

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО И ДЖЕНЕРИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТОВ КАРВЕДИЛОЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1-2-Й СТЕПЕНИ

Е.И. Бамбышева, С.Н. Толпыгина, Д.Ф. Гуранда, И.Е. Колтунов,
В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологий, Москва

Клиническая и фармакокинетическая эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертонией 1-2-й степени

Е.И. Бамбышева, С.Н. Толпыгина, Д.Ф. Гуранда, И.Е. Колтунов, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Цель. Изучить клиническую эквивалентность оригинального и дженерического препаратов карведилола под контролем концентрации в плазме, а также фармакоэкономическую целесообразность их применения у больных артериальной гипертонией (АГ) 1-2-й степени.

Материал и методы. Проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование клинической и фармакокинетической эквивалентности дженерического (Ведикардол®, ОАО «Синтез», Россия) и оригинального (Дилатренд®, «Хоффманн - Ля Рош», Швейцария) препаратов карведилола у больных АГ 1-2-й степени. В исследование были включены 30 пациентов (8 мужчин и 22 женщины) с АГ 1-й ст. (3,3%) и 2-й ст. (96,7%); средний возраст – 57 лет. Пациентам назначали оригинальный или дженерический карведилол в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки. При недостаточном гипотензивном эффекте дозу препарата увеличивали, а при неэффективности монотерапии добавляли гидрохлортиазид. Через 2 нед после отмены первого изучаемого препарата проводился аналогичный курс терапии с другим препаратом. На всех визитах непосредственно до и через 2 ч после приема препарата брали пробы крови для определения концентрации карведилола; измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС), регистрировали побочные эффекты. Концентрацию карведилола в плазме определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектированием.

Результаты. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) после 6 нед терапии достигли 75% пациентов в группе Ведикардола® и 75% пациентов в группе Дилатренда®; добавление гидрохлортиазида потребовалось у 45% больных, принимавших Ведикардол® и у 40%, принимавших Дилатренд®. Монотерапия оказалась эффективна более чем у половины больных в обеих группах. Влияние на ЧСС было более выраженным у Дилатренда®. Однако в целом отрицательный хронотропный эффект обоих изучаемых препаратов был незначительным. По частоте и выраженности нежелательных явлений препараты значительно не отличались.

Заключение. Дженерический препарат карведилола Ведикардол® терапевтически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному карведилолу, но лечение им обходится дешевле.

Ключевые слова: артериальная гипертония, клиническая эквивалентность, фармакокинетика, оригинальный препарат, дженерик, β-адреноблокаторы, карведилол.

РФК 2008;3:39-44

Estimation of clinical and pharmacokinetic equivalence of original and generic carvedilols in patients with hypertension of 1-2 grades

E.I. Bambyшева, S.N. Tolpygina, D.F. Guranda, I.E. Koltunov, V.G. Belolipetskaja, S.J. Martsevich.
State Research Center of Preventive Medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To study clinical equivalence of original (Dilatrend®, «Hoffmann-La Roche», Switzerland) and of generic (Vedicardol®, «Synthesis», Russia) carvedilols with estimation of their serum level. And to study pharmacoeconomic advantages of their usage in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 stages.

Material and methods. Study was double blind, randomized, crossed. 30 patients (8 men and 22 women, 57 y.o. average) with HT of 1 stage (3,3 %) and 2 stage (96,7 %) were included in the study. Original or generic carvedilols (12,5 mg twice a day) were prescribed to the patients. Hydrochlorothiazide was added followed carvedilol dose enlargement if initial antihypertensive effect had been insufficient. The second similar course of therapy with other carvedilol took place in 2 weeks after cancellation of the first carvedilol. Carvedilol serum level, blood pressure (BP), heart rate (HR) and side effects were registered on each visit.

Results. 75 % of Vedicardol-group patients and 75 % of Dilatrend-group patients had reached target BP level (<140/90 mm Hg). Monotherapy was effective more than in a half of patients in both groups. Dilatrend had more expressed influence on HR in comparison with Vedicardol. Both drugs did not differ significantly in frequency and intensity of side effects.

Conclusion. Generic carvedilol (Vedicardol®) has clinical efficiency and pharmacokinetics similar to these of original carvedilol (Dilatrend®). Generic carvedilol has lower cost of treatment than this in original carvedilol.

Key words: arterial hypertension, clinical equivalence, pharmacokinetics, original drug, generics, beta adrenoblockers, carvedilol.

Rational Pharmacother. Card. 2008;3:39-44

Для лечения артериальной гипертонии (АГ) используют 5 основных групп препаратов и их комбинации. Согласно Европейским рекомендациям 2007 г., β-адреноблокаторы (БАБ) остаются одним из основных классов гипотензивных препаратов [1].

По механизму действия БАБ являются конкурентными антагонистами катехоламинов. Препараты данной группы весьма неоднородны и отличаются по кардио-

селективности, внутренней симпатической активности, липофильности, продолжительности действия и т.д. [2]. Они нашли применение в медицинской практике для эффективного контроля уровня АД, при ишемии миокарда, нарушениях сердечного ритма. Способность БАБ предупреждать развитие осложнений АГ и ИБС и уменьшать смертность подтверждена многоцентровыми исследованиями (HAPPHY, MAPHY, STOP-Hyperten-

Таблица 1. Динамика концентрации карведилола в плазме крови больных АГ 1-2-й ст. на фоне приема Ведикардола и Дилатренда, нг/мл (в скобках указана средняя доза препарата на визите, n=20)

Препарат	До приема препарата			Через 2 часа после приема препарата		
	2 нед	4 нед	6 нед	2 нед	4 нед	6 нед
Ведикардол	8,5±5,7 (12,5)	12,3±12,8 (20,0)	12,0±9,5 (20,6)	16,1±11,3	19,5±16,4	22,3±26,9
Дилатренд	7,7±6,2 (12,5)	9,5±8,8 (19,4)	13,5±14,1 (20,0)	23,0±22,4	32,6±28,4	18,4±17,8

вся медикаментозная терапия, влияющая на уровень АД и ЧСС («период отмывания»). На всех визитах до и через 2 ч после приема препарата измерялись АД и ЧСС и отбирались пробы крови для определения концентрации карведилола.

На визите T₁ пациенту назначали 12,5 мг препарата Ведикардол® или оригинального карведилола 2 раза в сутки. Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Следующий визит назначался через 2 нед, натошак, через 12±1 ч после приема последней таблетки.

В случае достижения целевых значений АД на визите T₁ пациент продолжал лечение одним из препаратов карведилола в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки еще в течение 4 нед. При неэффективности назначенной терапии дозу карведилола увеличивали до 25 мг 2 раза в сутки.

В случае достижения целевых значений АД на визите T₁ пациент продолжал лечение одним из препаратов карведилола в дозе 12,5 – 25 мг 2 раза в сутки еще в течение 2 нед. При неэффективности монотерапии карведилолом назначалась комбинированная терапия [карведилолом 25 мг 2 раза в сутки + гидрохлортиазид (ГХТ) 25 мг 1 раз в сутки]. Через 14 дней после отмены первого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. Визиты в клинику и процедуры проводились по той же схеме (визиты T₃ – T₄).

Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов осуществляли во время каждого визита.

Целью лечения было достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. Критерии неэффективности терапии: значения АД выше целевого уровня.

Методы определения карведилола в плазме. Про-

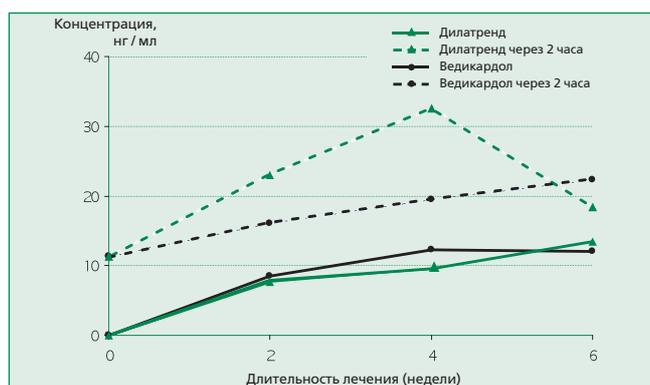


Рисунок 2. Средние фармакокинетические профили карведилола у больных АГ 1-2-й ст. на фоне регулярного приема Ведикардола и Дилатренда (n=20)

бы крови отбирались 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 -36°С до анализа. Концентрацию карведилола в плазме определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектированием (флуоресцентный детектор «Schoeffel», США). Детектирование осуществлялось без отсекающих фильтров при λ_{возбужд} = 285 нм. В работе использовалась аналитическая хроматографическая колонка «Serapon C₁₈», 4,0x100, 5μ («Элсико», Россия). Минимальная обнаруживаемая концентрация препарата составила 0,5 нг/мл.

Статистическая обработка результатов. Статистическая обработка результатов выполнялась с помощью пакетов программ STATISTICA 6.0 (ANOVA) и MS EXCEL 2002. Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных

Таблица 2. Средние значения АД (мм рт.ст.) у больных АГ 1-2-й ст. на фоне терапии Ведикардолом и Дилатрендом (n=20)

Показатель		Период			
		исходно	2 нед	4 нед	6 нед
САД, мм рт.ст.	Ведикардол	151,0±11,7	142,4±14,0*	137,0±12,5*	133,3±10,9*
	Дилатренд	153,3±12,1	142,7±13,9*	139,0±14,1*	132,6±9,1*
ДАД, мм рт.ст.	Ведикардол	92,2±6,8	89,3±11,2	87,1±8,8*	83,8±9,6*
	Дилатренд	92,0±8,4	88,3±9,0*	85,4±10,6*	82,0±7,6*

* - p<0,05 в сравнении с исходным значением

Таблица 3. Средние значения ЧСС у больных АГ 1-2-й ст. до и через 2 часа после приема очередной дозы препарата на фоне терапии Ведикардолом и Дилатрендом, уд/мин (n=20)

Показатель	Период			
	исходно	2 нед	4 нед	6 нед
Ведикардол	71,0±8,2	67,9±9,0	67,6±7,4	68,1±8,1
Дилатренд	74,6±11,7	71,2±9,4	69,3±9,5*	67,1±7,5*

* - p<0,05 в сравнении с исходным значением

отклонений), так и известные критерии значимости (t – критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни и т.д.) методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего.

Результаты

В исследование включено 30 пациентов, завершили исследование 20 пациентов (трое выбыли из-за нарушения протокола / немотивированного отказа; семеро – из-за нежелательных явлений (НЯ)).

Фармакокинетический анализ

Динамика концентраций карведилола в плазме больных на фоне регулярного приема препаратов Ведикардола® и Дилатренда® представлена в табл. 1, а усредненные фармакокинетические кривые – на рис. 2. Достоверных различий средних значений концентраций зарегистрировано не было. Средние значения доз на визитах не различались.

Обращает на себя внимание высокая межиндивидуальная вариабельность концентраций карведилола, что типично для препаратов, характеризующихся полиморфизмом метаболической активности ферментов цитохрома P₄₅₀.

Фармакодинамический анализ

Динамика АД на фоне регулярного приема Ведикардола® и Дилатренда® представлена в табл. 2.

Оба препарата вызывали достоверное снижение САД по сравнению с исходными значениями уже через 2 нед регулярного приема в дозе 12,5 мг и более выраженное – через 4 и 6 нед. Снижение САД на каждом визите через 2 ч после приема очередной дозы препарата также было достоверным, однако колебания САД через 4 и особенно 6 нед были существенно меньше. Разница в динамике АД между препаратами была недостоверной. Гипотензивный эффект изучаемых препаратов, определяемый как разница между текущим и исходным значениями, представлен на рис. 3.

Оба препарата обладали выраженным гипотензивным эффектом, при этом разница между ними была недостоверной. Оба препарата снижали ДАД. До-

Таблица 4. Значения коэффициента корреляции между концентрацией карведилола и показателями гемодинамики у больных АГ 1-2-й ст. на фоне терапии Ведикардолом и Дилатрендом (n=20)

Препарат	САД	ДАД	ЧСС
	Перед приемом очередной дозы		
Ведикардол	-0,9682	-0,8843	-0,8470
Дилатренд	-0,9971	-0,9735	-0,9702
Через 2 ч после приема очередной дозы			
Ведикардол	-0,9760	-0,9764	-0,5300
Дилатренд	-0,6367	-0,6765	-0,6945

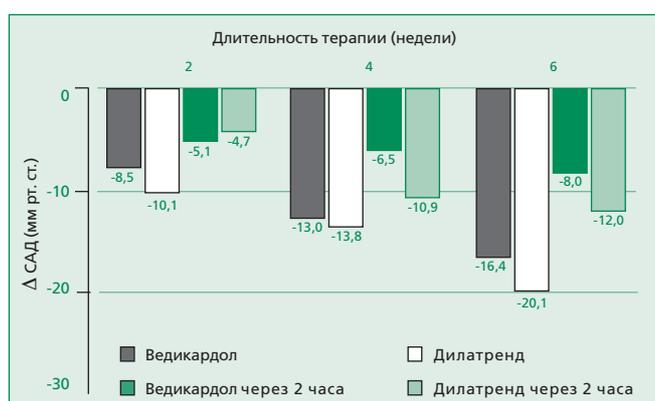


Рисунок 3. Динамика САД у больных АГ 1-2-й ст. до приема и через 2 часа после приема очередной дозы препарата на фоне 6-недельной терапии Ведикардолом и Дилатрендом (n=20)

стоверным это снижение становилось при приеме Ведикардола® через 4 нед, а при приеме Дилатренда® – через 2 нед. Снижение ДАД через 2 ч после приема очередной дозы препарата на всех визитах было достоверным для обоих сравниваемых препаратов.

Разница между препаратами, как и в случае с САД, была недостоверной, за исключением одного значения (до приема очередной дозы через 4 нед от начала терапии, однако и в этом случае разница между препаратами была минимальной – 1,7 мм рт.ст.).

Гипотензивный эффект изучаемых препаратов в отношении ДАД представлен на рис. 4. Оба препарата обладали выраженным гипотензивным эффектом, несколько более сильным при терапии Дилатрендом®.

Средние значения ЧСС на фоне регулярного приема Ведикардола® и Дилатренда® представлены в табл. 3. По сравнению с Ведикардолом® влияние Дилатренда® на ЧСС было более выраженным. Однако достоверная разница между препаратами наблюдалась только в 1 точке – до приема очередной дозы после 6 нед активного лечения. Данные представлены на рис. 5.

Корреляционный анализ

Зависимость гемодинамических эффектов от уров-

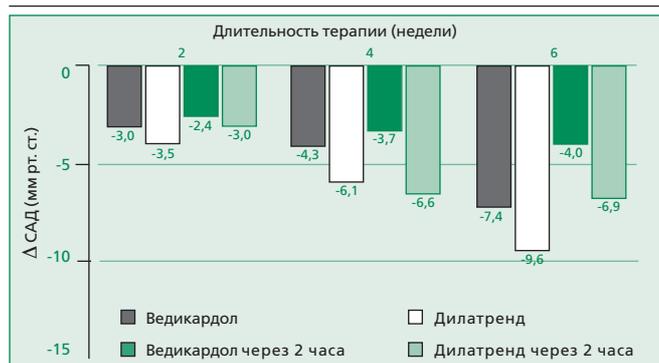


Рисунок 4. Динамика ДАД у больных АГ 1-2-й ст. до приема и через 2 ч после приема очередной дозы препарата на фоне терапии Ведикардолом и Дилатрендом (n=20)

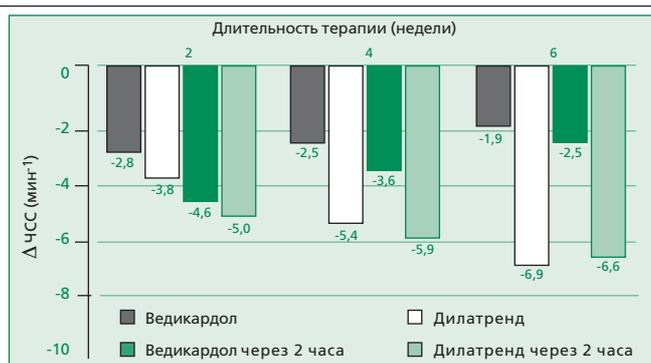


Рисунок 5. Отрицательный хронотропный эффект у больных АГ 1-2-й ст. до и через 2 ч после приема очередной дозы препарата на фоне терапии Ведикардолом и Дилатрендом

ня карведилола в плазме больных перед приемом очередной дозы препарата характеризовалась очень высокими значениями коэффициента линейной корреляции (табл. 4).

Характер НЯ при приеме изучаемых препаратов представлен в табл. 5. Наиболее часто отмечались головная боль, слабость и брадикардия. У 7 пациентов выраженность НЯ потребовала исключения из исследования: 4 пациента были выведены из исследования при приеме Ведикардола® и 3 – при приеме Дилатренда®. Характер НЯ свидетельствует об их вероятной связи с приемом препаратов.

Результаты индивидуального анализа представлены в табл. 6. Хорошо видно, что по всем показателям препараты практически не отличались друг от друга.

Фармакоэкономическая оценка эффективности терапии

Средняя доза Ведикардола® на завершающем визите

Таблица 5. Характер НЯ, наблюдавшихся при регулярном приеме Ведикардола и Дилатренда (n=30)

Описание побочного эффекта	Порядок приема препарата	
	Ведикардол	Дилатренд
Сильные головные боли	1 (выбыл)	-
Сильные головные боли	2	1
Головокружение, боль за грудиной	-	2
Головные боли, головокружение	-	1 (выбыл)
Брадикардия	1	2
Головные боли, головокружение	-	1 (выбыл)
Слабость, головокружение	1 (выбыл)	-
Боль в животе в течение 3 дней	1	-
Брадикардия, слабость, сильное головокружение, тошнота	1 (выбыл)	-
Головные боли, онемение лица	1 (выбыл)	-
Слабость, головокружение, перебои в работе сердца	-	1 (выбыл)
Всего:	8	8

составила 20,6 мг, Дилатренда® – 20 мг, а ГХТ в этих группах – 5,5 мг и 5 мг, соответственно (различия статистически недостоверны). При анализе стоимости лечения с учетом средних доз препаратов было подсчитано, что затраты на снижение САД на 20 мм рт.ст. для 1 больного в месяц составляют 324,5 руб. для Ведикардола® и 561,3 руб. для Дилатренда®. Снижение ДАД на 10 мм рт.ст. обходилось каждому пациенту, принимавшему Ведикардол®, в 342 руб., а при приеме Дилатренда® – в 581 руб. Данные о ценах взяты из электронной справочной системы www.ArtecaMos.ru на 24.06.2008.

Таким образом, суммарные затраты на лечение для обеспечения эквивалентного гипотензивного эффекта при использовании дженерического карведилола Ведикардола® оказались ниже, чем при применении оригинального препарата.

Таблица 6. Результаты индивидуального анализа клинической эффективности Ведикардола по отношению к Дилатренду (n=20)

Показатель	Количество пациентов	
	Ведикардол	Дилатренд
Достигнуто целевое значение САД и ДАД (САД < 140 мм рт.ст и ДАД < 90 мм рт.ст)	15	15
Не достигнуто целевое значение САД и/или ДАД (САД < 140 мм рт.ст или ДАД < 90 мм рт.ст)	5	5
Не достигнуто целевое значение САД < 140 мм рт.ст	1	1
Не достигнуто целевое значение ДАД < 90 мм рт.ст	1	1
Не достигнуто целевое значение САД и ДАД (САД < 140 мм рт.ст и ДАД < 90 мм рт.ст)	3	3
Потребовалось увеличение дозы с 12,5 мг до 25 мг	13	11
Потребовалось добавление гидрохлортиазид	9	8

Обсуждение

В данном исследовании подтверждены клиническая эквивалентность и фармакоэкономическая целесообразность использования дженерического препарата карведилола Ведикардола® в сравнении с оригинальным препаратом.

Результаты фармакокинетического изучения Ведикардола® и Дилатренда® у больных АГ 1–2-й ст. свидетельствуют об их фармакокинетической эквивалентности в условиях клинического применения. Важно отметить, что наиболее значимый и информативный показатель – значение концентраций карведилола перед приемом очередной дозы – практически совпадал во всех точках. Вместе с тем, через 2 и особенно 4 нед от начала лечения уровень карведилола через 2ч после приема Дилатренда® недостоверно превышал таковой через 2 ч после приема Ведикардола®. Скорее всего, это связано с более быстрым всасыванием карведилола при приеме оригинального препарата, что наблюдалось и в ходе изучения биоэквивалентности сравниваемых препаратов на здоровых добровольцах. Однако и в этом случае различия были минимальны и недостоверны. После 6 нед лечения разница в уровне концентрации карведилола через 2 ч после приема изучаемых препаратов нивелировалась.

Достижение целевого уровня АД у 75% больных (при приеме как Дилатренда®, так и Ведикардола®) свидетельствует о выраженной гипотензивной активности сравниваемых препаратов при лечении больных АГ 1-2-й ст. Монотерапия оказалась эффективна более чем у половины больных в обеих группах. По данным литературы, зависимость величины гипотензивного эффекта от концентрации карведилола в плазме больных характеризуется высокими значениями коэффициента линейной корреляции [13].

Отрицательный хронотропный эффект обоих изучаемых препаратов был меньше, чем у «чистых» β-блокаторов, что делает препараты карведилола более привлекательными в терапии пациентов с исходно низкими значениями ЧСС [14].

По частоте и выраженности НЯ препараты значительно не отличались. Однако важно отметить, что большинство НЯ наблюдалось при приеме первых доз препарата – у 10 пациентов (6 – Ведикардол® и 4 – Дилатренд®). У 2 пациентов НЯ наблюдались при приеме обоих препаратов (интенсивные головные боли и брадикардия). Лишь у 1 пациента НЯ наблюдались только при приеме второго препарата (Дилатренд® – головокружение, боль за грудиной).

Полученные результаты свидетельствуют в пользу экономической выгоды широкого использования дженериков. Однако при расчете стоимости лечения необходимо учитывать затраты, связанные с лечением НЯ, возникающих на фоне приема обоих препаратов. Разумеется, полученные данные нельзя экстраполировать на все дженерики, поскольку соотношение цена/качество лечения у них различные. В идеале для каждого дженерического препарата должны быть доступны полученные в результате клинических исследований данные о соответствии доз. На основании этого можно рассчитать экономическую целесообразность замены оригинального препарата на его дженерик.

Заключение

Дженерический препарат карведилола Ведикардол® имеет сходный профиль безопасности, а также терапевтически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному препарату при значительно более низкой стоимости лечения.

Литература

- 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(6):1105-87.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al.; The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62.
- Spöner G., Bartsch W., Strein K., Müller-Beckmann B., Böhm E. Pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(3):317-327.
- Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S.H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10(2):113-7.
- Giugliano D., Acampora R., Marfella R., et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):955-9.
- Pollare T., Lithell H., Selinus I., Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on car-

bohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989;298(6681):1152-7.

- Lysko P.G., Webb C.L., Gu J.L. et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(2):277-81.
- Noguchi N., Nishino K., Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 2000;59(9):1069-76.
- Weber M.A., Sica D.A., Tarka E.A. et al. Controlled-release carvedilol in the treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98(7A):32L-38L.
- Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная гипотензивная эффективность дженериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла – ренитек (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2000;6(1):52-4.
- Красных Л.М., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола – Ведикардола и Дилатренда. *Трудный пациент* 2006;(10):15-7.
- Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:335-46.
- Leonetti G., Sampieri L., Cuspidi C. et al. Resting and postexercise hemodynamics effects of carvedilol, a,b-adrenergic blocker and precapillary vasodilator in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 Suppl 11:S94-6.