3-й степенью АГ (системическое АД (САД) ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм); вторичной АГ; недавно перенесенным инсультом; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; нарушениями ритма, требующими приема антиаритмических препаратов; известной повышенной чувствительностью к индапамиду и ингибиторам АПФ. Во время исследования прием препаратов, способных влиять на показатели АД, был запрещен.

Оценку данных проводили 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.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Результаты исследования

В исследование было включено 64 пациента (40 пациентов в Москве и 24 пациента в Ярославле), из них 17 (26,6%) мужчин и 47 (73,4%) женщин. Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 9,8$ года (от 38 лет до 81 года). Давность заболевания АГ колебалась от 1 года до 40 лет и составила в среднем около $10,0 \pm 8,5$ лет. В соответствии с проведенной рандомизацией начали лечение с приема Индапа 32 пациента, с приема Арифона – 16 пациентов и с приема Арифона Ретард – также 16 пациентов. Полностью завершили исследование 59 человек, 5 пациентов выбыли на разных этапах клинической программы.

В табл. 1 представлены результаты сравнения 2 групп больных, сформированных на основании рандомизации и отличавшихся по последовательности назначения препаратов. Все 3 группы больных по основным показателям отличались между собой статистически незначимо.

Через 3 нед терапии препаратами индапамида отмечано достоверное снижение как САД, так и ДАД, различия между группами были недостоверными. Добавление ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10 мг/сут приводило к дополнительному снижению АД, которое регистрировалось на 6-й неделе исследования. В табл. 2 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС как на фоне монотерапии, так и на фоне комбинированной терапии препаратами индапамида. В среднем отмечалась тенденция к более выраженному эффекту Арифона, однако различия между всеми препаратами были статистически незначимыми.

Данные индивидуального анализа (табл. 3) подтвердили закономерности, выявленные при оценке эффективности по средним данным. Целевые значения АД несколько чаще достигались при применении Арифо-

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных (до лечения). Результаты рандомизации (M±m)

Фактор риска	Препарат, назначавшийся первым		
	Индап (n=32)	Арифон (n=16)	Арифон Ретард (n=16)
Возраст, лет	59,3 ± 1,7	57,2 ± 2,5	55,5 ± 2,4
Рост, см	164,5 ± 1,6	165,2 ± 2,1	168 ± 2,1
Вес, кг	78,7 ± 2,2	74,6 ± 3,1	83,1 ± 3,1
ИМТ, кг/м ²	29,0 ± 0,7	27,4 ± 0,9	29,3 ± 0,9
САД, мм рт.ст	147,6 ± 1,2	148,6 ± 2,6	148,8 ± 2,3
ДАД, мм рт.ст	94,3 ± 1,1	93,5 ± 1,4	89,3 ± 2,0
ЧСС, уд/мин	72,9 ± 1,5	69,5 ± 1,8	70,2 ± 2,2

Условные обозначения: ИМТ – индекс массы тела, САД - систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

* - p<0,05 (индап – арифон-ретард)

на, чем при применении индапа и Арифона Ретард, однако эти различия не были статистически достоверными. Индап, назначенный в виде монотерапии, принимали 30 из 60 пациентов, остальным 30 пациентам к терапии был добавлен Даприл. Препараты Арифона (в обычной и пролонгированной форме) были эффективны в виде монотерапии у 18 из 33 и у 14 из 30 пациентов соответственно.

Полностью завершили исследование 59 пациентов, 5 пациентов выбыли на разных этапах исследования: 2 пациента отказались участвовать в исследовании, а 3 пациента выбыли вследствие развития неблагоприятных побочных явлений. Два пациента выбыли во время терапии Индапом: один – из-за появления тошноты, рвоты и головокружения, второй – из-за развития слабости и сердцебиения. Один пациент во время проведения курса терапии Арифоном выбыл из-за развития у него диареи. По мнению врачей, проводящих исследование, все случаи побочных явлений не носили характера серьезных, не требовали коррекции или отмены терапии. Только в 3 случаях потребовалось назначение сопутствующей терапии для лечения небла-

гоприятного побочного явления. Все зарегистрированные во время исследования побочные явления перечислены в табл. 4. Различия по общему количеству побочных явлений, которые были зарегистрированы на фоне приема Индапа и обеих форм Арифона, не носили достоверный характер.

Важно отметить, что при оценке эффективности проводимой терапии врачи предпочтение отдавали препаратам Арифона (обычной и ретардированной форме), тогда как сами пациенты дали совершенно одинаковую оценку изучаемым препаратам индапамида.

Обсуждение

В данном исследовании был использован предложенный нами ранее протокол [2, 3, 8], позволяющий на ограниченной группе больных в течение относительно небольшого срока сравнивать эффективность и безопасность близких между собой лекарственных препаратов. Мы использовали такой протокол для сравнения оригинальных препаратов и дженериков [2, 3], а также для сравнения разных лекарственных форм одного и того же препарата. В некоторых из упомяну-

Таблица 2. Показатели АД и ЧСС в разные периоды лечения (M±m)

Препарат	I этап терапии		II этап терапии	
	3 нед (монотерапия)	6 нед (комб.терапия)	3 нед (монотерапия)	6 нед (комб.терапия)
Индап (n=32)	САД	137,5±2,2	131,1±1,7	136,4±3,1
	ДАД	88,0±1,1	83,3±1,1	86,6±1,7
	ЧСС	71,6±1,2	70,6±1,0	71,8±2,1
Арифон (n=16)	САД	135,4±3,4	129,6±2,7	137,0±3,9
	ДАД	88,1±2,0	82,8±1,6	88,8±1,9
	ЧСС	67,8±2,7	70,0±2,2	71,1±2,0
Арифон Ретард (n=16)	САД	142,8±2,6	136,5±2,3	139,7±3,3
	ДАД	88,5±1,9	84,1±1,6	87,8±2,1
	ЧСС	73,6±2,3	72,2±1,8	71,9±2,0

Таблица 3. Эффективностьmono- и комбинированной терапии. Достижение «целевого» уровня АД (%)

	Индап	Арифон	Арифон Ретард
Монотерапия	50,0	54,5	46,7
Комбинированная терапия	82,8	87,5	76,7

Таблица 4. Частота побочных явлений

Побочный эффект	Арифон (n=32)	Арифон Ретард (n=31)	Индап (n=62)
Тошнота		1	
Рвота		1	
Головокружение		2	
Головная боль	1		1
Сердцебиение		2	
Слабость		1	
Сыпь	1		1
Сухость во рту		1	1
Снижение АД	1		
Диарея	1		
Дизурия		1	
ВСЕГО: 16	4 (12,5%)	2 (6,5%)	10 (16,1%)

тых выше исследований использование данного протокола позволяло выявить статистически значимые различия между изученными препаратами [3], в других исследованиях таких различий выявить не удалось [2]. В частности, нами было показано, что один из дженериков амлодипина обладает практически такой же эффективностью и безопасностью, как и оригинальный препарат. Вместе с тем, при сравнении эффективности оригинального эналаприла и одного из его дженериков была выявлена существенно большая эффективность оригинального препарата, что требовало назначения дженерика в дозах, в 1,5 раза больших, чем дозы оригинального препарата.

Обязательным условием проведения таких исследований является наличие четких критериев включе-

ния больных в исследование и исключения их из исследования. Это позволяет сформировать однородную и типичную для данного заболевания группу больных. Кроме того, необходимо доказать, что исходные характеристики больных, включенных в разные подгруппы (в нашем случае в подгруппы, различающиеся последовательностью назначения препаратов), достоверно не отличаются между собой, так как только в этом случае выявленные различия можно отнести именно за счет действия изучаемых препаратов.

Это свидетельствует о том, что предложенный протокол может служить образцом для проведения сравнительных испытаний, предназначенных для выявления различий (или для доказательства отсутствия различий) между близкими по эффективности лекарственными препаратами, в частности, между оригинальными препаратами и дженериками, а также между двумя различными дженериками. Неоднократно поднимался вопрос о необходимости создания базы данных, касающейся клинических свойств наиболее часто используемых дженериков, что позволило бы практическим врачам назначать реально эффективную, безопасную и максимально дешевую (что принципиально важно в условиях нашей страны) терапию.

Понятно, что сравнивать между собой в такой базе данных различные дженерики можно только в том случае, если включенные в нее исследования выполнены по более или менее одинаковым протоколам. Думается, что предложенный нами протокол сравнительного рандомизированного перекрестного исследования максимально удовлетворяет этому условию.

Результаты данного исследования показали, что дженерик индапамида - препарат Индап – позволяет контролировать АД при монотерапии почти у 50% больных АГ. По выраженности антигипертензивного эффекта индап лишь незначительно уступал оригинальному индапамиду непролонгированного действия – Арифону и несколько превосходил оригинальный индапамид пролонгированного действия – Арифон Ретрад. Все эти отличия, однако, были статистически незначимыми. Индап несколько чаще, чем оригинальные препараты индапамида, вызывал побочные эффекты (которые не носили характера серьезных), однако и в этом случае различия не носили статистически значимого характера.

Литература

1. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? Кардиоваск тер профилакт 2004;(4):77-82.
2. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного-слепого рандомизированного перекрестного исследования. Росс кардиол журн 2004;(4):53-56
3. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Якусевич В.В. и др. Сравнительное изучение эффективности двух препаратов эналаприла малаата у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиоваск тер профилакт 2003;(2):33-37.
4. Белоусов Ю.Б. Джентерики – мифы и реалии. Ремедиум 2003;(7-8):4-9.
5. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005;(1):13-18.
6. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. Клин фармакол тер 2005;14(3):48-53.
7. Лопатин Ю.М. Диуретики и развитие гипокалиемии у больных артериальной гипертонией: одинакова ли безопасность оригинальных и генерических препаратов? Атмосфера. Кардиология 2004; (3):1-4.
8. Якусевич В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006;(4): 41-46.