

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО И ГЕНЕРИЧЕСКОГО 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 генерического препаратов карведилола у больных артериальной гипертонией 1–2–й степени

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 генерического 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 генерического (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 генерический 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 АД и 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: генерический препарат карведилола Ведикардол® терапевтически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному карведилолу, но лечение им обходится дешевле.

Ключевые слова: артериальная гипертония, клиническая эквивалентность, фармакодинамика, оригинальный препарат, генерик, β-адреноблокаторы, карведилол.

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

E.I. Bambysheva, S.N. Tolpygina, D.F. Guranda, I.E. Koltunov, V.G. Belolipetskaja, S.J. Martsevich.

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 hypertension 1–2 stages.

Materials and methods: study was double blind, randomized, crossed. 30 patients (8 men and 22 women, 57 years average) with hypertension 1 stage (3,3 %) and 2 stage (96,7 %) have been included in study. Original or generic carvedilols (12,5 mg twice a day) have prescribed to patients. Carvedilol dose enlarged at insufficient antihypertensive effect. The second similar course of therapy with other carvedilol took place in 2 weeks after cancellation of the first carvedilol. Carvedilol serum level, BP and heart rate, side effects were registered on each visit.

Results: 75 % of Vedicardol-group patients and 75 % of Dilatrend-group patients have reached target BP level (<140/90 mm hg). Monotherapy was effective more than at half of patients in both groups. Influence on heart rate was more expressed at Dilatrend-group patients in comparison with Vedicardol-group patients. Drugs significantly did not differ in frequency and intensity of side effects.

Conclusion: generic carvedilol (Vedicardol®) has clinical efficiency and pharmacokinetics similar to original carvedilol (Dilatrend®). Cost of treatment by generic carvedilol was more low than by original carvedilol.

Keywords: hypertension, clinical equivalence, pharmacodynamics, original drug, generics, beta adrenoblockers, carvedilol.

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 кардиоселективности, внутренней сим-

патической 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 предупредить развитие осложнений АГ и ИБС и уменьшить смертность подтверждена многоцентровыми исследованиями (HAPPHY, MAPHY, STOP-Hypertension, NEBIS и др.) [3].

Карведилол является БАБ III поколения и обладает несколько иным спектром действия, чем традиционные БАБ. В отличие от β_1 -селективных блокаторов карведилол блокирует также β_2 - и α -адренорецепторы. Блокада α -адренорецепторов приводит к периферической вазодилатации и тем самым к уменьшению периферического сопротивления, что играет роль в снижении артериального давления (АД) [4,5]. Типичное для БАБ неблагоприятное влияние на обмен глюкозы и липидов также уменьшается за счет дополнительного α -адреноблокирующего эффекта [6,7]. Кроме того, карведилол обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами [8,9].

В клиническое исследование по оценке гипотензивной эффективности и переносимости карведилола в лечении больных эссенциальной гипертонией, проведенное в клиниках Германии, было включено 10256 больных [10]. Лечение карведилолом привело к достоверному снижению АД, а также ЧСС. По сравнению с началом исследования у 89,9% пролеченных больных АД отмечалось уменьшение степени тяжести гипертонии, по критериям ВОЗ, не менее чем на 1 степень. Нежелательные явления, связанные с приемом карведилола, отмечались менее чем у 1% больных.

Таким образом, карведилол стоит в одном ряду с самыми эффективными препаратами из группы БАБ, применяемыми в настоящее время при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

На российском фармацевтическом рынке преобладают генерические лекарственные препараты. Так, в России удельный вес генериков составляет около 80%.

Главным преимуществом генерических препаратов является более низкая стоимость по сравнению с инновационным препаратом, а недостатком – полное или частичное отсутствие сведений об их терапевтической эквивалентности оригиналу. На сегодняшний день имеется довольно внушительный список генериков, которые были признаны биоэквивалентными. Однако опыт их практического применения показал, что они не обладают такой же терапевтической эффективностью и безопасностью [11]. Это является поводом для дискуссий о взаимосвязи биоэквивалентности воспроизведенных препаратов и их терапевтической эквивалентности. Между тем, в России достаточно редко проводятся сравнительные исследования клинического эффекта оригинального и генерического препаратов. Еще реже – клинические исследования с мониторингом концентраций, которые способны значительно повышать информативность клинического исследования.

Оригинальный препарат карведилола Дилатренд® известен с середины 80-х гг и широко используется во всем мире. Недавно на отечественный рынок вышел новый генерический препарат карведилола – Ведикардол®, который был признан биоэквивалентным ори-

гинальному препарату [12].

Цель исследования – изучение клинической эквивалентности препаратов Ведикардол® (ОАО «Синтез», Россия) и Дилатренд® («Хоффманн – Ля Рош», Швейцария) с контролем концентрации и оценкой фармакоэкономической целесообразности их применения у больных АГ 1-2-й ст.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование выполнено двойным слепым рандомизированным перекрестным методом у больных АГ 1–2-й ст. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Для исследования были отобраны пациенты с АГ 1–2-й ст. ($140 \leq \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 \leq \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст.). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения, сердечной недостаточностью, выраженной брадикардией, гемодинамически значимыми пороками сердца, нарушениями функции печени и почек, хроническими обструктивными заболеваниями легких, бронхиальной астмой, легочной гипертензией, подагрой, алкогольным анамнезом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Всего в исследование были включены 30 пациентов (8 мужчин и 22 женщины, средний возраст – 57 лет), из которых 1 (3,3%) с АГ I ст., 29 (96,7%) с АГ II ст. Длительность АГ в среднем составила 13,8 лет.

Протокол исследования. Схема проведения исследования представлена на рис. 1. За 10–14 дней до активного лечения (визит T_0) проводилось предварительное обследование больных с целью выявления соответствия критериям включения. На 2 нед отменялась вся медикаментозная терапия, влияющая на уровень

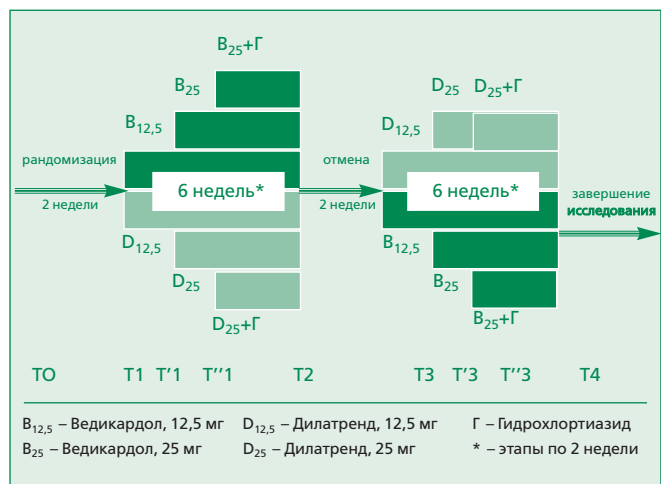


Рисунок 1. Схема исследования

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 (12,5)	8,5±5,7 (20,0)	12,3±12,8 (20,6)	12,0±9,5	16,1±11,3	19,5±16,4	22,3±26,9
Дилатренд (12,5)	7,7±6,2 (19,4)	9,5±8,8 (20,0)	13,5±14,1	23,0±22,4	32,6±28,4	18,4±17,8

АД и ЧСС («период отмыывания»). 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, натощак, 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

рапии: значения АД выше целевого уровня.

Методы определения карведилола в плазме. Пробы 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 кон-

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*

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

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 [карведилол 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 те-

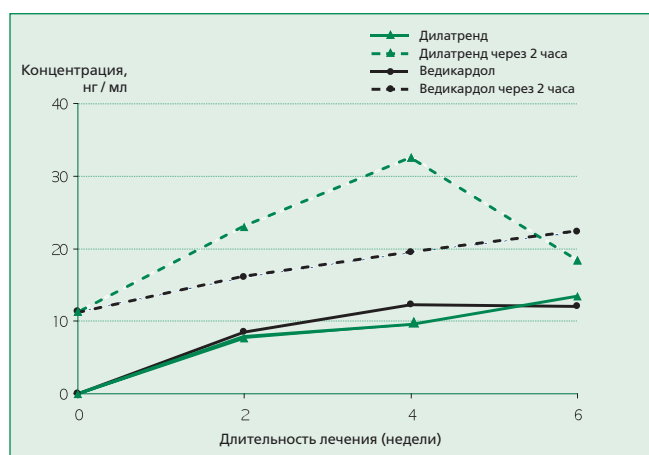


Рисунок 2. Средние фармакокинетические профили карведилола у больных АГ 1-2-й ст. на фоне регулярного приема Ведикардола и Дилатренда (n=20)

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	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*

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

центрация 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 отклонений), так и известные критерии значимости (t – критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни и т.д.) методов непараметрической статистики. Данные представлены в виде $M \pm SD$, 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 недостовер-

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

ной. 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. Достоверным 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.

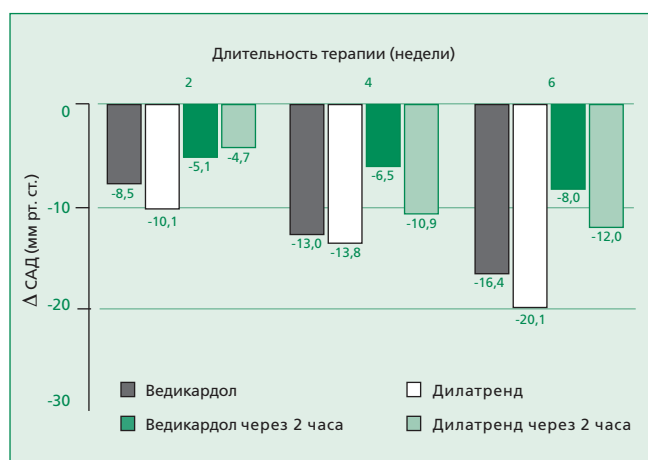


Рисунок 3. Динамика САД у больных АГ 1-2-й ст. до приема и через 2 часа после приема очередной дозы препарата на фоне 6 недельной терапии Ведикардолом и Дилатрендом (n=20)

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 уровня 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 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

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:	7	6

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.AptecaMos.ru на 24.06.2008.

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

Обсуждение

В данном исследовании подтверждены клиническая эквивалентность и фармакоэкономическая целесообразность использования генерического 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 2 ч 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

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 гидрохлортиазида	9	8

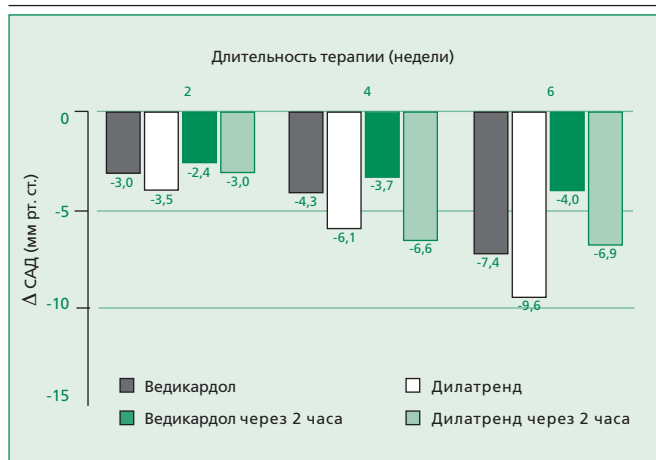


Рисунок 4. Динамика ДАД у больных АГ 1-2-й ст. до приема и через 2 ч после приема очередной дозы препарата на фоне терапии Ведикардом и Дилатрендом (n=20)

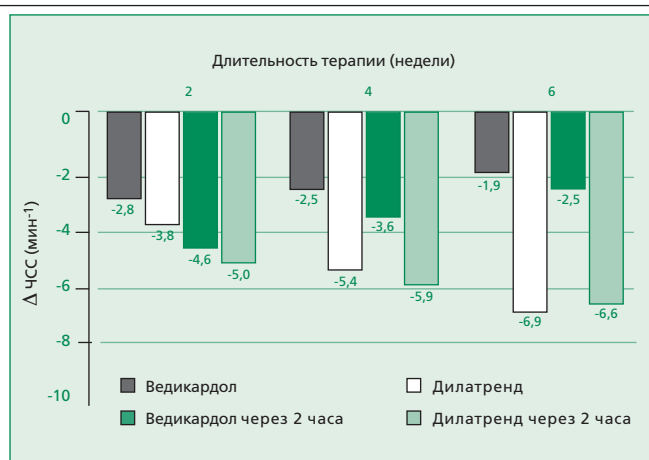


Рисунок 5. Отрицательный хронотропный эффект у больных АГ 1-2-й ст. до и через 2 ч после приема очередной дозы препарата на фоне терапии Ведикардом и Дилатрендом

мых 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 значимо 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 генериков. 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 генерики, поскольку соотношение цена/качество ле-

чения у них различные. В идеале для каждого генерического 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 генерик.

Заключение

Генерический 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.
- Sponer G., Bartsch W., Strein K., Muller-Beckmann B., Bohm 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 carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive

-
- patients. *BMJ* 1989;298(6681):1152-7.
8. 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.
 9. Noguchi N., Nishino K., Niki E. Antioxidant action of the antihypertensive drug, carvedilol, against lipid peroxidation. *Biochem Pharmacol* 2000;59(9):1069-76.
 10. 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.
 11. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная гипотензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла – ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2000;6(1):52-4.
 12. Красных Л.М., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кулес В.Г. Определение относительной биодоступности и биоэквивалентности препаратов карведилола – Ведикардола и Дилатренда. *Трудный пациент* 2006;(10):15-7.
 13. Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:335-46.
 14. 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.