

**М.В. Хруслов<sup>1\*</sup>, Е.В. Ройтман<sup>2</sup>**<sup>1</sup>БМУ «Курская областная клиническая больница», г. Курск<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дм. Рогачёва», г. Москва

## ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАРФАРИНА ПРОИЗВОДСТВА ЗАО «КАНОНФАРМА ПРАДАКШЕН» (РОССИЯ)

### Резюме

Варфарин производства ЗАО «Канонфарма прадакшен» (Россия) и оригинальный Варфарин зарубежного производства обладают одинаковой переносимостью и степенью безопасности применения. Доза Варфарина «Канонфарма прадакшен», необходимая для достижения целевого значения международного нормализованного отношения (МНО), несколько выше, чем доза Варфарина, использованного для сравнения. Тем не менее, это не оказывает существенного влияния на нахождение в терапевтическом диапазоне МНО через 1 и 1,5 месяца. Принимая во внимание более низкую стоимость Варфарина «Канонфарма прадакшен», дженерический и оригинальный препараты фармакоэкономически сопоставимы по соотношению «стоимость/эффективность».

**Ключевые слова:** Варфарин, международное нормализованное отношение, терапевтический диапазон.

### Abstract

Warfarin by «Kanonpharma production» (Russia) and original Warfarin have the similar safety and tolerability. We need some increase of dose of Warfarin by «Kanonpharma production» to reach target rate of INR, then in case of original Warfarin usage. But for 1.5 month of treatment this characteristic doesn't mention to reach target INR. Considering that Warfarin by ЗАО «Kanonpharma production» is less expensive then original, they are comparable for ratio «price/effect».

**Key words:** Warfarin, INR, therapeutic diapason.

Непрямые антикоагулянты занимают лидирующие позиции в качестве препаратов выбора для профилактики различных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Наиболее эффективный препарат из группы непрямых антикоагулянтов — Варфарин [11]. Терапия Варфарином в период её проведения редуцирует риск рецидива венозного тромбоза на 90–95%, на 61% снижает риск инсульта при мерцании предсердий. Назначение Варфарина уменьшает возникновение системных тромбозов на 75% после пересадки механических клапанов. Применение Варфарина в адекватной дозе позволяет снизить не только частоту инсульта, но и тяжесть клинических проявлений при его возникновении и смертность [2, 6, 12]. Важным фактором, определяющим эффективность проводимой профилактики, является время, в течение которого на фоне приёма непрямых антикоагулянтов значения МНО пребывают в терапевтическом диапазоне, как правило, от 2 до 3. Недостаточный антикоагулянтный эффект (МНО менее 2) повышает риск тромботических осложнений, а избыточный (МНО более 3) — увеличивает риск кровотечений, включая внутричерепные [13]. Так, по литературным данным, ежегодная частота больших кровотечений на фоне лечения непрямыми антикоагулянтами составляет от 0,2 до 5,2%; в их структуре частота фатальных кровотечений колеблется от 0,07 до 0,7% [8, 14].

Варфарин зарегистрирован в Фармкомитете РФ в конце 2001 г. На сегодняшний день на российском рынке представлено около 6 производителей Варфарина. Несмотря на то что с точки зрения химии действующее вещество в препаратах-копиях одно и то же, клиническая эффективность у них может быть разной. Это объясняется различной технологией производства, разной степенью очистки, рядом других факторов [5, 7].

Проблема эффективности и безопасности препаратов-копий (воспроизведённых препаратов, дженериков) продолжает беспокоить учёных, врачей, общественность. К ней постоянно обращаются на научных конференциях и симпозиумах, в средствах массовой информации [4]. В настоящее время при выборе дженерического препарата мы можем руководствоваться лишь предположением о том, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности. Однако полная уверенность в сходной эффективности оригинальных и дженерических препаратов может появиться только после проведения сравнительных испытаний на терапевтическую эквивалентность [1].

**Цель работы** состояла в оценке эквивалентности Варфарина производства «Канонфарма прадакшен» в сравнении с оригинальным препаратом.

\* Контакты. E-mail: khruislov@mail.ru. Телефон: (906) 692-87-47

**Таблица 1.** Значение первичных МНО и средняя доза Варфарина в разных возрастных группах на момент начала исследования

Характеристика	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, годы	45–59	60–74	75–89
Средний процент нахождения в терапевтическом диапазоне МНО, %	60	70	60
Средняя терапевтическая доза Варфарина, табл.	2,78	2,5	1,68

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 30 пациентов, принимавшие Варфарин не менее 3 месяцев по поводу перенесённого тромбоза глубоких вен или фибрилляции предсердий и имевшие невысокую степень вариабельности значений МНО. Все пациенты находились под наблюдением в системе централизованного мониторинга МНО [9, 10]. Пациенты были разделены на три возрастные группы, в каждой из которых было по 10 человек: 1-я группа — 45–59, 2-я группа — 60–74 и 3-я — 75–89 лет. После получения согласия на участие в исследовании пациенты были переведены на приём Варфарина «Канонфарма прадакшен». Доза Варфарина во всех случаях была стандартной — 2,5 мг активного вещества в 1 таблетке. Определение МНО выполняли с помощью лабораторного экспресс-анализатора CoaguChek (РОШ, Германия). На этапе коррекции дозы Варфарина пациентам выполнялось определение МНО 1 раз в 4 дня, затем не менее двух определений МНО в месяц. Полученные значения МНО передавались в центральный медицинский центр (система централизованного мониторинга МНО). Контроль эффективности проводимого лечения посредством МНО осуществляли при помощи метода Rosendaal [15].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным трёхмесячного наблюдения за пациентами в системе централизованного мониторинга МНО, среднее время нахождения всех исследуемых лиц в терапевтическом диапазоне МНО до начала исследования составило 67,77%. Данные одномоментной оценки всех первичных МНО в разных возрастных группах на момент начала исследования представлены в *табл. 1*. Как видно из *табл. 1*, при одномоментной оценке всех первичных МНО пациентов на момент начала исследования [3] средний процент нахождения в терапевтическом диапазоне был равен 63,33% (в 1-й группе — 60%; во 2-й группе — 70%, в 3-й группе — 60%). Средняя терапевтическая доза Варфарина в группах составила 2,33 таблетки (в 1-й группе — 2,78, во 2-й группе — 2,5, в 3-й группе — 1,68 таблетки). Сведения о коррекции дозы Варфарина после перевода пациентов на приём Варфарина «Канонфарма прадакшен» представлены в *табл. 2*. После получения контрольных результатов МНО через 4 и 8 дней по-

сле перевода пациентов на приём Варфарина «Канонфарма прадакшен» у всех пациентов в 1-й и 2-й исследуемых группах потребовалось увеличение дозировки (в среднем на 0,68 таблетки в 1-й группе и на 0,55 таблетки во 2-й группе); в 3-й группе доза была увеличена у 8 пациентов, в среднем на 0,34 таблетки. При контрольной оценке МНО через месяц после начала исследования средний процент пациентов, находящихся в терапевтическом диапазоне, был равен 63,33%. Была произведена корректировка дозы в 1-й группе (доза увеличена на 0,25 таблетки у 1 пациента) и 3-й группе (доза уменьшена на 0,25 таблетки у 1 пациента). Среднее время нахождения всех пациентов в терапевтическом диапазоне МНО через 1,5 месяца от начала исследования (без учёта анализов на 4 и 8 сутки от начала исследования) составило 68,33%. Осложнений и побочных эффектов, связанных с переходом на приём Варфарина «Канонфарма прадакшен», зарегистрировано не было.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования показали одинаковую переносимость Варфарина производства «Канонфарма прадакшен» и препарата сравнения зарубежно-

**Таблица 2.** Динамика изменения МНО и дозы Варфарина у пациентов разных возрастных групп

Характеристика	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Среднее значение МНО у всех пациентов через 4 дня после перевода	1,61	1,7	1,86
Увеличение суточной дозы Варфарина на 4 сутки, табл.	+ 0,43	+ 0,35	+ 0,15
Среднее значение МНО у всех пациентов через 8 дней после перевода	1,76	1,81	1,99
Итоговое увеличение суточной дозы Варфарина от исходной, табл.	+ 0,68	+ 0,55	+ 0,34 (у 8 пациентов из 10; 80%)
Итоговая средняя суточная доза Варфарина, табл.	3,46	3,05	2,02
Процент пациентов, находящихся в терапевтическом диапазоне МНО через 1 мес., %	60	70	60
Средняя суточная доза Варфарина через 1 мес., табл.	3,48	3,05	1,99
Среднее время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО через 1,5 месяца, % (без учёта анализов на 4 и 8 сутки от момента начала исследования)	67,5	72,5	65

го производства. Доза Варфарина производства «Канонфарма прадакшен», необходимая для достижения целевого значения МНО, несколько выше, чем доза Варфарина, использованного для сравнения. Тем не менее, это не оказало существенного влияния на нахождение в терапевтическом диапазоне МНО через 1 и 1,5 месяца. Можно предположить, что дженерический препарат не уступает оригинальному по эффективности и безопасности. Принимая во внимание более низкую стоимость Варфарина «Канонфарма прадакшен» (в среднем на 18,18% оригинального Варфарина), можно с высокой долей достоверности предполагать, что дженерический и оригинальный препараты фармакоэкономически сопоставимы по соотношению «стоимость/эффективность».

P

### Список литературы

1. Вёрткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность — что стоит за терминами // Неотложная терапия. 2004. № 1–2. С. 16–17.
2. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Яльмов А.А. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбозов // РМЖ Кардиология. 2011. Т. 26. С. 1648–1658.
3. Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами // Клиническая практика. 2012. № 3. С. 51–62.
4. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика) и как ее доказать // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011. № 7(2). С. 241–245.
5. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 77–82.
6. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. 2003 № 3. С. 103–104.
7. Толыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Проблема дженерической замены: плюсы и минусы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 1. С. 63–68.
8. Фитцморис Д.А., Блан Э.Д., Лип Г.И.Х. Азбука анти тромботической терапии: риск возникновения кровотечения при проведении анти тромботической терапии (реферативный перевод) // Трудный пациент (Архив). 2008. № 7.
9. Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И. Оценка эффективности системы централизованного мониторинга лечения Варфарином // Трудный пациент. 2013. № 4. С. 27–29.
10. Хруслов М.В., Уханова И.Ю., Лобачев В.И., Синицын А.А. Системы централизованного мониторинга международного нормализованного отношения как эффективный метод контроля лечения Варфарином // Consilium medicum. Кардиология. 2013. № 5. С. 76–78.
11. Ghate S.R., Biskupiak J.E., Ye X. et al. Hemorrhagic and thrombotic events associated with generic substitution of warfarin in patients with atrial fibrillation: a retrospective analysis // Ann. Pharmacother. 2011. Vol. 45. P. 701–712.
12. Hirsch J., Kearon C., Griesberg J. Duration of anticoagulant therapy after first episode of venous thrombosis in patient with inherited thrombophilia // Arch. Intern. Med. 1997. Vol. 157. P. 2174–2177.
13. Jones M., McEwan P., Morgan C.L. et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population // Heart. 2005. Vol. 91, № 4. P. 472–477.
14. Levine M.N., Raskob G., Landefeld C.S., Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment // Chest. 1998. Vol. 114. P. 511–523.
15. Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., van der Meer F.J.M. et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy // Thromb. Haemost. 1993. Vol. 39. P. 236–239.



## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПРОВЕРЕННЫЙ ВРЕМЕНЕМ!

# Варфарин

### Показания к применению:

- Острый венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии;
- Послеоперационный тромбоз;
- Повторный инфаркт миокарда;
- Рецидивирующий венозный тромбоз;
- Повторная тромбоэмболия легочной артерии;
- Протезирование клапанов сердца и сосудов;
- Тромбоз периферических, коронарных и мозговых артерий;
- Вторичная профилактика тромбоза и тромбоэмболии после инфаркта миокарда и при мерцании предсердий.

### Форма выпуска:

Таблетки 2,5 мг № 50  
Таблетки 2,5 мг № 100

### ДОСТУПНАЯ ЦЕНА!



Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:  
ООО «КОСМОФАРМ», 107076, Москва, ул. Стромьянка, д.19, корп.2.  
Тел.: (495) 644-00-31,  
Факс: (495) 644-00-32

РУ-ЛСР-006276/09-100809  
Информация для специалистов здравоохранения  
Препарат произведен по международным  
стандартам качества GMP

**КАНОНФАРМА**  
производит