



ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Кордарон или амиодарон в лечении и профилактике аритмий?

С.В.Моисеев

ММА им. И.М.Сеченова, МГУ им. М.В.Ломоносова

Критерии биоэквивалентности, на основании которых регистрируют дженерики, не всегда обеспечивают их терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. В клинической практике замена оригинальных антиаритмических препаратов, в том числе амиодарона, на воспроизведенные иногда приводила к изменению концентраций действующего вещества и/или его метаболитов в крови и серьезным клиническим последствиям (рецидиву аритмий или аритмогенному действию). Следует избегать замены Кордарона на его копии, особенно при серьезных аритмиях.

Ключевые слова. *Амиодарон, дженерики, биоэквивалентность.*

Клин. фармакол. тер., 2010, 19 (3).

НА ПЕРВЫЙ ВЗГЛЯД вопрос в заголовке статьи выглядит бессмысленным, так как Кордарон — это торговое название антиаритмического препарата амиодарон. Однако в литературе последних лет активно дискутируется терапевтическая эквивалентность (не путать с биоэквивалентностью) оригинальных препаратов и их копий и, соответственно, их взаимозаменяемость в клинической практике. Применительно к амиодарону этот вопрос имеет особую актуальность по двум причинам. Во-первых, амиодарон применяется для лечения практически всех наджелудочковых и желудочковых аритмий и относится к числу самых популярных кардиологических препаратов. В 1998 году его доля среди всех выписанных рецептов на антиаритмические средства составила 34,5% в Европе, 32,8% в Северной Америке и 73,8% в Латинской Америке [1]. В 2010 г. были опубликованы первые результаты международно-

го проспективного регистра RecordAF, цель которого — изучение тактики лечения пациентов с фибрилляцией предсердий в обычной клинической практике [2]. Во всех странах амиодарон был основным антиаритмическим препаратом, который применяли для контроля ритма у больных с органическими заболеваниями сердца. Его часто (21,7% случаев) назначали и пациентам с изолированной фибрилляцией предсердий. Судить о частоте применения амиодарона в России сложно, учитывая отсутствие достоверных фармакоэпидемиологических данных. Очевидно, что в нашей стране этот препарат применяется не реже, чем в странах Европы (в частности при фибрилляции предсердий). Во-вторых, амиодарон часто назначают для профилактики и лечения серьезных и угрожающих жизни аритмий, в том числе у больных сердечной недостаточностью, когда особое значение имеет надежность антиаритмического эффекта, а его ухудшение может привести к тяжелым последствиям. Результаты клинических исследований и описания случаев свидетельствуют о том, что замена оригинальных антиаритмических препаратов, включая амиодарон, на дженерики иногда сопровождается рецидивом аритмии или аритмогенным действием [3].

Необходимо подчеркнуть, что в данной публикации не подвергается сомнению целесообразность воспроизводства оригинальных лекарственных средств, утративших патентную защиту. С одной стороны, этот процесс повышает доступность лекарственных препаратов для социально незащищенных пациентов, с другой стороны, появление более дешевых аналогов создает условия для конкуренции и побуждает производителей разрабатывать новые оригинальные препараты. Однако при наличии на рынке большого числа копий оригинального препарата, в том числе произведенных мало известными фармацевтическими компаниями, неизбежно

Адрес: Москва, 119992, ул. Россолимо, 11/5, клиника нефрологии, внутренних и профболезней

возникает вопрос об их качестве. Конечно, качество регистрируемых лекарств должно гарантироваться контролирующими органами, но могут ли они дать такие гарантии?

Особенности регистрации оригинальных препаратов и дженериков

Чтобы ответить на последний вопрос, необходимо иметь общие представления о процессе регистрации оригинальных препаратов и их копий. Для получения разрешения на применение нового препарата его эффективность и безопасность необходимо подтвердить в многочисленных доклинических (острая и хроническая токсичность, генотоксичность, репродуктивная токсичность и т.п.) и клинических исследованиях. Последние включают в себя исследования у здоровых добровольцев, относительно небольшие исследования II фазы и более крупные исследования III фазы, которые и служат главным основанием для регистрации лекарственного средства. Это процесс занимает много времени (например, длительность исследований онкогенности на лабораторных животных достигает 1-2 лет) и требует больших затрат, которые в конечном итоге включаются в стоимость препарата. Понятно, что для регистрации копии оригинального препарата повторение всех этих исследований не имеет смысла. Чтобы получить разрешение на применение дженерика, достаточно подтвердить его фармацевтическую эквивалентность и биоэквивалентность стандартному препарату, который к моменту утраты патентной защиты уже достаточно хорошо известен и давно применяется в клинической практике. Фармацевтическая эквивалентность предполагает соответствие дженерика определенным стандартам качества (содержание действующего вещества, состав примесей и т.п.). Критерием биоэквивалентности является сходство параметров фармакокинетики, отражающих биодоступность действующего вещества, например, скорость и степень его абсорбции после приема внутрь (максимальная концентрация в плазме — C_{\max} , площадь под фармакокинетической кривой — AUC, время достижения C_{\max} — t_{\max}). Исследования биоэквивалентности проводятся у небольшой группы здоровых добровольцев (обычно не более 30-35 человек) и предполагают прием только одной дозы исследуемых препаратов натощак. При этом методы анализа действующего вещества могут отличаться по чувствительности от методов, которые использовались при разработке оригинального препарата. Сравнительные клинические исследования оригинального и воспроизведенного препарата официально не требуются. Да и после регистрации последнего они проводятся редко.

Идентичны ли оригинальный препарат и его копии?

Очевидно, что обеспечить полную идентичность двух препаратов невозможно, поэтому определенные различия показателей фармакокинетики считаются допустимыми. Например, в соответствии с рекомендациями

комитета по медицинским препаратам Европейского агентства по лекарствам (ЕМЕА) 90% доверительный интервал отношений AUC и C_{\max} оригинального препарата и его копии должен находиться в интервале от 80 до 125%. На практике это означает, что воспроизведенный препарат может отличаться по фармакокинетике от своего прототипа на 20-25%. Во многих случаях эти отличия не имеют клинического значения, так как показатели фармакокинетики самого оригинального препарата характеризуются определенной вариабельностью (следует отметить, что вариабельность свойств разных партий оригинального препарата обычно не превышает $\pm 5\%$). Однако для некоторых препаратов с узким “терапевтическим индексом” (т.е. при наличии небольшой разницы между терапевтической и токсической концентрацией) диапазон 80-125% явно велик. Классическими примерами подобных лекарственных веществ (critical dose drugs) являются циклоsporин и фенитоин, которые рекомендуют применять под контролем концентраций в крови. Однозначного ответа на вопрос о том, следует ли считать таковыми антиаритмические препараты, нет [4]. В соответствии с критериями Американской администрации по контролю пищевых продуктов и лекарств (FDA; 21 CFR 320.33Lc) терапевтический индекс следует считать узким в следующих случаях: (1) медиана летальной дозы (LD_{50}) отличается от медианы эффективной дозы (ED_{50}) менее чем в 2 раза; (2) минимальная токсическая концентрация менее чем в 2 раза выше минимального эффективного уровня; (3) безопасное и эффективное лечение предполагает тщательное титрование дозы и наблюдение пациента. Если ориентироваться на третий критерий, то антиаритмические средства следует относить к препаратам с узким терапевтическим индексом [5]. Любые антиаритмические средства, в том числе амиодарон, могут вызывать серьезные побочные эффекты, риск которых зависит от концентрации. Например, уровни амиодарона в плазме $>2,5$ мг/дл ассоциировались с увеличением частоты токсических эффектов [4]. С другой стороны, снижение концентрации действующего вещества в плазме может привести к рецидиву аритмии. Некоторые пациенты, например, пожилые люди или больные с сопутствующими заболеваниями, могут оказаться более чувствительными даже к небольшим изменениям уровней антиаритмических средств.

Дженерики сравнивают только с оригинальным препаратом, поэтому они могут существенно отличаться друг от друга [6]. Например, концентрации одного дженерика могут быть на 0-20% ниже таковых оригинального препарата, а другого — на 0-25% выше. Соответственно, разница между ними теоретически может достигнуть 45%, хотя оба считаются биоэквивалентными. Если зарегистрировано несколько копий оригинального препарата, то переход с одного дженерика на другой может привести к значительным колебаниям уровней лекарственного вещества в плазме.

Свойства лекарственных веществ могут меняться при хранении, что отражается на показателях фармакокине-

тики. Например, в одном исследовании [7] были сопоставлены свойства оригинального рамиприла (Тритаце) и 22 его зарегистрированных копий до и после 3-месячного хранения в стрессорных условиях. Через 3 месяца значительное число дженериков не соответствовали спецификациям оригинального препарата.

Действующие вещества считают одинаковыми, если они имеют идентичное химическое строение, хотя их физико-химические свойства могут отличаться в зависимости от пути синтеза, источника и качества сырья, условий производства, используемых реактивов и растворителей и т.п. [8]. Важное значение имеют форма препарата (аморфная или кристаллическая), размер частиц действующего вещества, наличие определенных примесей, состав наполнителей и другие факторы. Некоторые «активные» наполнители лекарственного препарата могут оказывать существенное влияние на скорость и/или степень его всасывания, в частности различные сахара изменяют транзит по желудочно-кишечному тракту и, возможно, биодоступность действующего вещества [9]. Даже финальный этап производства, например, изготовление таблеток, может определять различия «идентичных» препаратов. Так, срок хранения таблеток зависел от давления, используемого при их производстве, скорости цикла и типа оборудования [10].

Следует учитывать также психологические аспекты применения лекарственных веществ, которые не имеют отношения к их фармакологической/фармацевтической эквивалентности. Например, изменение упаковки препарата сопровождается увеличением числа жалоб на снижение эффективности, особенно при переходе с оригинального препарата на воспроизведенный [4].

Некоторые изменения свойств лекарственного препарата (снижение содержания действующего вещества, ухудшение его биодоступности) могут отразиться на эффективности, другие (например, появление необычных примесей или продуктов распада) – на безопасности и переносимости лечения. Учитывая неидентичность оригинального препарата и его копий, их терапевтическую эквивалентность желательно подтвердить в прямых сравнительных клинических исследованиях. Однако на практике подобные исследования проводятся редко. Кроме того, если инициатором сравнительного исследования является фармацевтическая компания, то нельзя исключить, что свет увидят только результаты, представляющие интерес для спонсора (publication bias).

По мнению A. Genazzani и соавт. [4], трудности, с которыми приходится сталкиваться при анализе дженериков, заставляют отдавать предпочтение оригинальному препарату в тех случаях, когда по стоимости он не намного превосходит свои копии. При этом опыт разработчика а priori гарантирует известное качество оригинального препарата. Следует отметить, что дженерики могут существенно отличаться по цене не только от прототипа, но и друг от друга. Хотя низкая стоимость препарата может показаться привлекатель-

ной, она может определяться отсутствием необходимых затрат на производство (сомнительное сырье, невыполнение правил GMP – Good Manufacturing Practice).

Исследования воспроизведенных препаратов амиодарона

После появления первых дженериков амиодарона в литературе были опубликованы сообщения о фармакологических и клинических аспектах замены оригинального препарата на его копии. S. Sauro и соавт. [11] сопоставили равновесные концентрации амиодарона и дезэтиламиодарона у 138 пациентов, принимавших Кордарон в стабильной дозе, а затем перешедших на лечение дженериком амиодарона. Равновесные уровни амиодарона и его метаболита достоверно не изменились после замены оригинального препарата дженериком, однако вариабельность концентрации препарата в плазме увеличилась. По мнению авторов, в течение 1-3 месяцев после смены препарата целесообразно контролировать концентрации действующего вещества в плазме (в России эта рекомендация практически не выполнима).

J. Reiffel и P. Kowey [3] провели опрос 130 ведущих американских аритмологов, которым предлагали сообщить, наблюдали ли они рецидивы аритмий при замене оригинальных антиаритмических препаратов на дженерики. На поставленные вопросы ответили 64 специалиста. Около половины из них наблюдали эпизоды аритмий (включая фибрилляцию желудочков, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий и предсердную тахикардию), которые были определены или вероятно связаны с заменой оригинального препарата. В целом было зарегистрировано 54 рецидива аритмий, включая 32 случая при замене Кордарона на дженерик амиодарона. Три пациента умерли (в том числе пациент, получавший амиодарон). Кроме того, эксперты

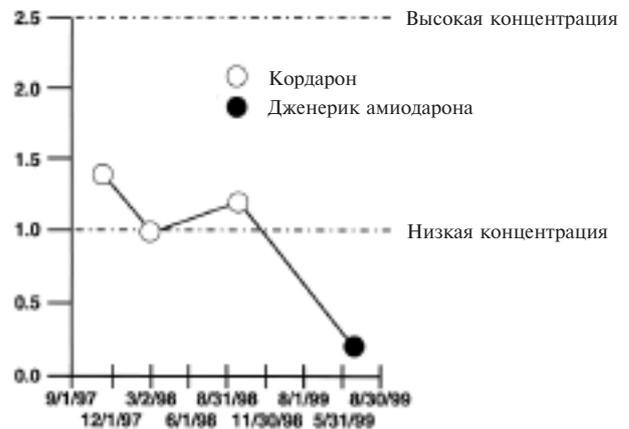


Рис. 1. Изменение сывороточной концентрации амиодарона (мг/л) после замены Кордарона на дженерик у 28-летнего мужчины с желудочковой тахикардией

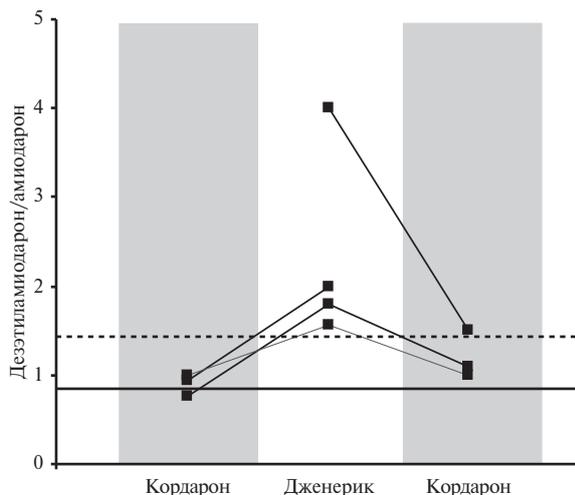


Рис. 2. Изменения отношения уровней дезэтиламиодарона/амиодарона при замене Кордарона на дженерики. Сплошная линия — средний показатель у 77 пациентов, пунктирная — 95-й перцентиль.

наблюдали 7 случаев аритмогенного действия дженериков (один из них был зарегистрирован при применении дженерика амиодарона, хотя этот препарат характеризуется низкой аритмогенной активностью). В части случаев связь между рецидивами аритмий и заменой антиаритмического препарата была подтверждена при повторной провокации или анализе сыровоточных уровней лекарственных веществ в плазме (рис. 1). Таким образом, около половины респондентов сталкивались с проблемами при смене антиаритмического препарата, причем во всех этих случаях оригинальный препарат заменяли на его копию.

P.Pollak [12] определял концентрации амиодарона и его активного метаболита дезэтиламиодарона у 77 пациентов, длительно принимавших Кордарон. После начала лечения отношение концентраций метаболита и амиодарона увеличивалось примерно до 0,9 и не зависело от дозы препарата. Этот показатель редко превышал 1,4, а его увеличение ассоциировалось с токсическими изменениями со стороны легких. У 4 пациентов замена оригинального Кордарона на дженерик сопровождалась значительным увеличением отношения уровней дезэтиламиодарона и амиодарона (рис. 2). Например, у 42-летнего мужчины, принимавшего Кордарон по поводу предсердной тахикардии, через 1 месяц после назначения дженерика указанный коэффициент увеличился с 0,8 до 1,8. После возобновления приема Кордарона он снизился до 1,1. Еще одна попытка замены оригинального препарата вновь привела к увеличению отношения уровней метаболита и амиодарона до 1,6. Следует отметить, что во всех 4 случаях относительные изменения концентраций метаболита существенно превышали 20% (максимальный показатель для биоэквивалентного дженерика). Для

подтверждения биоэквивалентности дженериков амиодарона не требуется анализ активного метаболита этого препарата, хотя изменения его уровня могут отражаться на эффективности и безопасности лечения.

Сходные проблемы наблюдались и при применении других антиаритмических препаратов. V.Grubb [13] описал рецидив желудочковой тахикардии после замены оригинального прокаинамида на дженерик. При обследовании было выявлено снижение сыровоточной концентрации действующего вещества до 2,4 мг/мл (эффективный уровень — около 10 мг/мл). T.Ozahowski и соавт. [14] наблюдали 2 случая рецидивирующей наджелудочковой тахикардии у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, получавших дженерик прокаинамида замедленного высвобождения. Контроль аритмии был восстановлен после возобновления приема оригинального препарата. В описанном выше исследовании J.Reiffel и P.Kowey [3], которые проводили опрос американских аритмологов, рецидивы аритмий или аритмогенные эффекты отмечались при смене препаратов не только амиодарона, но и прокаинамида, хинидина, дизопирамида.

Приведенные данные могут показаться не очень убедительными. На самом деле они представляют собой описания отдельных случаев, а не результаты рандомизированных контролируемых исследований. Однако известно, что именно постмаркетинговое наблюдение позволяет выявить серьезные нежелательные последствия или взаимодействия лекарственных средств, которые могут быть даже причиной прекращения их маркетинга (примерами могут служить антигистаминные препараты терфенадин и астемизол, статины церивастатин и др.). Последнее обычно происходит, если имеются более безопасные представители того же класса. Распознать нежелательные эффекты замены оригинального антиаритмического препарата на дженерики в клинической практике очень сложно, особенно при отсутствии четкой хронологической зависимости. Врачи обычно не придают особого значения тому, какой препарат применяется — оригинальный или воспроизведенный. При этом рецидив аритмии скорее всего будет расценен как следствие прогрессирования основного заболевания, а не смены препарата. Подтверждением этой связи могут быть изменения концентрации действующего вещества и/или его метаболитов в крови, однако на практике врачу проще отменить соответствующий препарат, чем провести эти исследования.

J.Reiffel [6] предложил следующие рекомендации по замене оригинальных антиаритмических препаратов на воспроизведенные:

- Заменять антиаритмические препараты не следует у пациентов с угрожающими жизни аритмиями, аритмиями, которые могут вызвать потерю сознания, а также в тех случаях, когда повышение уровней лекарственного вещества в крови может привести к аритмогенному действию.

- Не следует заменять антиаритмические препараты, биотрансформирующиеся до множественных метаболитов или метаболитов, которые нельзя определить.
- При менее серьезных аритмиях дженерики можно применять только в тех случаях, когда имеется простой и надежный метод мониторингования их концентрации.
- При необходимости замены следует тщательно контролировать уровни препарата в крови.
- Если снижение или повышение концентрации антиаритмического препарата может привести к угрожающим жизни последствиям, замена оригинального препарата возможно только в следующих случаях:
 - Зарегистрирован только один воспроизведенный препарат и, соответственно, отсутствует риск многочисленных замен.
 - Дженерик широко доступен в стационарах и аптечной сети.

Если выполнять все эти рекомендации, то от применения воспроизведенных антиаритмических препаратов пришлось бы полностью отказаться как при легких (из-за невозможности мониторингования концентраций в крови), так и серьезных нарушениях ритма. На практике следует, вероятно, придерживаться следующей тактики ведения. Если пациент получает антиаритмическую терапию оригинальным препаратом с хорошим эффектом, то заменять его на воспроизведенный препарат не следует. Если по экономическим причинам замена оригинального антиаритмического препарата все же необходима, то пациент должен находиться под наблюдением, чтобы убедиться в сохранении достигнутого ранее эффекта. При рецидиве аритмии или ухудшении переносимости можно попытаться возобновить прежнюю терапию. В любом случае целесообразно избегать частых замен копий оригинального препарата.

Единственным основанием для замены оригинального препарата на воспроизведенный являются экономические соображения. Соответственно, возникает вопрос — какова экономия затрат при замене Кордарона на дженерики? Розничная стоимость упаковки Кордарона (30 таблеток по 200 мг), которой достаточно на месяц поддерживающей терапии, составляет около 250 рублей. Стоимость дженериков примерно в 2-3 раза ниже. Следовательно, экономия составит не более 150-180 рублей в месяц. Вряд ли, указанная сумма оправдывает возможные последствия подобной модификации антиаритмической терапии. Необходимо учитывать, что ухудшение эффективности и переносимости лечения приводит к росту затрат (госпитализации, дополнительные визиты к врачу, вызов скорой помощи и т.п.), поэтому в конечном итоге общая стоимость лечения может даже увеличиться. По мнению P.Pollak [12], если только 5% больных, получающих амиодарон в США и Канаде, потребуются одна госпитализация, связанная с заменой оригинального препарата на воспроизведенный, то общее число таких госпитализаций составит 20000 в год.

Заключение

Результаты клинических исследований и описания случаев свидетельствуют о том, что замена оригинального Кордарона на его копии может привести к выраженным изменениям уровней действующего вещества и/или его метаболита в крови и серьезным клиническим последствиям (рецидиву аритмии, аритмогенному действию и даже смерти). Риск подобных осложнений, по-видимому, относительно небольшой, хотя оценить его на практике очень сложно. Актуальность этой проблемы определяется тем, что амиодарон остается одним из самых эффективных антиаритмических средств и широко применяется для лечения наджелудочковых и желудочковых аритмий. Следует избегать замены Кордарона на его копии, особенно при серьезных аритмиях.

1. Connolly S. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation*, 1999, 100, 2025-2034.
2. Kowey P., Breithardt G., Camm J. et al. Physician stated atrial fibrillation management in light of treatment guidelines: data from an international, observational prospective survey. *Clin. Cardiol.*, 2010, 33 (3), 172-178.
3. Reiffel J., Kowey P. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. *Amer. J. Cardiol.*, 2000, 85, 1151-1153.
4. Genazzani A., Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs*, 2008, 9 (2), 65-72.
5. Reiffel J. Issues in the use of generic antiarrhythmic drugs. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2001, 16, 23-29.
6. Reiffel J. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 85, 46D-52D.
7. Trezza C., Galli A. An investigation of the quality and perknown quality assured give the branded compound formance of ramipril generics versus Tritace. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2007, 101 (Suppl. 1), 103.
8. Bagirova V., Kovaleva E., Shanazarov K. Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control: current problems of drug expertise and standardization. *Pharm. Chemistry J.*, 2005, 39, 333-335.
9. Adkin D., Davis S., Sparrow R. et al. The effects of pharmaceutical excipients on small intestinal transit. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1995, 39 (4), 381-387.
10. Albónico M., Mathema P., Montresor A. et al. Comparative study of the quality and efficacy of originator and generic albendazole for mass treatment of soil-transmitted nematode infections in Nepal. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2007, 101 (5), 454-460.
11. Sauro S., DeCarolis D., Pierpont G., Gornick C. Comparison of plasma concentrations for two amiodarone products. *Ann. Pharmacother.*, 2002, 36 (11), 1682-1685.
12. Pollak P. Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring. *Can. J. Cardiol.*, 2001, 17 (11) 1159-1163.
13. Grubb B. Recurrence of ventricular tachycardia after conversion from proprietary to generic procainamide. *Am. J. Cardiol.*, 1989, 63, 1532-1533.
14. Ozahowski T., Greenberg M., Mock P. Clinical inequivalence of generic and brand name type IA antiarrhythmic drugs. *PACE Pacing Clin. Electrophysiol.*, 1998, 21, 809.

Cordarone or amiodarone for the treatment and prevention of arrhythmias?

S. Moissejev

The adequacy of studies used to approve generic formulations as bioequivalent has been questioned. Clinical evidence suggests that in some patients substitution with generic amiodarone can cause changes of serum levels and serious clinical problems. Switching of amiodarone formulations should be avoided especially in patients with life-threatening arrhythmias.

Key words. *Amiodarone, generics, bioequivalence. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2010, 19 (3).