

“Утверждаю”
Зам. директор ФГБУ
“ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова”
Минздравсоцразвития
профессор
д.м.н. /А.О. Конради/

“ “ _____ 2011 г.

**Отчет о проведении клинического исследования
«Сравнительная оценка терапевтической биоэквивалентности
Блоктрана и Козаара у больных с артериальной гипертонией в
перекрестном рандомизированном исследовании»**

Санкт-Петербург

2011

Артериальная гипертония (АГ) и ее лечение по-прежнему остаются важной медико-социальной проблемой. Это связано с широкой распространенностью данного заболевания, а также с высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Данные доказательной медицины в кардиологии предоставляют врачу огромные возможности в отношении лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрирована способность целого ряда лекарственных препаратов предупреждать возникновение осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в конечном счете продлевать жизнь больных. Следует помнить, однако, что все эти результаты были получены с использованием так называемых оригинальных препаратов. Следует помнить, однако, что все эти результаты были получены с использованием так называемых оригинальных препаратов, единственным недостатком которых является их высокая стоимость, но именно этот недостаток существенно ограничивает возможность их широкого применения.

Значительно облегчает проблему создание препаратов-дженериков. Под последним понимают воспроизведенный лекарственный препарат (т.е. его копию), содержащий то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат [1,2,3]. Американская FDA (US Food and Drug Administration) под дженериком понимает «лекарственный препарат, сравнимый с оригинальным лекарственным препаратом по лекарственной форме, силе действия, способу назначения, качеству, фармакологическим свойствам и показаниям к назначению» [2]. Крайне важно знать, обеспечивают ли существующие правила регистрации препаратов-дженериков их реальную клиническую эквивалентность оригинальным препаратам. Очевидно, что ответить на этот вопрос можно только с помощью адекватно проведенных клинических исследований. Необходимо отметить, что вопрос о клиническом соответствии оригинальных препаратов и препаратов-дженериков актуален во всем мире. Отражением этого является проведенный и напечатанный в журнале JAMA метаанализ опубликованных клинических исследований по сравнению оригинальных препаратов и препаратов-дженериков, используемых в кардиологии [4]. В целом результаты этого метаанализа показали неплохое соответствие эффективности оригинальных препаратов и дженериков, хотя отдельные исследования, включенные в этот метаанализ, выявляли наличие существенных различий.

Лекарственные средства, тормозящие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (АРА) и ингибиторы ренина достойно занимают ведущие позиции в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний. Большое количество препаратов дженериков, ИАПФ и АРА зачастую спекулируют доказательной базой оригинальных препаратов. Исследования биоэквивалентности проводят на ограниченном контингенте здоровых добровольцев (на Западе, как правило, на 24, в России на 18) с помощью рандомизированного перекрестного метода. В качестве показателей фармакокинетики оценивают максимальную концентрацию препарата (C_{max}) и время ее достижения, а также площадь под кривой «концентрация-время», так называемую AUC (area under curve). Считается, что 90% значений AUC препарата-дженерика не должны выходить за пределы 80-125% от таких же показателей для оригинального препарата, если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности дженерика и оригинального препарата [2,3]. Поэтому целесообразно проведение клинических исследований терапевтической биоэквивалентности при помощи тех же самых рандомизированных перекрестных методов, но оценкой клинических параметров эффективности.

Цель исследования: провести сравнительную оценку терапевтической биоэквивалентности блоктрана и козаара у больных артериальной гипертензией.

Материал и методы исследования

В исследовании планировалось включить 50 больных старше 18 лет с подтвержденным или с впервые установленным диагнозом АГ; уровень артериального давления: диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст и < 105 мм рт.ст. и/или САД ≥ 140 мм рт.ст и < 160 мм рт.ст. Обязательным было наличие согласия пациента на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с артериальная гипертония, САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 105 мм рт.ст.; вторичная артериальная гипертония; острое нарушение мозгового кровообращения; ишемическая болезнь сердца; нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов; хроническая сердечная недостаточность (NYHA III-IV класс); непереносимость блокаторов рецепторов к ангиотензину II; выраженные нарушения периферического кровообращения; известные поражения печени, почек; наличие серьезных сопутствующих заболеваний; вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине; вероятность угрозы здоровью (заранее известная невозможность ведения пациента на монотерапии, невозможность проведения периодов «отмывания» и т.д.); сахарный диабет. К критериям исключения также относились беременность и лактация.

Досрочное прекращение исследования

Исследование может быть прекращено по следующим причинам:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- по решению исследователя:
 - а) неэффективность монотерапии - подъем систолического АД до 180 мм рт.ст. и выше, диастолического АД до 110 мм рт.ст. и выше;
 - б) наличие нежелательных эффектов.

Учитываемые параметры и схема наблюдения

Пациенты, включенные в исследование, пройдут полное обследование с учетом данных анамнеза. Будут учитываться следующие показатели: дата рождения, пол, вес, рост, наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, длительность заболевания, предшествующая терапия АГ, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия, уровень АД и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Параметры эффективности

Уровень АД (изменение от базового уровня по окончании исследования). Снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст. (достижение «целевого АД») и/или снижение ДАД на 10 мм и более и/или САД на 20 мм и более при офисном измерении. Снижение среднесуточного АД по данным суточного мониторинга менее 131/81 мм рт.ст.

Параметры безопасности

Число и вид зарегистрированных нежелательных побочных явлений. Побочные явления (тяжелые и нетяжелые), наблюдаемые в течение проводимого исследования и сообщенные больным, в обязательном порядке должны быть отражены в амбулаторной карте и индивидуальной карте пациента (ИКП).

Клинические параметры

В соответствие со схемой наблюдения больным будут проведены следующие исследования:

- полное физикальное обследование;
- измерение АД (с точностью до 2 мм рт.ст.) в положении сидя, после 5 минут отдыха. Измерение проводится трехкратно с интервалом в 2-3 минуты;
- измерение ЧСС;
- суточное мониторирование АД;

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания, имеющиеся у пациента, должны быть занесены в карту больного в соответствующую графу. Дополнительные заболевания, возникшие у пациента после включения в исследование, рассматриваются как побочное действие и должны быть отражены в ИКП.

Сопутствующая терапия

Во время исследования прекращается прием всех гипотензивных препаратов, а так же препаратов, способных повлиять на уровень АД.

Все препараты, получаемые больным на момент включения в исследование по поводу сопутствующих заболеваний, а также все дополнительные препараты во время лечения относятся к сопутствующей терапии и должны быть занесены в ИКП.

Исследователь оставляет за собой право оставить больного на исследуемом препарате или исключить из исследования в каждом конкретном случае.

Учет исследуемых препаратов

Все препараты, предназначенные для проведения исследования, должны храниться в отдельном от других лекарств месте с соблюдением требований по хранению препарата. Исследователь должен строго следить, чтобы больные возвращали оставшиеся таблетки/капсулы исследуемого препарата, что необходимо для определения правильности соблюдения режима приема препарата.

Приверженность лечению определяется по формуле:

$$\frac{\text{Количество принятых таблеток}}{\text{Количество дней лечения} \times \text{количество таблеток в день (1 табл.)}} \times 100\%$$

Схема применения препарата

Исследование состоит из:

- ◇ 14 дней вводного периода (отмена антигипертензивной терапии) ($V_{-1} - V_0$);
- ◇ 4-х недель монотерапии в дозе 50 мг блоктрана или 50 мг козаара ($V_0 - V_1$);
- ◇ обоюдная замена блоктрана на козаар и 4-х недельная монотерапия ($V_1 - V_2$)

Пациента, соответствующего критериям отбора, перед включением в программу следует ознакомить с целью проведения исследования и получить в письменной форме его информированное согласие на участие в исследовании (**Визит V_{-1}**). В течение 5-14 дней пациенту отменяется вся гипотензивная терапия («период отмыва»).

На **Визите V_0** проводится измерение веса, роста пациента, производится съемка ЭКГ в 12-ти отведениях и измеряется АД и ЧСС в покое. Планируется проведение инструментальных исследований (суточное мониторирование АД). Если пациент соответствует **всем** критериям включения: уровень ДАД ≥ 90 мм рт.ст и < 105 мм рт.ст. и/или САД ≥ 140 мм рт.ст и < 160 мм рт.ст, а критерии исключения не регистрируются, то пациенту выдается препарат. В дальнейшем пациенты будут рандомизированы методом конвертов в одну из групп терапии: блоктран 50 мг или козаар 50 мг. Пациент должен быть проинформирован о режиме приема препарата и возможных побочных действиях, о которых он должен немедленно поставить в известность своего врача. Первый прием препарата проводится в клинике в присутствии врача.

Следующий **Визит V_1** проводится не ранее, чем через 4 недели (28 дней \pm 5 дней), пациент не должен принимать препарат утром в день визита. **Визит V_1** проводится после суточного мониторирования АД. Врач оценивает общую переносимость препарата, фиксирует возможные побочные явления, проверяет соблюдение пациентом режима приема препарата, проводит измерение АД и ЧСС. Проводится замена блоктрана на козаар и наоборот. Очередной прием назначенного препарата проводится в клинике в присутствии врача.

На **Визите V_2** (8 недель) врач оценивает общую переносимость препарата, фиксирует возможные побочные явления, проверяет соблюдение пациентом режима приема

препарата, проводит измерение АД и ЧСС. **Визит В₂** проводится после суточного мониторирования АД. Врач оценивает общую переносимость препарата, фиксирует возможные побочные явления, проверяет соблюдение пациентом режима приема препарата, проводит измерение АД и ЧСС. После завершения программы исследования пациенту назначается антигипертензивная терапия по усмотрению врача (предпочтительно продолжение терапии блоктрана в монотерапии или в комбинации с препаратами в соответствии с национальными рекомендациями по лечению АГ).

Методы исследования

- полное физикальное обследование;
- измерение АД (с точностью до 2 мм рт.ст.) в положении сидя, после 5 минут отдыха. Измерение проводится трехкратно с интервалом в 2-3 минуты;
- измерение ЧСС;
- суточное мониторирование АД;

Использовались параметрические и непараметрические методы статистики. Оценивались достоверные различия ($p < 0,05$), а также тенденции.

Результаты исследования

В исследовании приняли участие 50 пациентов (43 мужчины и 7 женщин) в среднем возрасте $53,1 \pm 7,4$ лет. У 42 больных регистрировалась артериальная гипертензия I степени и 8 артериальная гипертензия II степени. За время наблюдения ухудшения состояния, потребовавшего коррекции терапии, не наблюдалось ни у одного пациента. Характеристика исследуемой группы пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика исследуемой группы

Признак	Параметр
Пол, мужчины/женщины	43/7
Средний возраст (лет)	$53,1 \pm 7,4$
ИМТ, кг/м ²	$30,6 \pm 3,8$
Офисное АДс, мм рт.ст.	$151,6 \pm 11,5$
Офисное АДд, мм рт.ст.	$98,7 \pm 9,4$
Среднее АДс за сутки, мм рт.ст.	$143,5 \pm 13,9$
Среднее АДд за сутки, мм рт.ст.	$102 \pm 10,6$
Среднее АДс за день, мм рт.ст.	$147,8 \pm 13,9$
Среднее АДд за день, мм рт.ст.	$94,3 \pm 10,8$
Среднее АДс за ночь, мм рт.ст.	$131,7 \pm 12,7$
Среднее АДд за ночь, мм рт.ст.	$76,9 \pm 7,4$
ЧСС, уд. в мин.	$71,1 \pm 9,4$

Динамика параметров суточного мониторирования АД в течении месяца, до смены препарата представлена в таблице 2. Прием козаара, сопровождался снижением всех параметров СМАД, в то же время блоктран вызывал повышение среднего АДс и АДд за сутки, среднего АДс днем и среднего АДд ночью, однако, эти различия были недостоверными.

Таблица 2.

Динамика параметров суточного мониторинга АД в первый месяц лечения.

Параметры	В группе козаара (M±δ)	В группе блоктрана (M±δ)	p
Δ среднего АДс за сутки, мм рт.ст.	5,3±3,1	-3±1,5	>0,05
Δ среднего АДд за сутки, мм рт.ст.	2,6±2,2	-1,5±0,9	>0,05
Δ среднего АДс днем, мм рт. ст.	4,1±2,9	-2,7±1,3	>0,05
Δ среднего АДд днем, мм рт. ст.	2,3±2,1	0,8±0,4	>0,05
Δ среднего АДс ночью, мм рт. ст.	7,1±4,2	1,3±0,4	>0,05
Δ среднего АДд ночью, мм рт. ст.	1,9±1,4	-3,7±2,4	>0,05
Δ средней ЧСС	-1±0,7	-1,1±0,6	>0,05

После смены препарата у больных, принимавших козаар определялось повышение среднего АДс за сутки, за день и ночь, а также среднего АДд ночью. У больных, принимавших блоктран к окончанию исследования определялось повышение среднего АДс за сутки, за день и ночь, среднего АДд за сутки и ночь. Определяемая в двух группах динамика параметров суточного мониторинга АД не отличалась.

Таблица 3

Динамика параметров суточного мониторинга АД через месяц после смены препарата.

Параметры	В группе козаара (M±δ)	В группе блоктрана (M±δ)	p
Δ среднего АДс за сутки, мм рт.ст.	-4,6±3,2	-3±2,1	>0,05
Δ среднего АДд за сутки, мм рт.ст.	1,6±0,9	-7,6±4,8	>0,05
Δ среднего АДс днем, мм рт. ст.	-4,4±2,6	-1,8±1,3	>0,05
Δ среднего АДд днем, мм рт. ст.	3,9±2,6	5,9±3,7	>0,05
Δ среднего АДс ночью, мм рт. ст.	-8,4±3,9	-7,2±4,1	>0,05
Δ среднего АДд ночью, мм рт. ст.	-0,8±1	-3,7±1,9	>0,05
Δ средней ЧСС	2,1±1,9	-1,6±1,2	>0,05

Динамика параметров суточного мониторинга АД до и после лечения представлена в таблице 3. В группе, начавших участие в исследование с приема козаара в целом определялось позитивное влияние на уровень АДс и АДд по данным суточного мониторинга АД, однако, определялся незначительный подъем среднего АДс днем и ночью. У больных, начавших терапию с приема блоктрана наблюдалось умеренное повышение среднего АДд ночью и среднего АДс ночью при снижении среднего АДс за сутки и день, а также среднего АДд за сутки и день.

Таблица 4

Динамика параметров суточного мониторинга АД исходно и по завершении исследования.

Параметры	В группе козаара (M±δ)	В группе блоктрана (M±δ)	p
Δ среднего АДс за сутки, мм рт.ст.	0,7±0,2	4,6±2,5	>0,05
Δ среднего АДд за сутки, мм рт.ст.	4,1±3	2,6±1,9	>0,05
Δ среднего АДс днем, мм рт. ст.	-0,3±0,2	7,8±3,5	>0,05
Δ среднего АДд днем, мм рт. ст.	1,6±0,9	8,5±7,9	>0,05
Δ среднего АДс ночью, мм рт. ст.	-1,2±0,9	-5,9±4,3	>0,05
Δ среднего АДд ночью, мм рт. ст.	1,1±0,7	-7,4±6,8	>0,05
Δ средней ЧСС	1,1±0,9	-2,7±1,9	>0,05

На фоне приема козаара и блоктрана не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не выявлено никаких побочных действий. Все пациенты завершили исследование в полном соответствии с протоколом. Пациенты субъективно оценивали переносимость терапии как хорошую и отличную.

Выводы:

- 1. Новый дженериковый препарат «Блоктран» (ОАО «Фармстандарт») обладает хорошей переносимостью, является безопасным средством для лечения у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией;**
- 2. При проведении сравнительного исследования по эффективности и безопасности дженерикового препарата «Блоктран» (ОАО «Фармстандарт») и оригинального препарата «Козаар» (Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды) не было выявлено различий в снижении артериального давления как по данным «офисного» измерения, так и по данным суточного мониторирования артериального давления;**
- 3. Результаты проведенного исследования применения первого российского дженерикового препарата «Блоктран» (ОАО «Фармстандарт») позволяют его рекомендовать для использования в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии гипертонической болезни.**

Старший научный сотрудник НИО
артериальной гипертензии
д.м.н.

/Ю.В. Свириев/

“ ” _____ 2012 г.