

СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЭНАЛАПРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

О.П. Боброва^{1,2*}, М.М. Петрова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул.П. Железняка, д. 1

² Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн. 660062, Красноярск, ул. Вильского, д. 11

Сравнение фармакокинетических и фармакодинамических показателей оригинального и воспроизведенного эналаприла при лечении артериальной гипертонии у лиц старческого возраста

О.П. Боброва^{1,2*}, М.М. Петрова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул.П. Железняка, д. 1

² Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн. 660062, Красноярск, ул. Вильского, д. 11

Цель. Изучить фармакокинетические, фармакодинамические и фармакоэкономические показатели оригинального и дженерического эналаприлов у пациентов старческого возраста с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В открытое рандомизированное сравнительное исследование включено 40 больных АГ в возрасте 75–90 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы. Больные группы 1 получали дженерический эналаприл, пациенты группы 2 — оригинальный эналаприл в составе комплексной терапии. Фармакокинетические исследования оригинального и воспроизведенного эналаприла проводили при разовом назначении препарата с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Фармакодинамический контроль проводили при разовом применении и через 2, 4 нед терапии оригинальным и воспроизведенным эналаприлом. Фармакоэкономическая оценка антигипертензивных препаратов была проведена на основе метода минимизации затрат.

Результаты. Доза оригинального эналаприла, необходимая для достижения целевого артериального давления (АД), составила 10 мг/сут в составе двухкомпонентной терапии, воспроизведенного эналаприла — 20 мг/сут в составе трех- или четырехкомпонентной терапии. Оба препарата показали приемлемый профиль безопасности.

Выявлено различие фармакокинетических параметров оригинального и дженерического эналаприлов: площадь под фармакокинетической кривой — 204,14 (202,25–206,05) и 136,23 (134,17–137,65) нг·ч/мл, соответственно; время удержания препарата в плазме крови — 5,42 (5,26–5,76) и 4,88 (4,86–4,94) ч, соответственно; $p < 0,001$. Отмечено более устойчивое антигипертензивное действие оригинального эналаприла в течение суток после однократного приема по сравнению с дженерическим эналаприлом: отношение конечного и пикового эффектов для систолического АД 78,67% (47,61–91,35%) и 44,96% (32,44–55,49%), соответственно, $p < 0,01$. Среднесуточные затраты на лечение одного больного комбинацией, включающей дженерический эналаприл, составили 15,91 руб, а оригинальный эналаприл — 13,78 руб.

Заключение. Оригинальный и воспроизведенный эналаприл имеют фармакокинетические, фармакодинамические и фармакоэкономические различия.

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакодинамика, фармакоэкономический анализ, эналаприл.

РФК 2012;8(2):149–153

Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of the original and generic enalapril in the elderly patients with arterial hypertension

O.P. Bobrova^{1,2*}, M.M. Petrova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenevsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Novosibirsk, 660022 Russia

² Krasnoyarsk Regional Hospital for War Veterans. Vil'skogo ul. 11, Krasnoyarsk, 660062 Russia

Aim. To study the pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacoeconomic parameters of the original and generic enalapril in the treatment of the elderly patients with hypertension (HT).

Material and Methods. Patients ($n=40$) 75–90 years with HT were included in the open randomized comparative study. Patients were randomized into two groups. Patients of the group 1 received generic enalapril, patients of the group 2 — the original enalapril consisting of combined therapy. Pharmacokinetic single-dose study of original and generic enalapril were carried out with high-performance liquid chromatography. Pharmacodynamic study was carried out in single-dose administration as well as after 2 and 4 weeks of treatment with original and generic enalapril. Pharmacoeconomic evaluation of antihypertensive drugs was carried out on the basis of cost minimization analysis.

Results. Original enalapril dose necessary to achieve the target blood pressure (BP) was 10 mg/day as a part of two-component therapy. This for generic enalapril was 20 mg/day consisting of three- or four-component therapy. Both drugs have shown an acceptable safety profile. Pharmacokinetic differences were revealed between original and generic enalapril: area under pharmacokinetic curve 204.14 (202.25–206.05) vs 136.23 (134.17–137.65) ng·h/ml, respectively; time of the drug retention in the blood plasma 5.42 (5.26–5.76) vs 4.88 (4.86–4.94) hours, respectively; $p < 0.001$. Original enalapril demonstrated more stable 24-hour antihypertensive effect in once daily administration in comparison with this in generic enalapril: trough/peak ratio 78.67% (47.61–91.35%) vs 44.96% (32.44–55.49%), respectively, $p < 0.01$. The average daily cost of combined therapy containing generic enalapril was 15.91 rubles per patient, while this in combined therapy containing original enalapril — 13.78 rubles per patient.

Conclusion. Medicines on the basis of original and generic enalapril have pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacoeconomic differences.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacoeconomic analysis, enalapril.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):149–153

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): BOP_351971@mail.ru

Введение

Прогрессирующее старение населения — одна из наиболее существенных проблем демографических процессов современного мира [1]. Высокая распространенность артериальной гипертонии (АГ) у лиц пожи-

лого и старческого возраста, низкая эффективность лечения определяют актуальность индивидуализации подходов к лечению АГ. Наличие ассоциированных клинических состояний при АГ у лиц старческого возраста определяет использование ингибиторов АПФ. В настоящее время особенностью российского рынка ингибиторов АПФ является большое количество препаратов-дженериков. Наличие такого огромного числа препаратов делает выбор врача затруднительным при их назначении [2]. Необходимо учитывать, что большинство исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, как правило, проводятся на здоровых добровольцах без учета влияния на па-

Сведения об авторах:

Боброва Ольга Петровна — ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Красноярский ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; клинический фармаколог Красноярского краевого госпиталя для ветеранов войн

Петрова Марина Михайловна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни, Красноярский ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

параметры фармакокинетики функционального состояния элиминирующих органов, сопутствующей патологии, возраста и т.д. [3]. Все вышеперечисленное создает условия для различной эффективности и безопасности лекарственных препаратов у лиц старческого возраста.

Цель работы: изучение фармакокинетических, фармакодинамических и фармакоэкономических показателей оригинального эналаприла (Ренитек; MSD, Нидерланды) и дженерического эналаприла (Эналаприл; Хемофарм, Сербия) у пациентов старческого возраста с АГ.

Материалы и методы

Критерии включения: пациенты в возрасте 75–90 лет, имеющие АГ.

Критерии не включения:

- симптоматические АГ; острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда за предшествующие 6 месяцев; стенокардия 3–4 ФК; хроническая сердечная недостаточность 3–4 ФК по NYHA; нарушения ритма сердца, требующие постоянной антиаритмической терапии; нарушения проводимости (AV блокада 2–3 степени, синдром слабости синусового узла, синдром преждевременного возбуждения желудочков, синдром удлиненного интервала QT, синоатриальная блокада 2–3 степени, двухпучковые и трехпучковые блокады ножек пучка Гиса, полные блокады одной из ножек пучка Гиса); заболевания сердца некоронарного происхождения; клинически значимые нарушения периферического артериального кровообращения;

- повышение активности печеночных трансаминаз выше 3 норм; креатинин сыворотки выше 3 мг/дл; системные заболевания соединительной ткани; острые инфекционные заболевания; ангионевротический отек в анамнезе; хроническая обструктивная болезнь легких 3–4 ст., бронхиальная астма; двусторонний стеноз почечных артерий; наличие единственной почки.

В открытое рандомизированное сравнительное исследование включено 40 пациентов. От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Больные были рандомизированы методом конвертов на две группы последовательного назначения оригинального и воспроизведенного препаратов. Пациенты группы 1 (n=20) после семидневного отмывочного периода получали дженерический эналаприл (Эналаприл; Хемофарм, Сербия), группа 2 (n=20) — оригинальный эналаприл (Ренитек; MSD, Нидерланды) на фоне стандартной терапии (все пациенты получали бисопролол 5 мг/сут по поводу ИБС). При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед, согласно протоколу, до-

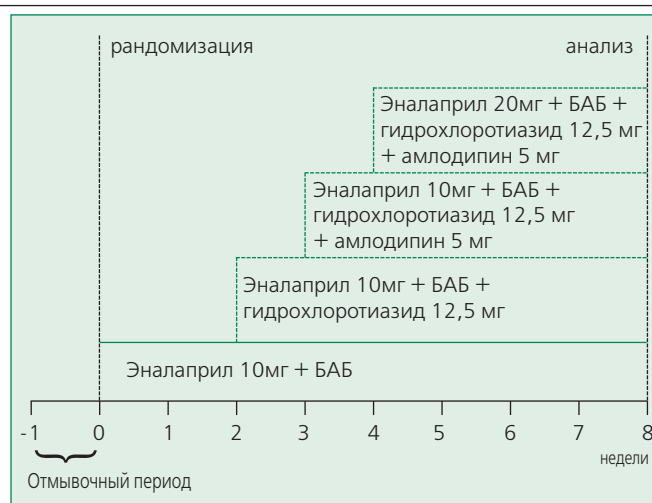


Рис. 1. Схема назначения препаратов в каждой группе

бавляли гидрохлортиазид 12,5 мг, а через 3 нед — амлодипин 5 мг/сут, через 4 нед — увеличивали суточную дозу эналаприла до 20 мг в составе комбинированной терапии. Изучение фармакокинетики эналаприла малеата и эналаприлата на фоне стандартной терапии было возможным из-за отсутствия фармакокинетических взаимодействий у ингибиторов АПФ. Согласно протоколу исследования больные получали эналаприл утром в виде таблеток по 10 мг.

Фармакокинетические исследования проводились через 1, 2, 4, 6, 8, 11, 24 ч после однократного приема препаратов эналаприла в дозе 10 мг. Определение эналаприла малеата и эналаприлата осуществляли методом хроматографической масс-спектрометрии на приборе Agilent Technologies 1200 с масс-селективным детектором методом внутреннего стандарта с определением основных фармакокинетических параметров.

Контроль АД проводился врачом-исследователем с помощью аппарата для измерения АД LD 70 (Little Doctor, Сингапур) при однократном назначении эналаприла и через 2, 4 нед терапии (утром, до приема очередной дозы препарата) в положении больного сидя и после 5-минутного отдыха. Для оценки эффективности гипотензивного действия эналаприла проводили измерение уровня АД в тех же временных точках, в которых проводился отбор проб крови для изучения фармакокинетики. С целью мониторингирования гипотензивного эффекта в течение суток применялся расчет показателя Т/Р (trough/peak ratio) — отношение конечного к пиковому эффекту снижения АД, т.е. отношение величины снижения АД перед очередным приемом лекарства (обычно через 24 ч после однократного приема препарата) к максимальному снижению АД в течение суток. Показатель отражает устойчивость антигипертензивного действия в течение суток при однократном приеме. Величина показателя меньше 50% означает, что препарат не обладает суточным (по длительности) эффектом

при однократном приеме и его надо принимать несколько раз в день [4].

Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Функциональное состояние почек оценивали по уровню клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Гаулта. Уровни холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, билирубина, печеночных аминотрансфераз, общего белка, глюкозы, калия и натрия в крови определяли исходно и через 4 нед терапии каждым ингибитором АПФ.

Фармакоэкономическая оценка антигипертензивных препаратов была проведена на основе метода минимизации затрат. Для анализа методом минимизации затрат в данной работе была принята одинаковая способность гипотензивных препаратов снижать АД менее 140/90 мм рт. ст. в составе комбинированной терапии. В процессе исследования была определена средняя доза эналаприла в составе комбинированной терапии, обеспечивающая снижение АД. Причем дозы антагонистов кальция и бета-адреноблокаторов не различались в группах сравнения. Стоимость суточной дозы эналаприлов рассчитывалась по следующей формуле: $Z \text{ сут.} = (Z \text{ уп.} \times D \text{ сут.}) / (N \text{ табл.} \times N \text{ мг})$, где $Z \text{ уп.}$ — стоимость упаковки препарата; $N \text{ табл.}$ — количество таблеток в упаковке; $N \text{ мг}$ — количество мг в 1 таблетке; $D \text{ сут.}$ — доза препарата, мг/сутки.

Для статистической обработки данных использовали статистический пакет SPSS v.12. Применяли стандартные методы описательной статистики, рассчитывались медианы (Me) и интерквартильный размах (25% и 75% процентилей) с поправкой Манна-Уитни; для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Данные рандомизации, представленные в табл. 1, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между сравниваемыми группами больных.

Больные, включенные в исследование, характеризовались длительным анамнезом АГ, имели высокие цифры пульсового АД и множественную сопутствующую патологию, а также ассоциированные клинические состояния, что предопределяло наличие у этих больных очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1).

Все пациенты имели хроническую почечную недостаточность с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ; $K/DOQI$, 2002) [5] по уровню расчетных показателей клиренса креатинина с использованием формулы Кокрофта-Гаулта.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых больных АГ

Параметры	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Средний возраст, годы	84 (82–86)	84,5 (78–87)
Длительность АГ, годы	20 (15,3–25)	26,5 (13,5–29)
Мужчины, количество, n (%)	11 (55)	10 (50)
Женщины, количество, n (%)	9 (45)	10 (50)
СДАГ, n (%)	11 (55)	12 (60)
ИСАГ, n (%)	9 (45)	8 (40)
ИМТ, кг / м ²	26,86 (26,49–27,97)	26,53 (25,98–27,23)
Клиренс креатинина, мл/мин	49,55 (44,48–53,2)	46,14 (37–57,25)
Гиперхолестеринемия, n (%)	7 (35)	10 (50)
САД, мм рт. ст.	160 (158–165)	159 (156–160)
ДАД, мм рт. ст.	100 (80–105)	95 (85–100)
ПАД, мм рт. ст.	58 (55–85)	64,5 (59,3–75)
Табакокурение, n (%)	6 (30)	5 (25)
Семейный анамнез по АГ, n (%)	9 (45)	10 (50)
Наличие СД 2 типа, n (%)	5 (25)	7 (35)
Наличие ИБС, n (%)	20 (100)	20 (100)
Перенесенный ИМ, n (%)	5 (25)	6 (30)
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (5)	2 (10)
ХСН 2 ФК по NYHA, n (%)	15 (75)	12 (60)
ХСН 3 ФК по NYHA, n (%)	5 (25)	8 (40)

Для всех показателей $p > 0,05$; ДАД — диастолическое артериальное давление, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СДАГ — систола-диастолическая артериальная гипертензия, ПАД — пульсовое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Для анализа качественных характеристик использовался критерий χ^2 . Данные представлены в виде Me (25%–75%) или n (%); p — U Манна-Уитни

Пациенты обеих групп не имели статистически достоверных различий по морфофункциональным показателям, характеризующим состояние сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и главных органов элиминации (печень, почки). По результатам лабораторных показателей сахара венозной крови, уровня мочевой кислоты, общего билирубина, печеночных ферментов, общего белка, электролитов крови и липидного профиля между группами сравнения статистически достоверных различий также не было.

По результатам исследования были получены статистически значимые различия фармакокинетических параметров эналаприла малеата и эналаприлата в исследуемых группах (табл. 2).

При проведении расчета Т/Р коэффициента при равном назначении эналаприла и через 2 нед после приема (для исключения эффекта первой дозы) в группе 2 уровень АД в течение суток менее вариабельный (табл. 3).

Анализ данных, проведенный через 4 нед лечения и проспективного наблюдения, показал, что назначе-

Таблица 2. Усредненные фармакокинетические параметры эналаприла малеата и эналаприлата при разовом приеме эналаприла в дозе 10 мг

Параметры	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Эналаприла малеат		
С _{max} , нг/мл	21,72 (18,99–27,08)	33,94 (30,83–39,54)*
T _{max} , час	1,99 (1,93–1,98)	1,97 (1,97–2,08)*
AUC, нгч / мл	136,23 (134,17–137,65)	204,14 (202,25–206,05)***
MRT, час	4,88 (4,86–4,94)	5,42 (5,26–5,76)***
Эналаприлат		
С _{max} нг/мл	18,44 (17,81–19,02)	29,13 (28,91–29,85)***
T _{max} , час	5,9 (5,9–5,9)	5,95 (5,94–5,97)**
AUC, нгч / мл	64,1 (62,38–66,1)	283,83 (282,96–283,95)***
MRT, час	3,85 (3,75–3,89)	8,35 (8,3–8,5)***
В таблице указаны значимые различия усредненных результатов фармакокинетического исследования между группами сравнения при разовом приеме эналаприла p – U Манна-Уитни. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. Данные представлены в виде Me (25%–75%). С _{max} – максимальная пиковая концентрация, T _{max} – время достижения максимальной пиковой концентрации, AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», MRT – время удержания препарата в плазме крови		

ние комбинированной антигипертензивной терапии позволило достичь целевых величин АД у всех больных АГ старше 75 лет в обеих группах (табл. 4).

Достижение целевых значений АД в группе 1 отмечено на фоне четырехкомпонентной схемы антигипертензивной терапии (эналаприл 20 мг/сут + бета-адреноблокатор + антагонист кальция + диуретик) у 15

(75%) пациентов, а трехкомпонентной (эналаприл 20 мг/сут + бета-адреноблокатор + диуретик) – у 5 (25%) пациентов. В то же время в группе 2 при двухкомпонентной терапии (эналаприл 10 мг/сут + бета-адреноблокатор) целевых цифр АД достигли 15 (75%) больных, а при трех- и четырехкомпонентной – 2 (10%) и 3 (15%) больных соответственно.

Анализ данных, проведенный через 4 нед лечения, показал, что на фоне терапии в обеих сравниваемых группах отмечено отсутствие значимого изменения показателей углеводного, липидного и электролитного обмена за время исследования. Через 4 нед комбинированной терапии с включением препаратов эналаприла как в группе 1 [49,55 (44,5–53,2) против 49,87 (45,85–53,31) мл/мин; p – 0,073], так и в группе 2 [46,14 (37,06–57,5) против 47,73 (38,07–54,87) мл/мин; p – 0,179] значимых изменений уровня СКФ по сравнению с исходными значениями не выявлено.

Сравнительная оценка частоты побочных эффектов в сравниваемых группах не показала значимых различий между группами сравнения. Побочные эффекты были незначительно выраженными и не потребовали отмены препаратов (табл. 5).

При проведении фармакоэкономического анализа методом минимизации затрат было показано, что среди вариантов комбинированной терапии с использованием свободных комбинаций лекарственных средств наименьшей стоимостью обладала схема с включением оригинального эналаприла (табл. 6).

Обсуждение

Полученные статистически значимые различия основных фармакокинетических параметров эналаприла малеата и эналаприлата для оригинального и вос-

Таблица 3. Динамика коэффициента Т/Р за время наблюдения в исследуемых группах больных

Параметр	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=20)	
	Однократный прием	Через 2 нед терапии	Однократный прием	Через 2 нед терапии
САД, %	44,96 (32,44–55,49)	46,43(38,13–60)	78,67(47,61–91,35)**	59,41(44,38–95)
ДАД, %	45(25,42–54,75)	30,29(8,48–50)	52,48(38,96–57,85)	56,93(42,86–100)**
ПАД, %	53,64(50–58,54)	36,43(17–66,67)	69,05(50–89,03)*	57,5(47,11–70,24)*
В таблице указаны значимые и незначимые различия Т/Р в группах сравнения, где ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД; САД – систолическое АД; данные представлены в виде Me (25%–75%). p – U Манна-Уитни. * p<0,05; ** p<0,01 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы				

Таблица 4. Динамика показателей артериального давления в группах сравнения на фоне комбинированной терапии в течение 4 нед

Параметр	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=20)	
	Исходно	Через 4 нед терапии	Исходно	Через 4 нед терапии
САД, мм рт.ст.	160 (158–165)	130 (127–130)***	159 (156–160)	133 (131,5–4,5)***
ДАД, мм рт.ст.	100 (80–105)	75 (70–80)**	95 (85–100)	80 (75–80,5)***
ПАД, мм рт.ст.	58 (55–85)	54,5 (50–60)**	64,5 (59,3–75)	54 (51–59)**
p – критерий Вилкоксона. ** p<0,01; *** p<0,001 по сравнению с исходным значением той же группы				

Таблица 5. Частота развития побочных эффектов исследуемых препаратов

Побочные эффекты	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Кашель, n (%)	1 (5)	0
Эффект первой дозы (гипотония), n (%)	0	1 (5)
Всего, n (%)	1 (5)	1 (5)
Для анализа качественных характеристик использовался критерий χ^2 , p – 1,000 для всех показателей		

Таблица 6. Сравнение схем лечения оригинальным и воспроизведенным эналаприлами

Варианты лечения	Комбинированная терапия с использованием оригинального эналаприла	Комбинированная терапия с использованием дженерического эналаприла
Средняя доза эналаприла, мг	10	20
Цена эквивалентной суточной дозы эналаприла в составе свободных комбинаций лекарственных средств, руб	6,54	7,25
Затраты на комбинированную терапию 1 пациента в течение 4 нед, руб	385,93	445,34
Среднесуточные затраты на комбинированную терапию 1 пациента, руб	13,78	15,91

произведенного препаратов предопределяют различную терапевтическую эффективность, что необходимо учитывать при проведении фармакотерапии. Для достижения целевого АД через 4 нед терапии необходимо назначение двухкомпонентной схемы при использовании оригинального эналаприла (MSD) в суточной дозе 10 мг и трех-, четырехкомпонентной схемы при использовании дженерического эналаприла (Хемофарм) в суточной дозе 20 мг. Данные результаты также подтверждаются результатами других исследований, показывающих преимущества использования оригинального эналаприла над дженерическими аналогами [6].

Значения суточной вариабельности Т/Р при применении препаратов свидетельствуют о возможности использования однократного суточного дозирования оригинального эналаприла в составе двухкомпонентной схемы терапии в данном возрастном периоде, чего нельзя сказать о воспроизведенном препарате, для которого должен быть соблюден двукратный режим дозирования в составе трех- или четырехкомпонентной схемы. Необходимо указать, что по безопасности терапии вышеназванные препараты не имели статистически достоверных различий. По результатам фармакоэкономического анализа оригинальный препарат оказался клинически более эффективным и наименее затратным у лиц старческого возраста, что также согласуется с данными других исследователей [7]. Учитывая короткий срок наблюдения, можно говорить только о влиянии препаратов на суррогатные точки за счет гипотензивного эффекта, и нельзя говорить об оценке их действия на конечные точки за счет известных органопротективных эффектов. Полученные результаты фармакокинетического исследования не позволяют определять наличие или отсутствие биоэквивалентности между ними у лиц старческого возраста, согласно методическим указаниям МЗ и СР РФ «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [8].

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о различиях по фармакокинетическим, фармакодинамическим и фармакоэкономическим показателям между оригинальным и воспроизведенным препаратами эналаприла у лиц старческого возраста с АГ.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Safarova G.L. Demography of aging: current status and research priorities. *Uspekhi Gerontologii* 2009; (1): 49–59. Russian (Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований. *Успехи геронтологии* 2009; (1): 49–59).
- Marcevic S.Ju., Sha'nova S.A., Kutishenko N.I. The study of the clinical equivalence of the two drugs enalapril in hypertensive patients. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2003; (5): 68–71. Russian (Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Кутишенко Н.И. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2003; (5): 68–71).
- Jakusevich V.V. Assessment of the quality of generic drugs in cardiology: realities and possibilities. *Rational Pharmacoter Cardiol* 2005; (1): 13–18. Russian (Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005; (1): 13–18).
- Waeber B, Erne P, Saxenhofer H, et al. Use of drugs with more than 24-hour duration of action. *J Hypertens* 1994;12 (8):67–71.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): S1–266.
- Ostroumova O.D., Bondarec O.V., Shorikova E.G. Treatment of hypertension: comparison klinicheskoyi cost-effectiveness of original and generic drugs. *Sistemnye Gipertenzii* 2008; (4): 18–21. (Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертензии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов. *Системные гипертензии* 2008; (4): 18–21).
- Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chaljab T.A. Sravnitel'naja antigipertenzivnaja jeffektivnost' generikov ingibitora angiotenzinprevrajajuwego fermenta jenalaprila-renitika (jenapa, jednita, inovorila, jenvasa i jenama) i stoimost' lech Comparative antihypertensive efficacy of generic ACE inhibitor enalapril, renitek (Enap, ednita, inovorila, envasa and Enam) and the cost of treatment in patients with essential hypertension. *Arterial'naja gipertenzija* 2000; (1): 52–54. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыба Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитика (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2000; (1): 52–54.
- Conducting qualitative research bioequivalence of drugs. Methodical instructions. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2004 Russian (Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М.: МЗ и СР РФ; 2004).

Поступила: 11.11.2011

Принята в печать: 29.12.2011