



## Взаимозаменяемость лекарственных препаратов в кардиологии. Возможности дженериков

*Инновационные лекарственные средства в силу высокой стоимости доступны далеко не всем слоям населения. Однако сегодня на фармацевтическом рынке появляется все больше качественных дженерических препаратов. На вопрос, насколько дженерики эквивалентны оригинальным лекарственным средствам, попытались ответить эксперты в ходе симпозиума, организованного в рамках Российского национального конгресса кардиологов.*



Профессор, д.м.н.  
С.Ю. Марцевич

В арсенале практического врача имеется большой набор лекарственных препаратов. Из них необходимо выбрать один для конкретного пациента. Однако, как отметил руководитель отдела профилактической фармакотерапии Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н., профессор Сергей Юрьевич МАРЦЕВИЧ, со временем набор лекарственных средств существенно меняется, равно как и подход к их выбору. Алгоритм выбора препарата следующий. Сначала выбирается группа препаратов, затем препарат внутри группы, его лекарственная форма. На последнем этапе решается вопрос об использовании оригинального препарата или дженерика. Какому препарату – оригинальному или дженерическому отдать предпочтение? Прежде чем ответить на этот вопрос, докладчик попытался разобраться, являются ли взаимозаменяемыми оригинальные препараты и их дженерики. Безусловно, речь идет о качественных препаратах-дженериках. Важно, чтобы врачи, выбирая лекарствен-

### Насколько безопасны дженерики

ное средство, руководствовались доказательной базой его эффективности, если таковая существует. Как правило, оригинальный препарат инновационный. Он создается по оригинальной технологии, запатентованной компанией-разработчиком. Все крупные исследования влияния терапии на конечные точки проводятся именно с оригинальными лекарственными средствами. Дженерик считается копией оригинального препарата. Он выводится на фармацевтический рынок по истечении срока патентной защиты. В идеале дженерик должен обладать доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным средством, однако сравнительные клинические испытания оригинальных препаратов и дженериков проводятся крайне редко. В основе оригинального препарата и его дженерика лежит одно и то же действующее вещество (МНН – международное непатентованное наименование). Помимо действующего вещества в состав лекарственного средства входит множество других компонентов – так называемые вспомогательные вещества, качество и параметры которых у оригинального препарата и его дженерика могут отличаться. Дженерик почти всегда значительно дешевле, но не всегда так же эффективен и безопасен, как оригинальный препарат. Не случайно Всемирная медицинская ассоциация (World Medical Association – WMA) еще в 2005 г. опубликовала документ, в котором акцентировала внимание

на возможных последствиях дженерической замены, связанных в первую очередь с терапевтическим эффектом и побочными реакциями. Следует отметить, что мнения экспертов об эффективности и безопасности дженериков расходятся. Одни считают, что зарегистрированные дженерики всегда терапевтически эквивалентны оригинальному препарату. Другие, прежде всего представители компаний – производителей оригинальных лекарственных средств, утверждают, что дженерики менее эффективны, чем оригинальные препараты. В России, как в свое время в США, приняты доказательства эквивалентности дженериков, нашедшие отражение в соответствующих нормативных документах. Они состоят из трех пунктов: сравнение фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость *in vitro*), сравнение фармакокинетической эквивалентности (изучение биоэквивалентности в когорте здоровых добровольцев) и соблюдение международного стандарта GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика). С точки зрения FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), если дженерик зарегистрирован (имеются данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности и процесс производства строго контролируемый), он терапевтически эквивалентен оригинальному препарату. Таким дженерикам в США присваивается категория А.



## Сателлитный симпозиум компании «Канонфарма продакшн»

Кроме того, к условиям, необходимым для длительного применения дженерика в целях снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, относятся сохранение дженериком новизны после внедрения оригинального препарата и уверенность в полной эквивалентности дженерика оригинальному лекарственному средству. Между тем проблема полноценной эквивалентности дженерических препаратов оригинальным по-прежнему остается в поле зрения медицинской общественности. К сожалению, качественных исследований клинической эквивалентности оригинальных препаратов и дженериков немного. В свое время Национальное общество доказательной фармакотерапии систематизировало информацию о проводимых исследованиях, которые имели соответствующее качество прямого сравнения оригинальных препаратов и дженериков. Были разработаны критерии соответствия эффективности и безопасности оригинального препарата и дженерика. Далеко не все дженерики продемонстрировали полное соответствие оригинальным лекарственным средствам в отношении безопасности и эффективности<sup>1</sup>. Безусловно, для практического врача в большей степени важна эффективность и безопасность не столько конкретного препарата, сколько комбинированной терапии в целом. Вместе с тем эффективность комбинированной терапии, основанной на оригинальных препаратах и дженериках, ранее не изучалась. В данном аспекте особый интерес представляют результаты исследования КАРДИОКАНОН, в котором сравнивали эффективность и безопасность двух вариантов комбинированной терапии, основанной на применении оригинальных препаратов и их дженериков у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)<sup>2</sup>. Это было многоцентровое открытое рандомизированное исследование, проведенное в двух параллельных группах

пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Перед исследователями стояла задача оценить эффективность и переносимость двух вариантов комбинированной терапии, сравнить изменение качества жизни пациентов по динамике приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме короткодействующих нитратов.

В исследовании участвовали 120 пациентов (93 мужчины и 27 женщин) в возрасте 40–72 лет. После рандомизации на две группы пациенты были сопоставимы по клиническим показателям. 59 пациентов первой группы получали терапию, основанную на оригинальных препаратах, 61 пациент второй – терапию, основанную на воспроизведенных препаратах компании «Канонфарма».

Почему в качестве спонсора данного исследования была выбрана компания «Канонфарма»? Дело в том, что на момент проведения исследования эта фармацевтическая компания выпускала практически все предусмотренные в клинических рекомендациях лекарственных препараты для лечения больных со стабильной ИБС. Кроме того, организаторы исследования могли ознакомиться с производством препаратов, сертификатами GMP и данными биоэквивалентности всех изучаемых препаратов.

Для выполнения поставленной задачи использовались лекарственные препараты, которые в соответствии с рекомендациями назначались пациентам с ИБС для улучшения прогноза основного заболевания, уменьшения клинических проявлений ИБС, повышения качества жизни.

В перечень препаратов клинического исследования вошли:

- ✓ триметазидин 35 мг (Предуктал МВ или Депренорм МВ);
- ✓ ацетилсалициловая кислота 100 мг (оригинал – Аспирин Кардио или дженерик КардиАСК);

- ✓ бисопролол 5 и 10 мг (Конкор или Арител);
- ✓ индапамид 1,5 мг (Арифон ретард или Индапамид ретард);
- ✓ амлодипин 5 и 10 мг (Норваск или Амлодипин);
- ✓ клопидогрел 75 мг (Плавикс или Клопидогрел-Канон);
- ✓ аторвастатин 10–40 мг (Липримар или Аторвастатин);
- ✓ эналаприл 10 и 20 мг (Ренитек или Эналаприл).

Продолжительность исследования составила 12 недель, визиты проводились каждые четыре недели с целью контроля за проводимой терапией.

Согласно полученным результатам, изменение клинической картины стенокардии имело положительную направленность в обеих группах. Проведенная комбинированная терапия позволила существенно уменьшить частоту приступов стенокардии напряжения и потребность в приеме нитроглицерина. Статистически достоверные различия между группами по данным показателям отсутствовали.

Целевые показатели систолического и диастолического артериального давления, а также частота сердечных сокращений были сопоставимы в обеих группах. Различия в степени выраженности антигипертензивного эффекта препаратов не выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по окончании исследования.

Существенных различий между оригинальным препаратом и дженериком в эффективности снижения уровня общего холестерина и частоты достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности не зарегистрировано.

Безопасность терапии в обеих группах была сопоставимой. Достоверные отличия в динамике показателей глюкозы, билирубина, креатинина, аланиновой и аспарагиновой трансминаз, креатинфосфокиназы в группах не зафиксированы.

кардиология и ангиология

<sup>1</sup> www.cardiodrug.ru.

<sup>2</sup> Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 2. С. 179–184.



Из исследования выбыли три пациента по причинам, напрямую не связанным с проводимым исследованием. Отсутствовали различия в частоте побочных явлений в группе оригинальных препаратов и группе дженериков производства ЗАО «Канонфарма продакшн». Частота назначения оригинальных препаратов и дженериков, общее количество назначенных препаратов и дозы оригинальных препаратов

и дженериков в конце исследования были практически одинаковыми. Оценка качества жизни по визуальной аналоговой шкале не выявила различий между исследуемыми препаратами. Исследователи провели сравнительную оценку стоимости лечения оригинальными и дженерическими препаратами. Показано преимущество дженериков перед оригинальными лекарственными средствами: средняя стоимость

30-дневной терапии оригинальными препаратами при ИБС составила 3000 руб., дженериками – 850 руб. В заключение профессор С.Ю. Марцевич подчеркнул, что качественные дженерики способны обеспечить соответствующую оригинальным препаратам клиническую эффективность, а также сходное изменение показателей качества жизни у пациентов с ИБС со стабильной стенокардией напряжения.



Профессор, д.м.н.  
И.И. Резник

### К вопросу о рациональном применении качественных дженериков

За период с 1994 г. в клиническую практику был внедрен целый ряд блокаторов рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА), первыми из которых стали лозартан и валсартан. Позднее появились телмисартан, кандесартан, олмесартан, ирбесартан. Кандесартан отличается высоким сродством к АТ1 и медленной диссоциацией комплекса «кандесартан – рецептор». По словам профессора И.И. Резник, медленная диссоциация, высокое сродство к АТ1 способствуют повторному взаимодействию, пролонгированному либо необратимому антагонизму<sup>4</sup>. Именно за счет длительного и стабильного блокирующего действия обеспечивается значимая органопroteкция. В Российской Федерации лидирующую позицию среди факторов, способствующих развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), занимает артериальная гипертензия (АГ). При этом на первом этапе развивается ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) ( $\geq 50\%$ ), в генезе которой ведущую роль играют гипертрофия ЛЖ и диастолическая дисфункция, рассматриваемая сегодня как скрытый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Основной составляющей патогенетической терапии данной патологии является блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Однако все клинические исследования,

проведенные с 1999 по 2014 г. с ингибиторами АПФ (иАПФ) (PER-CHF), сартанами (I-PRESERVE, CHARM-Preserved), не показали способности этих препаратов влиять на прогноз у пациентов с СН с сохранной ФВЛЖ. Одна из причин неуспеха, как признается сегодня, незнание основных механизмов патогенеза этой формы сердечной недостаточности. В данном контексте лучший результат показал кандесартан, на фоне которого было выявлено значимое снижение количества госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (исследование CHARM-Preserved).

В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН Европейского общества кардиологов 2016 г. указано, что терапия кандесартаном снижает частоту госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН. Отдельно подчеркивается, что у других сартанов, а также иАПФ не выявлен подобный эффект при ХСН с сохранной фракцией выброса. Такому показателю, как частота госпитализаций, придают большое значение в связи с четкой корреляцией с продолжительностью жизни.

Как правило, число пациентов, у которых СН обусловлена преимущественно нарушением диастолической функции ЛЖ, увеличивается в старших возрастных группах, особенно у женщин. Типичный пациент с СН и сохранной ФВЛЖ – пожилая женщина с одышкой при физической нагрузке, несколькими сердечно-со-

Кардиологический портфель компании «Канонфарма продакшн» очень весомый и включает 26 наиболее востребованных лекарственных средств, среди которых Депренорм МВ 70 и 35 мг (триметазидин), Фозинал (фозиноприл), Ангиаканд (кандесартан), КардиАСК (ацетилсалициловая кислота). Профессор кафедры терапии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н. Инна Ильинична РЕЗНИК остановилась на характеристиках и терапевтических возможностях препарата Ангиаканд. Ангиаканд (кандесартан), выпускаемый в дозах 8, 16 и 32 мг, является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II 1-го типа (АТ1-рецепторы). Помимо выраженного антигипертензивного действия препарат обеспечивает кардио-, васкуло- и нефропротекцию<sup>3</sup>. Важно, что Ангиаканд (кандесартан) полностью биоэквивалентен оригинальному препарату.

<sup>3</sup> Руководство по кардиологии. Учебное пособие. М., 2009.

<sup>4</sup> Gradman A.H. AT(1)-receptor blockers: differences that matter // J. Hum. Hypertens. 2002. Vol. 16. Suppl. 3. P. S9–S16.



**КАНОНФАРМА**  
ПРОДАКШН

# СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## ▶ **Депренорм® МВ**

(триметазидин)

**Добавь энергию сердцу!**

- Применяется один раз в сутки<sup>1</sup>
- Снижает количество приступов стенокардии в 2 раза<sup>2</sup>
- Уменьшает потребность в нитратах<sup>2</sup>
- Повышает переносимость физической нагрузки<sup>2</sup>
- Уменьшает функциональный класс стенокардии<sup>2</sup>



Награжден премией  
«Форсайт Здоровья»  
в номинации  
«Социально-значимый препарат»

## ▶ **Ангиаканд**

(кандесартан)

**Превосходит все сартаны по  
длительности и силе  
ангипертензивного эффекта<sup>3,4</sup>**

- Снижает риск инсульта на 42%<sup>5</sup>
- Усиливает нефропротекцию<sup>6</sup>
- Уменьшает размеры атеросклеротического повреждения сосудов в комбинированной терапии<sup>7</sup>
- Замедляет развитие нарушений памяти<sup>5</sup>



## ▶ **Фозинап®**

(фозиноприл)

**Баланс эффективности и безопасности  
у пожилых пациентов с АГ**

- Высокая органопротекция<sup>8,10</sup>
- Двойной путь выведения<sup>9,10</sup>
- Низкая частота возникновения кашля<sup>11</sup>



1. Инструкция к препарату Депренорм МВ70. 2. А.А. Силко, М.И. Панина Медицинский совет №19 2016. 3. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. Molecular and Cellular Endocrinology. 2009; 302 (2): 237-57. 4. Nixon RM, Muller E, Lowy A, Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. Int. J. Clin. Pract. 2009; 63 (5): 766-75. 5. Исследование SCOPE J Hypertens. 2003 May; 21(5): 875-86. 6. Rossing K, Christensen P, Hansen B. et al. // Diabetes care. 2003; 26, 150-155. 7. Suzuki T. Coron. Artery Dis. 2011 22, P.33-35. 8. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т./под ред. Сторожакова Г.И., Горбаченкова А.А. – 2009. – Т.3. – С.12 с/Глава 6: и-АПФ 9. Отрокова Е.В. Фозиноприл в лечении и профилактике хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией: проблема оптимального выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента // Фарматека. 2006. №20. С.28-32. 10. Инструкция по применению Эналаприл и Фозинап. 11. Низкий риск возникновения кашля в сравнении с другими и-АПФ-Spiral Bangalore, Brigham and Woman's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Sunil Kumar, Franz H.Messler, St.Luke's Roosevelt Hospital, Columbia University College of Physicians & Surgeons, New York, USA



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



судистыми и сопутствующими заболеваниями, а именно избыточным весом/ожирением (80%), метаболическим синдромом (85%), АГ (75%), сахарным диабетом 2-го типа (30–40%), хронической болезнью почек (40%). Каков клинический сценарий диастолической ХСН? Как правило, это пациент с неэффективно леченной гипертонией, сердечбиением, одышкой. У него редко определяются отеки, чаще наблюдается пастозность нижних конечностей, а также перебои в работе сердца, кашель. По данным российского исследования ЭПОХА-ХСН, таких пациентов около 80% среди всех с диагнозом ХСН<sup>5</sup>. Как все-таки добиться снижения смертности больных СН с сохранной ФВ? Анализ возможных причин недостаточной эффективности блокаторов РААС при СН с сохранной ФВ заставил задуматься о необходимости более «плотного» воздействия на все компоненты системы РААС у пациентов с реально существующей диастолической дисфункцией. Учитывая современные данные об «агрессии» альдостерона при АГ и диастолической ХСН, этого можно достичь за счет использования комбинации кандесартана и антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона.

Эффективность комбинации БРА (иАПФ) со спиронолактоном подтверждена в ходе проекта TOPCAT. Добавление спиронолактона 25–50 мг к базовой терапии иАПФ или БРА сопровождалось снижением первичной конечной точки, включая смертность, но лишь в тех центрах, где критерием включения служил повышенный уровень NT-proBNP (> 360 пг/мл). Эти центры располагались в основном в США, Канаде, Аргентине и Бразилии. Эффект от применения комбинированной терапии не отме-

чался в тех центрах и регионах, где NT-proBNP не был критерием включения (Россия, Грузия)<sup>6</sup>.

Таким образом, уровень NT-proBNP стал независимым предиктором эффективности терапии.

Следует обратить внимание еще на одну «победу» кандесартана. В исследовании PRADA (2016 г.), посвященном изучению вопросов первичной профилактики дисфункции ЛЖ, индуцированной антрациклиновыми производными в ходе химиотерапии онкологических пациентов, оценивали эффективность кандесартана и метопролола, кандесартана и плацебо, метопролола и плацебо, плацебо/плацебо. Кандесартан назначали в начальной дозе 8 мг (целевая – 32 мг), метопролол – в начальной дозе 25 мг (целевая – 100 мг). Результаты исследования показали значимое преимущество кандесартана перед метопрололом и плацебо независимо от возраста пациентов, наличия или отсутствия АГ и других факторов<sup>7</sup>.

У пациентов с ХСН с систолической дисфункцией препаратами первого ряда признаны иАПФ, одним из представителей которых является фозиноприл. Фозинап – препарат-дженерик

с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату. Он показан к применению при АГ и ХСН (в составе комбинированной терапии).

Фозинап (фозиноприл) характеризуется:

- двойным компенсаторным путем выведения (поэтому не требуется коррекция дозы у пожилых пациентов, у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью);
- высоким индексом липофильности, что позволяет эффективно ингибировать тканевую РААС, обеспечивая высокую органопroteкцию;
- меньшей частотой побочных эффектов, снижением частоты и степени тяжести кашля, вызванного другими иАПФ;
- доступной ценой.

Фозинап, отличающийся высокой кардиопротекцией, двойной элиминацией и низким риском развития кашля, может быть препаратом первого выбора у пожилых пациентов с АГ<sup>8,9</sup>.

При АГ рекомендуемая начальная доза препарата Фозинап – 10 мг/сут, при ХСН – 5 мг один-два раза в сутки. Если начальная доза хорошо переносится, ее можно постепенно увеличивать с недельными интервалами. Максимальная доза – 40 мг/сут.

## Заключение

Представленные докладчиками данные исследований о клинической эквивалентности выпускаемых ЗАО «Канонфарма продакшн» дженерических препаратов (помимо уже имеющих данных о биоэквивалентности) оригинальным лекарственным средствам позволяют надеяться на равнозначную клиническую эффективность и безопасность при терапии пациентов с ши-

роким спектром сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Доказательства клинической эффективности, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и хорошей переносимости дженерических препаратов кардиологического профиля при более низкой стоимости существенно расширяют возможности их применения в повседневной клинической практике. ◻

<sup>5</sup> Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН // Журнал Сердечная недостаточность. 2006. Т. 7. № 1 (35). С. 4–7.

<sup>6</sup> Vaduganathan M., Claggett B.L., Chatterjee N.A. et al. Sudden death in heart failure with preserved ejection fraction. A Competing risks analysis from the TOPCAT Trial // JACC Heart Failure. 2018. Vol. 6. № 8.

<sup>7</sup> Gulati G., Heck S.L., Ree A.H. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 21. P. 1671–1680.

<sup>8</sup> Bart B.A., Ertl G., Held P. et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry // Eur. Heart J. 1999. Vol. 20. № 16. P. 1182–1190.

<sup>9</sup> Cheung B.M., Lau C.P. Fosinopril reduces left ventricular mass in untreated hypertensive patients: a controlled trial // Br. J. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 47. № 2. P. 179–187.