

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ГЕНЕРИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТОВ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.А. Белолипецкий, С.Н. Толпыгина, Ю.Б. Зверков, В.В. Писарев,
И.Е. Колтунов, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препаратов амлодипина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией

Н.А. Белолипецкий, С.Н. Толпыгина, Ю.Б. Зверков, В.В. Писарев, И.Е. Колтунов, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Цель. Изучить клиническую эквивалентность 2-х препаратов амлодипина под контролем концентрации в плазме крови и фармакоэкономическую целесообразность их применения у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование включен 31 пациент (14 мужчин и 17 женщин), из которых 21 (66%) с АГ 1 ст. и 10 (34%) – 2 ст., в возрасте 39–81 года (средний возраст – 60 лет). Длительность АГ составила от 6 мес до 43 лет (в среднем – 17,9 лет). Изучали антигипертензивный эффект генерического (Амлорус производства ОАО «Синтез», Россия) и оригинального (Норваск производства «Pfizer», США) амлодипина. До начала и через 2, 4 и 6 нед от начала терапии измеряли артериальное давление (АД), определяли концентрацию амлодипина в венозной крови (методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией), регистрировали побочные эффекты, титровали дозу препаратов. При неэффективности амлодипина в дозе 10 мг/сут. к терапии добавляли гидрохлортиазид 25 мг/сут. После отмены первого изучаемого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом.

Результаты. Оба препарата создают одинаковый уровень лекарственного вещества в крови, обеспечивающий достоверное снижение АД. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) после 6 нед терапии достигли 96,6% пациентов в группе Амлоруса и 90% пациентов в группе Норваска. Добавление гидрохлортиазида потребовалось у 23,3% больных, принимавших Амлорус и у 26,7%, принимавших Норваск. Затраты на лечение на 1 больного в мес составляют 221 р. для Амлоруса и 727 р. для Норваска.

Заключение. Генерический препарат амлодипина Амлорус клинически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному препарату Норваск при значительно более низкой стоимости лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, клиническая эквивалентность, оригинальный препарат, генерик, антагонисты кальция, амлодипин.

РФК 2007;5:39–44

Clinical and pharmacokinetic equivalence of original and generic amlodipine in patients with mild-to-moderate arterial hypertension

N.A. Belolipetskiy, S.N. Tolpygina, J.B. Zverkov, V.V. Pisarev, I.E. Koltunov, V.G. Belolipetskaya, S.J. Martsevich
State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To study clinical equivalence of two amlodipines under the control of their plasma levels and evaluate their pharmacoeconomical efficacy in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. 31 patient with AH were included in the study (14 men and 17 women). 21 (66 %) patients had AH of 1 stage and 10 (34 %) patients had AH of 2 stage. All patients were 39–81 y.o. (average – 60 y.o.) with AH duration 0,5–43 years (average – 17,9 years). Antihypertensive effect of Amlorus (Synthesis, Russia) and Norvasc (Pfizer, USA) was evaluated in the study. Blood pressure (BP), amlodipine plasma levels (by liquid chromatography with mass spectrometry) and side effects were registered before and after 2, 4 and 6 weeks of therapy. Hydrochlorothiazide 25 mg/d was added if the monotherapy with amlodipine 10 mg/d had not been efficient. Therapy with the second studied amlodipine followed the therapy with the first drug.

Results. Both drugs provided similar plasma amlodipine concentrations with significant BP reduction. 96,6 % and 90 % of patients reached BP target level (<140/90 mm Hg) after 6 weeks of Amlorus and Norvasc therapy, respectively. Hydrochlorothiazide was needed in 23,3 % and 26,7 % of patients taking Amlorus and Norvasc, respectively. Cost of Amlorus therapy per patient was 221 rbl/month in comparison with cost of 727 rbl/month for Norvasc therapy.

Conclusion. Generic Amlorus showed clinical and pharmacokinetic equivalency with an original amlodipine Norvasc and lower cost of therapy.

Key words: arterial hypertension, clinical equivalence, original drug, generics, calcium channel blockers, amlodipine.

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:39–44

Артериальная гипертония (АГ) – распространенное и социально значимое заболевание. Российские и Европейские рекомендации по лечению АГ предусматривают использование 6–7 основных групп антигипертензивных препаратов и их комбинаций; предпочтение отдается длительно действующим и хорошо переносимым препаратам. В большинстве случаев для адекватного контроля АД необходима комбинация из двух и более антигипертензивных препаратов. Выбирать антигипертензивный препарат следует с учетом дополнительных показаний и противопоказаний к отдельным группам препаратов [1].

Одни из наиболее часто назначаемых при АГ классов препаратов – антагонисты кальция (АК). Амлоди-

пин – представитель АК дигидропиридинового ряда второго поколения. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, он блокирует кальциевые каналы, ингибируя транспорт ионов кальция внутрь клетки (в большей степени, в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). В связи с этим, амлодипин обладает антиангинальным, гипотензивным и сосудорасширяющим действием. Гипотензивное действие обусловлено прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов, снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Длительность действия более 24 ч. Благодаря постепенно нарастающему и пролонгированному эффекту амлодипин вызывает плавное снижение АД и минимальную ре-

флукторную стимуляцию симпатической нервной системы. Амлодипин уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка при АГ, оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротективное действие при ИБС [2].

Популярность амлодипина у врачей и пациентов обусловлена высокой эффективностью, удобством применения и хорошей переносимостью. Абсолютных противопоказаний к его назначению не существует. В недавно завершившемся многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании ASCOT-BPLA (Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood pressure Lowering Arm) сравнивалось влияние двух терапевтических тактик на частоту развития осложнений у 19 257 пациентов с АГ и тремя и более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Одни пациенты получали амлодипин в дозе 5–10 мг, к которому при необходимости добавлялся периндоприл в дозе 4–8 мг ($n=9639$), другие – атенолол по 50–100 мг, к которому при необходимости добавлялся тиазидный диуретик бендрофлуметиазид в дозе 1,25–2,5 мг ($n=9618$). Конечными точками данного исследования были нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), включая безболевого, и фатальные сердечно-сосудистые исходы. Длительность исследования составила 5,5 лет. В группе амлодипина была ниже частота развития нефатального ИМ (на 13%), общих коронарных исходов (на 13%), общих сердечно-сосудистых исходов и потребности в реваскуляризации (на 16%), общей смертности (на 11%), сердечно-сосудистой смертности (на 24%), фатальных и нефатальных инсультов (на 23%). Различия в общей смертности были обусловлены значимым снижением сердечно-сосудистой смертности при отсутствии различий в летальности от несердечных причин.

Таким образом, амлодипин является высокоэффективным, безопасным и удобным в применении препаратом.

Помимо проблемы выбора оптимального антигипертензивного препарата, перед врачами довольно остро стоит проблема выбора между оригинальным и генерическим препаратом. Генерики – это воссозданные копии оригинальных препаратов, выпускающиеся другими фармацевтическими предприятиями после истечения срока патентной защиты. В состав генерика входят те же фармакологически активные вещества; он выпускается в такой же дозировке и лекарственной форме. Генерические лекарственные препараты широко применяются в мировой медицинской практике. Цены на генерики значительно ниже, чем на соответствующие оригинальные лекарственные препараты, что становится

одной из причин острейшей конкурентной борьбы между производителями двух указанных категорий лекарств. Значительные ценовые преимущества воспроизведенных препаратов привели специалистов в области лекарственного снабжения к выводу о целесообразности широкого использования генериков при условии их строгого отбора. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 20–25 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки генериков. Количество генериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла их известно более 70) и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования препарата [4,5].

Производители генериков по техническому уровню очень неоднородны; соответственно, и эффективность, безопасность и фармацевтические свойства (например, стабильность) генериков колеблются в значительных пределах. Только при точном соблюдении технологии производства и подтверждении его качества в клинических исследованиях можно быть уверенным в том, что генерик обеспечивает тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат, и является безопасным и эффективным [4]. В российской практике достаточно редко проводятся сравнительные клинические исследования эффектов оригинального и генерического препаратов. Эквивалентность генерика оригинальному препарату доказывают путем сравнения их фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и генерика [6,7], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [8,9].

Оригинальный препарат амлодипина Норваск давно известен и пользуется заслуженной популярностью. В настоящее время существует порядка 30-ти генериков амлодипина. Недавно они пополнились новым отечественным генерическим препаратом амлодипина – Амлорусом, биоэквивалентность которого оригинальному амлодипину была доказана в исследованиях на здоровых добровольцах. Комплексное изучение клинической эквивалентности Амлоруса и Норваска под контролем концентрации представляет значительный практический интерес, поскольку позволяет оценить их фармакокинетическую и клиническую эквивалентность, а также фармакоэкономическую целесообразность терапии оригинальным и генерическим препаратами у пациентов с мягкой и умеренной АГ, часто прекращающих лечение исключительно по финансовым соображениям.

Цель исследования – изучение клинической эквивалентности двух препаратов амлодипина под контролем концентрации и фармакоэкономической целесообразности

ности их применения у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

Проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование у больных мягкой и умеренной АГ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено НЭК. Схема проведения исследования представлена на рис. 1.

Включали пациентов с мягкой и умеренной АГ ($140 \leq \text{САД} \leq 180$ мм рт.ст. и/или $90 \leq \text{ДАД} \leq 110$ мм рт.ст.). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, перенесенным в ближайшие 6 мес острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, нарушениями функции печени и почек, подагрой, алкогольным анамнезом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Обследовали 31-го пациента (14 мужчин и 17 женщин), из которых 21 (66%) с АГ I ст. и 10 (34%) – II ст., в возрасте от 39 до 81 года (ср. возраст – 60 лет). Длительность заболевания АГ составила от 6 мес до 43 лет (в среднем – 17,9 лет).

Последовательность назначения курсов оригинального и генерического препарата амлодипина для каждого больного определялась путем рандомизации. Целью лечения было достижение целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст.

Пациенту предоставлялась полная информация об изучаемых препаратах, целях, задачах и методах исследования, после чего он подписывал информированное согласие на участие в исследовании. До его начала все пациенты проходили предварительное обследование, включающее физикальный осмотр, измерение параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС), регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях, общий анализ мочи, общий и биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, креатинин, АСТ, АЛТ). По показаниям проводи-

лись дополнительные исследования (УЗИ, ЭхоКГ, РЭГ, дополнительные анализы и др.).

Содержание визитов

Визит Т₀. Визит включал получение информированного согласия, сбор анамнеза, предварительное обследование, после чего на 2 нед отменялась вся медикаментозная терапия («период отмывания»).

Визит Т₁. Через 2 нед после визита Т₀ пациенту выдавался один из исследуемых препаратов, согласно схеме рандомизации, с рекомендацией принимать 1 таблетку утром в одно и то же время. Первый прием препарата осуществлялся в клинике в присутствии врача. Непосредственно перед приемом и через 2 ч измеряли САД, ДАД и ЧСС. Следующий визит назначался через 2 нед натошак без приема исследуемого препарата (через 24 ± 1 ч после приема последней таблетки).

Визит Т'₁. Через 2 нед после визита Т₁ пациент приходил утром натошак. У него измеряли АД и ЧСС и брали пробу крови для определения концентрации амлодипина. В случае достижения целевых значений АД пациент продолжал лечение одним из препаратов амлодипина в дозе 5 мг/сут. При неэффективности назначенной терапии дозу амлодипина увеличивали до 10 мг/сут. Очередную дозу препарата (5 или 10 мг) пациент принимал в присутствии врача; через 2 часа у него снова измеряли АД и ЧСС, регистрировали побочные эффекты.

Визит Т''₁. Пациент приходил через 2 нед после визита Т'₁ утром натошак, не принимая очередную дозу препарата. Измеряли параметры гемодинамики и брали пробу крови для определения концентрации амлодипина. В случае достижения целевых значений АД пациент продолжал лечение одним из препаратов амлодипина в дозе 5–10 мг/сут еще в течение 2 нед. При неэффективности монотерапии амлодипином назначалась комбинированная терапия в составе: амлодипин 10 мг/сут + гипотиазид 25 мг/сут. Пациент в присутствии врача принимал очередную дозу препарата и через 2 ч у него измеряли АД и ЧСС, регистрировали побочные эффекты.

Визит Т₂. Через 6 нед активного лечения у пациента измеряли АД и ЧСС, регистрировали ЭКГ и брали пробу крови для определения концентрации амлодипина. Затем пациент в присутствии врача принимал последнюю дозу препарата, и через 2 ч у него снова измеряли АД и ЧСС, после чего начинался 2-недельный отмывочный период.

Через 14 дней после отмены первого изучаемого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. Визиты в клинику и процедуры проводились по той же схеме (визиты Т₃ – Т₄).

Измерение параметров гемодинамики

АД на руках измеряли в положении сидя после 5 мин отдыха трижды с интервалом между измерениями в 2–

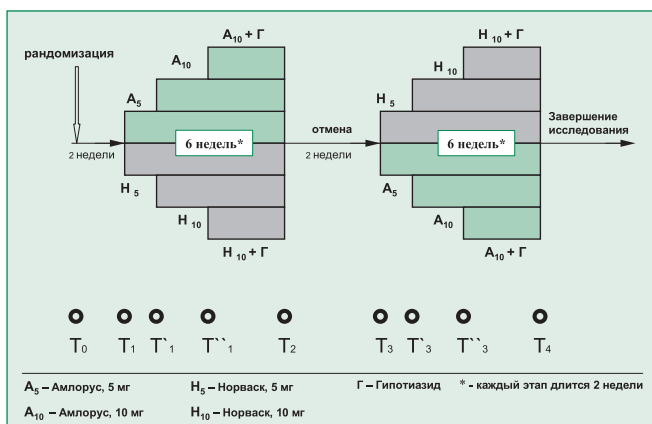


Рисунок 1. Дизайн исследования

3 мин и выбирали наименьшее значение. Руку для дальнейших измерений выбирали на первом визите после измерения АД на двух руках (в пользу более высоких значений). АД измеряли с помощью автоматического прибора для измерения артериального давления производства MediTech (США). ЧСС считали в течение 1 мин, контролируя время по секундомеру.

Определение амлодипина в плазме крови

Пробы крови брали до приема очередной дозы препарата из локтевой вены в количестве 5 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина. Пробы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, полученную плазму хранили при $t\ 36^{\circ}\text{C}$ до анализа. Концентрацию амлодипина в плазме определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии («Agilent 1100», США) с масс-спектрометрическим детектированием (электроспрей). В работе использовали субстанцию амлодипина, предоставленную фирмой-производителем. Детектирование проводилось по протонированному молекулярному иону $(M+H)^+$ с $m/z\ 409,3$.

Калибровочную кривую получали в результате анализа проб сыворотки с добавками известных количеств амлодипина. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 1,00 – 25 нг/мл. График описывался линейным уравнением $Y=mx+b$, где $m=1,223 \cdot 10^4$, $b=1,260 \cdot 10^4$, коэффициент корреляции 0,9985, предел обнаружения 0,50 нг/мл.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием стандартных методов описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), критериев значимости (t-критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни и т.д.). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего.

Результаты

Динамика концентраций амлодипина в плазме крови больных на фоне регулярного приема препаратов Амлорус и Норваск представлена на рис. 2. Достоверных различий не было зарегистрировано ни в одной точке. У 1 пациентки амлодипин не определялся ни в одной точке на фоне приема обоих препаратов.

Динамика АД на фоне 6-недельного приема Амлоруса и Норваска представлена на рис. 3 и 4. Оба препарата вызывали достоверное снижение САД по сравнению с исходными значениями уже через 2 нед регулярного приема в дозе 5 мг и более выраженное – через 4 и 6 нед. Снижение ДАД при каждом визите через 2 ч после приема очередной дозы препарата также было достоверным, однако колебания ДАД через 4 и, особенно, через 6 нед были существенно меньше.

Различие в степени снижения ДАД между препаратами через 2 нед терапии было на грани достоверно-

сти ($p=0,05$), однако при дальнейшем приеме нивелировалось.

Средние значения ЧСС на фоне регулярного приема Амлоруса и Норваска представлены в табл. 1. Влияние Амлоруса и Норваска на ЧСС было незначительным и недостоверным.

Зависимость величины гипотензивного эффекта от уровня амлодипина в плазме крови больных характеризовалась очень высокими значениями коэффициента линейной корреляции (табл. 2). Интересно, что у пациентки Л., у которой амлодипин не детектировался ни в одной точке, наблюдался хороший гипотензивный эффект при приеме обоих препаратов. По-видимому, это можно объяснить «эффектом плацебо» при невысоком исходном давлении (140-144/92 мм рт.ст.).

Характер побочных эффектов при приеме изучаемых препаратов представлен в табл. 3. У 2-х пациентов при приеме Норваска наблюдались незначительные отеки нижних конечностей, не потребовавшие исключения из исследования. Через 10-12 дней отеки исчезли. У 1-й пациентки при приеме Амлоруса наблюдались выраженные отеки стоп и голеней, потребовав-

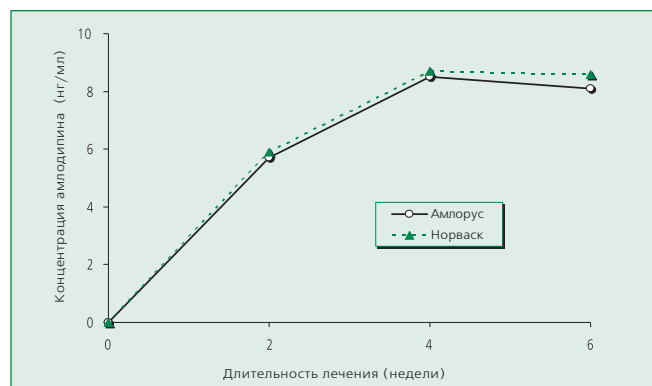


Рисунок 2. Средние фармакокинетические профили амлодипина у больных мягкой и умеренной АГ на фоне регулярного приема Амлоруса и Норваска (n=29)

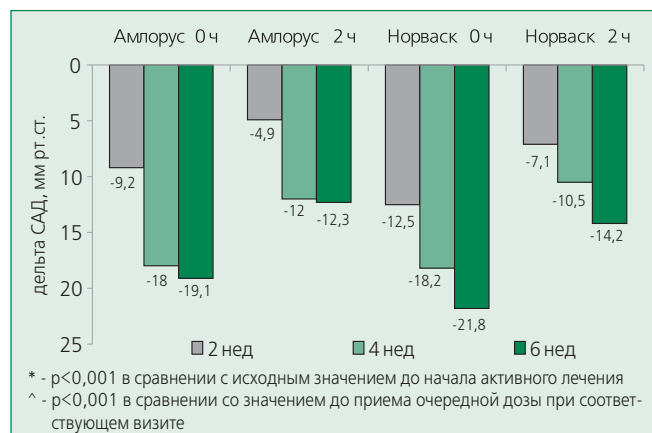


Рисунок 3. Динамика САД у больных мягкой и умеренной АГ до приема очередной дозы препарата и через 2 часа после приема на фоне терапии Амлорусом и Норваском (n=30)

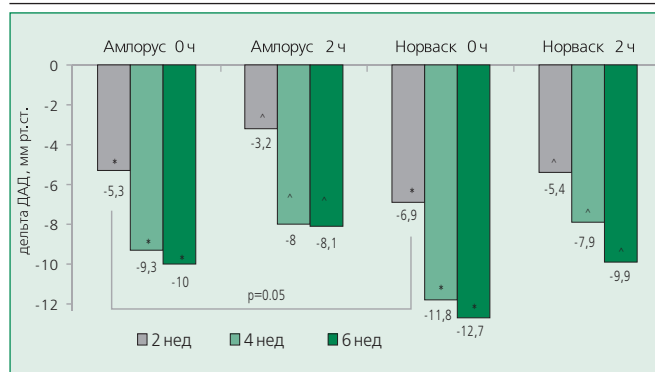


Рисунок 4. Динамика ДАД у больных мягкой и умеренной АГ до приема очередной дозы препарата и через 2 часа после приема на фоне терапии Амлорусом и Норваском (n=30). Обозначения те же, что и на рис. 3

шие исключения из исследования.

Результаты индивидуального анализа представлены в табл. 4. По всем показателям препараты практически не отличались друг от друга, за исключением влияния на ДАД. Однако важно отметить, что у 3-х пациентов при приеме обоих препаратов не было достигнуто целевое значение САД и у 2-х – ДАД. При этом, в случае Норваска у пациента К. не было достигнуто целевое значение САД и ДАД на фоне гораздо более низких (практически следовых) концентраций амлодипина в крови, по сравнению с приемом Амлоруса, что может свидетельствовать о нерегулярном приеме Норваска. Пациентка Д. во время лечения Норваском сломала руку, что также могло сказаться на эффективности терапии по сравнению с Амлорусом.

Средняя доза Амлоруса и Норваска во время последнего визита была одинакова и составила 8,5 мг/сут. При монотерапии Амлорусом целевой уровень АД был достигнут в 76,6% случаев и в 73,3% случаев при монотерапии Норваском, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

С учетом комбинированной терапии целевого уровня САД и ДАД (АД < 140/90 мм рт.ст.) в результате 6 нед терапии достигли 29 пациентов (96,6%) в группе Амлоруса и 27 (90%) пациентов в группе Норваска; добавление ГХТ потребовалось у 7 (23,3%) больных, принимавших Амлорус и у 8 (26,75%), принимавших Норваск.

Таблица 1. Средние значения ЧСС у больных мягкой и умеренной АГ до и через 2 ч после приема очередной дозы препарата на фоне терапии Амлорусом и Норваском (n=30)

Препарат	Показатель, уд./мин	Период исследования			
		Исходные данные	2 нед	4 нед	6 нед
Амлорус	ЧСС 0	68,6±12,2	70,4±12,2	68,3±8,3	68,4±8,0
	ЧСС 2ч	70,3±9,5	70,5±8,7	71,8±9,6	69,6±6,5
Норваск	ЧСС 0	66,4±9,4	69,1±11,2	68,3±7,7	66,7±8,0
	ЧСС 2ч	67,7±8,8	69,6±8,5	69,5±7,8	68,6±7,6

Данные представлены в виде М±SD

Таблица 2. Коэффициент корреляции между концентрацией амлодипина и показателями гемодинамики у больных АГ на фоне терапии Амлорусом и Норваском (n=30)

Препарат	САД	ДАД	ЧСС
Амлорус	-0,97	-0,96	-0,99
Норваск	-0,91	-0,98	-0,75

Таблица 3. Нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне приема Амлоруса и Норваска (n=31)

Описание побочного эффекта	Число наблюдений	
	Амлорус	Норваск
Незначительные отеки нижних конечностей (не требовалось исключение из исследования)	-	2*
Выраженные отеки стоп и голеней (потребовалось исключение из исследования)	1*	-
Перелом руки	-	1**

Примечание * – вероятная связь с приемом препарата

** – сомнительная связь с приемом препарата

При анализе стоимости лечения с учетом средних доз препаратов амлодипина и ГХТ в обеих группах (8,5 мг амлодипина и 5,83 мг ГХТ при использовании Амлоруса и 8,5 мг амлодипина и 6,67 мг ГХТ при использовании Норваска) было установлено, что реальная стоимость лечения 1-го больного в месяц при равной безопасности составляет 221 р. для Амлоруса и 727 р. для Норваска (разница в стоимости почти в 3,3 раза). При подсчете стоимости снижения ДАД на 1 мм рт.ст. ценовые различия оказались несколько меньше, составив 22,6 р. для Амлоруса против 57,2 р. для Норваска. Средняя цена препарата рассчитывалась на основании цен на препарат в аптечной сети г. Москвы (www.apteka.ru) на 17.11.2007. Таким образом, суммарные затраты на лечение для обеспечения эквивалентного антигипертензивного эффекта при одинаковой безопасности при использовании генерического препарата амлодипина Амлоруса оказались значительно ниже, чем при применении оригинального препарата Норваск.

Обсуждение

Идентичность основного действующего лекарственного вещества еще не гарантирует равного терапевтического эффекта и профиля безопасности генерического

Таблица 4. Результаты индивидуального анализа клинической эффективности Амлоруса и Норваска (n=30)

Результат	Число пациентов	
	Амлорус	Норваск
Не достигли целевого значения САД < 140 мм рт.ст.	6	5
Не достигли целевого значения ДАД < 90 мм рт.ст.	2	6
Не достигли целевого значения САД и ДАД (САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.)	1	3
Не достигли целевого значения САД ≤ 140 мм рт.ст.	5	3
Не достигли целевого значения САД ≤ 90 мм рт.ст.	2	2
Не достигли целевого значения САД и ДАД (САД ≤ 140 мм рт.ст. и ДАД ≤ 90 мм рт.ст.)	1	1
Потребовалось увеличение дозы с 5 мг до 10 мг	21	21
Потребовалось добавление гипотиозида	7	8

го и оригинального препарата, поскольку существенное значение имеют качество составляющих (активного вещества и инертных примесей, наполнителей и т.д.) и особенности технологического процесса. Имеются данные как о полной терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препарата [6, 7], так и неполной [10] при равной безопасности. В ряде исследований была выявлена клиническая эквивалентность при худшем профиле безопасности [8]. В других - меньшая эффективность и худшая переносимость.

Результаты изучения фармакокинетики Амлоруса и Норваска у больных мягкой и умеренной АГ свидетельствуют о полной фармакокинетической эквивалентности генерического препарата оригинальному и подтверждают результаты их сравнительного изучения у здоровых добровольцев [11].

В данном исследовании подтверждена высокая эффективность монотерапии амлодипином при мягкой и умеренной АГ, составившая 73-77%, что соответствует данным большинства авторов [12].

Достижение целевого уровня АД в 90-96% на фоне терапии амлодипином в сочетании с ГХТ свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности данной комбинации при лечении больных мягкой и умеренной АГ.

Полученные нами данные подтверждают сопоставимость эффекта двух препаратов амлодипина: Амлоруса и Норваска – как в виде монотерапии, так и в комбинации с ГХТ у больных мягкой и умеренной АГ. Наблюдавшаяся тенденция к различию в степени снижения САД и ДАД после 2-х нед терапии обусловлена, по-видимому, постепенным нарастанием гипотензивного эффекта, достигающего своего максимума к 4-6-й нед приема. Исчезновение различий в степени снижения АД к 4-й неделе приема подтверждает это.

Отсутствие достоверного изменения ЧСС на фоне лечения амлодипином свидетельствует о том, что препарат не активирует симпатно-адреналовую систему, что характерно для короткодействующих препаратов из

группы АК [1].

Одинаковая частота развития побочных эффектов на фоне приема оригинального и генерического препарата свидетельствует о высоком качестве производства Амлоруса и его безопасности.

Данное исследование было небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения ограничился 6-ю нед лечения каждым из них. Оценка соотношения эффектов обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения требует более длительных исследований.

Заключение

Генерический препарат амлодипина Амлорус безопасен и терапевтически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному препарату Норваск при значительно более низкой стоимости лечения.

Литература

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е издание. М.: МИА; 2005.
3. Dahl F B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.
4. Pilot Procurement Project for Quality and Sourcing (Pre-qualification) of HIV/AIDS drugs. WHO Drug Information 2002;16(1):31-2.
5. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003;(3):103-4.
6. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилора ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Рационал фармакотер кардиол 2005;(3):35-40.
7. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Росс кардиол журн 2004;(4):53-6.
8. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. Рационал фармакотер кардиол 2005;(3):29-34.
9. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000;(1):52-4.
10. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Шилова Е.В. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных АГ 1-2ст. Рационал фармакотер кардиол 2007;(3):15-21.
11. Белолипецкая В.Г., Кузнецова А.А., Суханов Я.В. и др. Новый отечественный антагонист кальция Амлорус: сравнительное фармакокинетическое исследование с Норваском. Трудный пациент 2006;4(8):35-8.
12. Погосьянц О.Б. Амлодипин: что можно сказать нового? РМЖ 2004;12(23):1321-23.