

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ДЖЕНЕРИЧЕСКОГО НИЗКОДОЗОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА БИСОПРОЛОЛА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1 И 2 СТЕПЕНИ

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина*, А.В. Захарова, В.П. Воронина, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, Н.В. Киселева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
109990, Москва, Петроверигский пер., 10

Цель. Изучить клиническую эквивалентность двух комбинированных низкодозовых препаратов на основе дженерического и оригинального бисопролола и гидрохлоротиазида (ГХТ): БИСАНГИЛ® (ОЗОН, Россия) и ЛОДОЗ® (NYCOMED, Merck KGaA, Германия) у больных артериальной гипертонией (АГ) 1 и 2 степени.

Материал и методы. В открытое перекрестное рандомизированное исследование включено 30 пациентов с АГ 1-2 ст (11 мужчин и 19 женщин, возраст $62,7 \pm 10,7$ лет). Длительность исследования для каждого пациента составила 18 нед: два курса активного лечения каждым препаратом продолжительностью 6 нед и два 2-х недельных отмывочных периода отмены терапии перед началом каждого курса. Последовательность назначения курсов препаратов определяли рандомизацией. При недостаточном эффекте увеличивали дозу бисопролола и/или добавляли амлодипин. Контроль эффективности (офисное артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений) и безопасности терапии проводился на каждом визите.

Результаты. Снижение АД после 6 нед терапии составило $-21,6 \pm 11,1/10,4 \pm 11,3$ мм рт.ст. в группе ЛОДОЗ® и $-22,9 \pm 9,7/11,7 \pm 13,5$ мм рт.ст. в группе БИСАНГИЛА® ($p < 0,0001$ для обоих), межгрупповые различия незначимы. Целевое АД после 6 нед терапии достигнуто у 26 (87%) и 28 (93%) больных, соответственно.

Заключение. Показана терапевтическая эквивалентность изучаемых фиксированных комбинаций бисопролола/ГХТ при лечении больных АГ 1-2 ст.

Ключевые слова: низкодозовая комбинация, бета-адреноблокатор, бисопролол, гидрохлоротиазид, артериальная гипертония, оригинальный препарат, дженерик, сравнительное исследование, терапевтическая эквивалентность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):511-518

A comparative study of efficacy and tolerability of generic and original low-dose bisoprolol/hydrochlorothiazide combination in patients with arterial hypertension of 1-2 degrees. Results of clinical randomized crossover study

S.Yu. Martsevich, S.N. Tolpygina*, A.V. Zakharova, V.P. Voronina, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, N.V. Kiseleva
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 109990 Russia

Aim. To study the clinical equivalence of the two low-dose combined drugs on the base of generic and original bisoprolol and hydrochlorothiazide (HCTZ): BISANGIL® (Ozon, Russia) and LODOZ® (NYCOMED, Merck KGaA, Germany) in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degrees.

Material and methods. Patients with HT of 1-2 degrees ($n=30$; 11 men and 19 women; aged 62.7 ± 10.7 years) were included in open crossover randomized trial. Duration of the study for each patient was 18 weeks: two 6-week courses of active treatment with each drug and two 2-week washout periods prior to each treatment course. The sequence of treatment courses was determined by randomization. Increase in bisoprolol dose and/or amlodipine addition occurred when effect was not sufficient. Therapy effectiveness (office blood pressure (BP), heart rate) and safety was monitored at visits.

Results. BP reduction after 6 weeks of therapy was $-21.6 \pm 11.1/10.4 \pm 11.3$ mm Hg in LODOZ® group and $-22.9 \pm 9.7/11.7 \pm 13.5$ mm Hg in BISANGIL® group ($p < 0.0001$ for both), intergroup differences were insignificant. Target BP after 6 weeks of therapy was achieved in 26 (87%) and 28 (93%) patients, respectively.

Conclusion. The therapeutic equivalence of the studied fixed combinations of bisoprolol/HCTZ was demonstrated in treatment of patients with HT of 1-2 degrees.

Key words: low-dose combination, beta-blocker, bisoprolol, hydrochlorothiazide, arterial hypertension, original drug, generic, comparative study, therapeutic equivalence.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(5):511-518

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stolpygina@gnicpm.ru

Все современные рекомендации по лечению артериальной гипертонии (АГ) определяют основную цель терапии этого заболевания как снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Однако на

достижение этой цели можно рассчитывать лишь в случае снижения АД до целевых его значений [для больных с умеренным и низким риском ССО ниже 140/90 мм рт.ст., а с высоким риском, в частности, при наличии ишемической болезни сердца (ИБС) или сахарного диабета (СД) – ниже 130/80 мм рт.ст.].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) используются для лечения АГ уже более полувека. С учетом наличия мощной доказательной базы в отношении их положительного влияния на прогноз (исследования MRC [2], IPPPSH [3], MAPHY [4], MAPHY [5], STOP-Hypertension 2 [6], INVEST [7] и NORDIL [8]), бета-адреноблокаторы, наряду с другими основными классами антигипертензивных препаратов, остаются препаратами первого ряда для лечения

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Толпыгина Светлана Николаевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела

Захарова Алла Витальевна – к.м.н., н.с. того же отдела

Воронина Виктория Петровна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. того же отдела

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., н.с. того же отдела

Киселева Наталья Васильевна – к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

АГ, что отражено в Рекомендациях по лечению АГ, принятых Европейским обществом по артериальной гипертонии и Европейским обществом кардиологов (2007). Согласно этому документу выбор препарата при лечении АГ советуют делать исходя из дополнительных показаний (особенностей течения болезни или сопутствующих заболеваний) к назначению тех или иных препаратов [1]. БАБ по-прежнему рекомендуют рассматривать как препараты первой линии при лечении АГ у больных стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда с признаками сердечной недостаточности, тахикардиями, глаукомой, у беременных женщин. Предпочтение отдается селективным β_1 -адреноблокаторам с пролонгированным действием. Считается, что они не только более удобны в применении, но и реже дают побочные эффекты, поскольку они в минимальной степени влияют на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также на метаболизм глюкозы. Однако в Европейских рекомендациях (2007) БАБ несколько «ограничены в правах». В частности, не рекомендовано использовать БАБ в качестве препаратов первой линии у больных с риском развития СД, т.е. у больных АГ и множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его главные компоненты (абдоминальное ожирение, высокий нормальный или повышенный уровень глюкозы, нарушенную толерантность к глюкозе), и не приветствуется их сочетание с тиазидными диуретиками у этой категории больных [1].

Использование комбинированной терапии позволяет добиться более выраженного гипотензивного эффекта и достичь целевого АД у большего числа больных, что особенно важно для людей с высоким риском ССО. Одной из популярных комбинаций, содержащих БАБ в сочетании с тиазидным диуретиком гидрохлортиазидом (ГХТ), является фиксированный препарат бисопролола с ГХТ. Гидрохлортиазид используется для лечения АГ более 50 лет и также доказал способность снижать частоту развития ССО у лиц с АГ, но в больших дозах может оказывать отрицательное влияние на углеводный и липидный обмен. Использование комбинированных препаратов позволяет не только усилить гипотензивный эффект терапии, но и повысить приверженность пациентов к лечению. Использование низкодозовых комбинаций позволяет снизить риск развития побочных эффектов терапии, в том числе, отрицательное влияние на метаболические параметры – уровень глюкозы крови и липидов крови. Оригинальный низкодозовый комбинированный препарат бисопролола и ГХТ (Лодоз[®], компания NYCOMED, Merck KGaA, Германия) достаточно давно используется в России и хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного средства, но его широкое использование в клинической практике ограничивает довольно

высокая стоимость. В настоящее время низкодозовый комбинированный препарат бисопролола и ГХТ в виде препаратов-дженериков стал выпускаться рядом отечественных фармацевтических компаний. Важное преимущество дженериков заключается в их более низкой стоимости, однако при этом данные о сопоставимости клинического эффекта большинства дженериков и оригинальных препаратов отсутствуют, поскольку исследования, в которых бы проводились такие сравнения, выполняются довольно редко. Данные немногочисленных клинических исследований демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату даже в тех случаях, когда их биоэквивалентность доказана. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [9-11], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [12-15]. Противоречия имеются и в результатах сравнительных исследований оригинального бисопролола и одного из его дженериков [15-17]. Неполное соответствие копированного препарата по эффективности было выявлено в рандомизированном перекрестном исследовании, которое проводилось в соответствии с дизайном, утвержденным для исследований по биоэквивалентности и клинической эквивалентности согласно национальным клиническим рекомендациям ВНОК [18]. В то же время в другом исследовании вывод о сопоставимой эффективности препаратов, а также дизайн и методология самого исследования оказались весьма уязвимыми для критики [17].

Недавно в России был зарегистрирован новый отечественный низкодозовый комбинированный препарат бисопролола и ГХТ (Бисангил[®], ООО ОЗОН). Проведенные исследования по биоэквивалентности продемонстрировали его соответствие оригинальному препарату (Лодоз[®]). Изучение клинической эквивалентности Бисангила[®] и оригинального препарата представляет практический интерес.

Целью исследования было изучение клинической эквивалентности двух комбинированных низкодозовых препаратов бисопролола и ГХТ: Бисангил[®] (ООО ОЗОН, Россия) и препарата Лодоз[®] (NYCOMED, Merck KGaA, Германия) у больных АГ 1 и 2 степени по протоколу, рекомендованному ВНОК для проведения сравнительных исследований.

Материал и методы

Дизайн исследования

Это было открытое перекрестное рандомизированное исследование. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании, протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом.

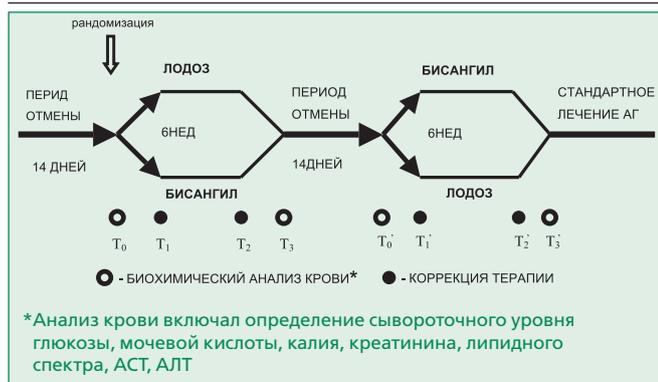


Рисунок 1. Схема наблюдения

Исследование состояло из (рис. 1):

- 14 дней вводного периода (от T₋₁ до T₀);
- 6-нед активного лечения (от T₀ до T₃ и от T'₀ до T'₃);
- 21 день титрования доз – коррекции терапии (от T₀ до T₂ и T'₀ до T'₂) с оценкой безопасности через 14 дней после увеличения дозы бисопролола (T_{1(2)}} и T'_{1(2)}});
- 14 дней отмывочного периода (от T₃ до T'₀).

Длительность исследования для каждого пациента составила 18 нед: два курса активного лечения каждым препаратом продолжительностью 6 нед и два 2-х недельных периода отмены терапии перед началом каждого курса. После 2-х недельного периода отмены антигипертензивной терапии («период отмывания») больные начинали активное лечение с приема препарата БИСАНГИЛ® или ЛОДОЗ® в дозе 2,5/6,25 мг (последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялось путем рандомизации). Препарат назначался однократно утром в одни и те же часы. При недостаточном гипотензивном эффекте пациент мог быть переведен на прием препаратов в дозе 5/6,25 мг/сут. При невозможности увеличения дозы бисопролола, в том числе, при выраженной брадикардии (ЧСС < 55 уд/мин) или возникновении нарушений проводимости (атриовентрикулярная блокада 1-2 ст.), к терапии мог быть добавлен амлодипин 5 мг/сут, а при недостижении целевого уровня АД на фоне двухкомпонентной терапии доза амлодипина могла быть увеличена до 10 мг/сут. Титрование дозы бисопролола или добавление амлодипина проводилось после контрольного измерения уровня артериального давления (АД), ЧСС и записи ЭКГ через 2 и 4 нед после начала терапии, соответственно, с контролем безопасности терапии по ЭКГ через 2 нед после увеличения дозы бисопролола. После окончания 1-го этапа исследуемые препараты на 2 нед отменялись, после чего начинался 2-й этап исследования. В начале и в конце каждого курса пациенту выполнялся биохимический анализ крови согласно протоколу для оценки безопасности и метаболических эффектов терапии. Учет и регист-

рацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Исходная характеристика пациентов

В исследование были отобраны пациенты (n=30; 11 мужчин и 19 женщин; возраст от 45 до 87 лет) с АГ 1-2 степени (140 ≤ САД < 180 мм рт.ст. и/или 90 ≤ 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, хронической сердечной недостаточностью > II ФК, гемодинамически значимыми пороками сердца, нарушениями проводимости, бронхиальной астмой, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Оценка эффективности терапии

Гипотензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня через 2, 4 и 6 нед терапии. Терапию считали эффективной, если достигалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст. или 130/80 мм рт.ст. у пациентов с ИБС и СД.

Статистический анализ

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации – Statistica 6. Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (t-критерий Стьюдента, Фишера, Манн-Уитни и т.д.) методом непараметрической статистики, т.к. имелись различия в исходной характеристике групп. Данные представлены в виде M ± Std.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 62,7 ± 10,7 лет. 23 (77%) больных имели АГ 1 степени и 7 (23%) – 2 степени. Анамнестическая длительность АГ колебалась от 2 до 43 лет и составила в среднем 14,2 ± 10,2 лет.

У 11 (37%) пациентов имелась ишемическая болезнь сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, 10 из них имели стенокардию напряжения и эпизодически принимали сублингвально нитроглицерин для купирования приступов стенокардии, и 3 пациента принимали пролонгированные нитраты. Все пациенты имели сопутствующие заболевания, в том числе пароксизмальную форму фибрилляции предсердий (n=2; 6,7%), ХОБЛ (n=5; 16,7%), язвенную болезнь/хронический гастродуоденит в анамнезе (n=2; 6,7%), подагру (n=2; 6,7%).

Таблица 1. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Фактор риска	Количество больных, n (%)
Основные	
Возраст >55 лет для мужчин и >65 лет для женщин	15 (50)
Курение	5 (16,7)
Гиперлипидемия (ОХС>5ммоль/л)	26 (86,7)
Сахарный диабет	2 (6,7)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин)	12 (40)
Дополнительные	
Низкий ХС ЛПВП	13 (43)
Повышенный ХС ЛПНП	23 (76,3)
НТГ	3 (10)
Гиподинамия	22 (73,3)
Ожирение	15 (50)
Социально-экономические факторы	8 (26,6)
Поражение «органов-мишеней»	
ГЛЖ	10 (33,3)
Повышение уровня креатинина	2 (6,7)
Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротических бляшек в магистральных артериях	11 (36,7)
10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений	
Средний	11 (36,7)
Высокий	16 (53,3)
Очень высокий	3 (10)
ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	

До включения в исследование 20 пациентов (66,7%) получали антигипертензивную терапию, из них 19 принимали препараты нерегулярно, а 1 – в неадекватных дозах. Наиболее используемыми препаратами оказались ингибиторы АПФ – 13 (43%) больных, диуретики – 10 (30%), бета-адреноблокаторы – 8 (27%), антагонисты кальция – 4 (13%), блокаторы рецепто-

ров к ангиотензину II – 1 (3,3%), комбинированную терапию получали 7 (23%) пациентов.

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл. 1.

Все 30 пациентов полностью завершили участие в исследовании. Представленные в табл. 2 данные отражают исходную характеристику пациентов, включенных в исследование, а также исходные параметры перед началом каждого курса лечения двух групп пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность курсов терапии оригинальным или дженерическим препаратами. За исключением выявленной тенденции к более высокому уровню диастолического АД (ДАД) в группе пациентов, получивших в качестве первого препарата ЛОДОЗ®, значимых различий по основным показателям между группами выявлено не было.

Через 2 нед терапии исследуемыми препаратами отмечалось достоверное снижение показателей как САД и ДАД, так и ЧСС. Длительность интервала PQ достоверно не изменялась. Значимых межгрупповых различий не выявлено. Целевые значения САД и ДАД были достигнуты у 6 (20%) больных в группе ЛОДОЗА® и 7 (24%) больных в группе БИСАНГИЛА® (p>0,05). В табл 3 и рис. 2 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС на фоне лечения.

После 4-х нед терапии на фоне увеличения дозы бисопролола (67% в обеих группах) или добавления амлодипина (13% в группе ЛОДОЗА® и 10% больных в группе БИСАНГИЛА®) при невозможности увеличения дозы БАБ у пациентов, не достигших целевого уровня АД, отмечалось дальнейшее статистически значимое снижение уровня САД и ДАД в обеих группах. Значимое снижение ЧСС отмечено только в группе БИСАНГИЛА®. Достоверной динамики интервала PQ в обеих группах не выявлено. Межгрупповые различия были статистически незначимы. Целевые значения АД после 4-х нед терапии были достигнуты у 21 (70%) больных в группе ЛОДОЗА® и 22 (73%) больных в группе БИСАНГИЛА® (p>0,05).

Через 6 нед терапии после добавления амлодипина (33% в группе ЛОДОЗА® и 27% больных в группе БИСАНГИЛА®) или увеличения его дозы до 5 мг (10% в группе ЛОДОЗА®) у пациентов, не достигших

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных до лечения

Параметр	ЛОДОЗ® (n=30)	БИСАНГИЛ® (n=30)	p
САД (мм рт.ст.)	152,9±7,7	150,0±7,3	>0,05
ДАД (мм рт.ст.)	91,1±5,3	92,1±5,5	>0,05
ЧСС клин. (уд. в мин)	73,6±8,6	72,6±10,3	>0,05
ЧСС по ЭКГ (уд. в мин)	70,5±11,6	68,5±9,4	>0,05
PQ (мсек)	165,3±21,5	166,3±22,4	>0,05

Таблица 3. Показатели АД и ЧСС исходно и через 2 нед терапии

Параметр	ЛОДОЗ® (n=30)				БИСАНГИЛ® (n=30)			
	Исходно	Через 2 нед	Через 4 нед	Через 6 нед	Исходно	Через 2 нед	Через 4 нед	Через 6 нед
САД/Δ, мм рт.ст.	152,9±7,7	139,6±15,2/ 13,4±13,3***	132,5±12,4/ 7,1±17,6***	131,4±8,8/ 1,1±5,2	150,0±7,3	140,2±10,0/ 9,8±8,6***	130,9±10,6/ 9,3±9,8***	127,1±10,0/ 3,8±8,4*
ДАД/Δ, мм рт.ст.	91,1±5,3	86,8±7,1/ 4,3±3,1***	81,7±6,5/ 5,1±5,9**	80,7±6,0/ 1,0±5,3	92,1±5,5	84,3±8,0/ 7,8±7,7***	82,1±6,6/ 2,1±6,1*	80,4±6,2/ 1,7±5,2*
ЧССкл/Δ, уд/мин	73,6±8,6	68,7±9,7/ 4,9±10,5***	67,8±9,7/ 0,9±10,2	65,7±9,0/ 2,1±9,8	72,6±10,3	68,0±9,6/ 4,6±7,4**	65,0±8,6/ 3,0±6,7*	65,0±8,7/ 0,0±6,1
ЧССэкг/Δ, уд/мин	70,5±11,6	68,3±10,4/ 2,2±11,0**	66,7±9,9/ 2,4±8,8	65,4±10,1/ 1,3±9,9	68,5±9,4	65,1±9,0/ 2,4±7,8**	65,2±7,7/ 1,1±6,9	63,2±7,7/ 2,0±6,2
PQ/Δ, мсек	165,3±21,5	163,2±20,6/ 2,0±11,2	164,8±20,4/ -1,6±9,0	168,2±22,6/ -4,6±9,0	166,3±23,4	171,1±23,7/ 4,8±14,4	167,0±20,4/ 4,1±7,8	169,2±21,4/ -2,2±10,8

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с предыдущим значением в той же группе; межгрупповые различия для всех показателей статистически незначимы.
Δ – динамика по сравнению с предыдущим визитом. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧССкл – частота сердечных сокращений при измерении врачом; ЧССэкг – частота сердечных сокращений по данным ЭКГ

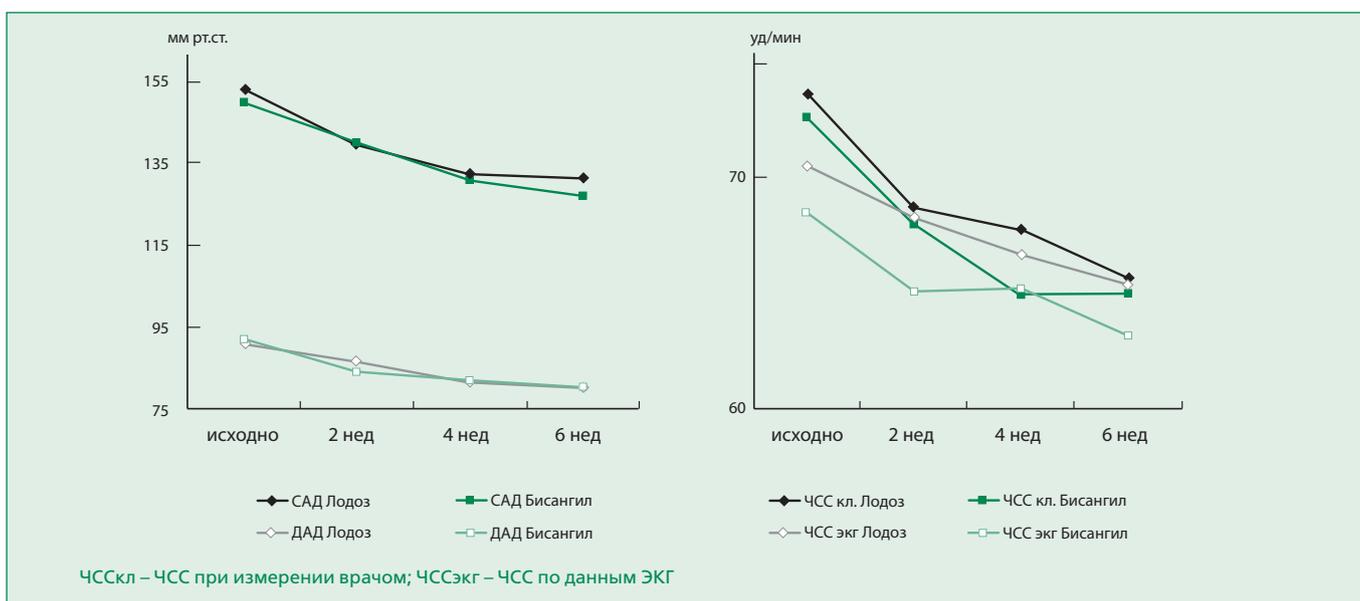


Рисунок 2. Динамика показателей САД, ДАД и ЧСС за время наблюдения

целевого уровня АД, дальнейшее статистически значимое снижение уровня САД и ДАД отмечено только в группе БИСАНГИЛА®. Достоверной динамики ЧСС и интервала PQ в обеих группах не выявлено. Межгрупповые различия были статистически незначимы.

Суммарное снижение АД составило 21,6±11,1/10,4±11,3 мм рт.ст. в группе ЛОДОЗА® и 22,9±9,7/11,7±13,5 мм рт.ст. в группе БИСАНГИЛА® (p<0,0001 для обеих групп), межгрупповые различия незначимы. Целевые значения АД после 6-нед терапии были достигнуты у 26 (87%) больных в группе ЛОДОЗА® и 28 (93%) больных в группе БИСАНГИЛА® (p>0,05). Суммарное снижение ЧСС через 6 нед терапии составило 7,9±8,8 (кл)/5,1±11,2 (экг) уд/мин в группе ЛОДОЗА® и 7,6±6,7 (кл)/5,3±8,0 (экг) уд/мин

в группе БИСАНГИЛА®, межгрупповые различия не значимы. Достоверной динамики интервала PQ на фоне терапии ни в одной из групп не выявлено.

Для обеспечения данного гипотензивного эффекта в двух группах потребовалась доза бисопролола 4,4 мг в группе ЛОДОЗА® и 4,2 мг в группе БИСАНГИЛА®, при этом частота добавления амлодипина составила 33,3% и 26,7% при его дозе 1,67 мг и 1,83 мг, соответственно. Различия по частоте увеличения дозы и добавления дополнительного препарата оказались статистически незначимы (табл. 4).

Анализ безопасности терапии

При анализе динамики показателей биохимического анализа крови выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение уровня мочевой кислоты и сни-

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от получаемой дозы бисопролола и дополнительных препаратов к концу исследования

Лечение	ЛОДОЗ® (n=30)	БИСАНГИЛ® (n=30)
Бисопролол/ГХТ (2,5/6,25 мг/сут)	7 (23%)	10(33%)
Бисопролол/ГХТ (5/6,25 мг/сут)	23 (77%)	20 (67%)
Комбинированная терапия с амлодипином (5 мг/сут)	10 (33%)	5 (17%)
Комбинированная терапия с амлодипином (10 мг/сут)	0	3 (10%)

жение уровня глюкозы, ОХС, ХСЛПНП и ХСЛПВП на фоне лечения обоими препаратами (табл. 5). Уровень калия, креатинина, ТГ, АСТ, АЛТ достоверно не изменялись. Межгрупповые различия были статистически незначимы. Отмечалось незначительное, но статистически значимое увеличение массы тела пациентов в обеих группах с $83,2 \pm 14,0$ до $84,8 \pm 14,1$ кг в группе ЛОДОЗА® и $83,5 \pm 14,2$ до $84,0 \pm 14,3$ кг в группе БИСАНГИЛА® ($p < 0,05$ для обоих).

Во время исследования нежелательные явления были зарегистрированы у 6 (20%) пациентов во время курса ЛОДОЗА® и у 5 (16,7%) – БИСАНГИЛА® (табл. 6). Все неблагоприятные побочные явления потребовали прекращения участия пациентов в исследовании. У одной пациентки имело место серьезное нежелательное явление (СНЯ) – дисфункциональное маточное кровотечение на фоне исходной дисфункции яичников, что потребовало госпитализации и назначения сопутствующей терапии. Связь СНЯ с исследуемым препаратом отсутствовала, прием исследуемого препарата не прекращался.

Развитие у 1 больной отеков лодыжек произошло на фоне приема амлодипина во время первого курса терапии, в связи с чем он не назначался во время второго курса.

Ни в одной из групп не было зарегистрировано клинически значимых нарушений проводимости. У 1 пациента во время первого курса терапии регистрировалась АВ блокада 1 ст., и у того же пациента развилась малосимптомная брадикардия во время второго курса. Частота развития брадикардии была идентична на фоне приема обоих препаратов (у 4 пациентов) и не потребовала отмены или снижения дозы исследуемого препарата. Таким образом, терапия бисопрололом была безопасна у пациентов в данном исследовании, независимо от исходной ЧСС. У одного пациента на фоне приема БИСАНГИЛА® развился пароксизм фибрилляции предсердий, купировавшийся самопроизвольно к следующему визиту.

Эффективность терапии, по мнению врачей, была «хорошей» у 24 (80%) больных, по мнению больных – у 25 (83%), «средней» – у 5 (17%) и 4 (13%), соответственно, «плохой» – у 1 (3%) больного в группе ЛОДОЗА®. В группе БИСАНГИЛА® терапия, по мнению врачей, была «хорошей» у 25 (83%) больных, по мнению больных – у 23 (77%), «средней» – у 4 (13%) и 6 (20%), соответственно, «плохой» – у 1 (3%) больного. Переносимость терапии была «хорошей» у 29 (97%) и «средней» – у 1 (3%) в группе ЛОДОЗА®, и у 28 (93%) и 2 (7%) – в группе БИСАНГИЛА®, соответственно. Межгрупповые различия были незначимы.

Обсуждение

Эффективность низкодозовой комбинированной терапии оригинальным и дженерическим бисопрололом/ГХТ, составившая 67% и 73%, соответствует эффективности комбинированной антигипертензивной те-

Таблица 5. Динамика биохимических показателей на фоне терапии

Параметр	ЛОДОЗ® (n=30)		БИСАНГИЛ® (n=30)	
	Исходно	Через 6 нед	Исходно	Через 6 нед
Глюкоза, ммоль/л	6,47±1,62	6,0±1,75**	6,17±1,80	5,98±1,68*
Мочевая кислота, мг%	6,1±1,60	6,4±1,50**	6,08±1,39	6,64±1,50**
Калий, моль/л	4,58±0,40	4,54±1,60	4,54±0,38	4,44±0,44
Креатинин, мкмоль/л	92,7±19,5	95,5±20,1	93,0±20,4	92,3±19,3
ОХС, ммоль/л	5,66±1,2	5,39±1,39*	5,2±1,20	4,82±1,0*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,65±1,0	3,45±1,32*	3,34±1,20	3,04±1,01*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,34±0,29	1,25±0,3*	1,21±0,29	1,14±0,27*
ТГ, ммоль/л	1,43±0,7	1,42±0,62	1,29±0,50	1,31±0,60
АЛТ, ед/л	26,4±13,5	25,0±8,5	22,6±7,4	24,2±10,4
АСТ, ед/л	23,4±9,0	23,7±6,7	23,3±6,54	24,3±6,84

ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды, АЛТ – аланиновая трансминаза, АСТ – аспарагиновая трансминаза; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с предыдущим значением в той же группе

Таблица 6. Зарегистрированные нежелательные явления

Лечение	ЛОДОЗ® (n=30)	БИСАНГИЛ® (n=30)
Дисфункциональное маточное кровотечение	1	0
Бронхоспазм	1*	1*
Кашель	0	1
АВ блокада 1 ст	1	0
Брадикардия	0	1*
Отеки лодыжек	1*	0
ОРЗ	0	1
Пароксизм фибрилляции предсердий	0	1
Сухость в носу	1*	0
Маточное кровотечение	1	0
Бессимптомная брадикардия	4	4
Всего	6 (10 [†])	5 (9 [†])

*возможна связь с приемом исследуемых препаратов; †с учетом бессимптомной брадикардии, не расцененной врачами-исследователями как нежелательное явление

рапии при АГ 1-2 ст., а при присоединении третьего препарата (амлодипина) достигла 87% и 93%, что подтверждает высокую антигипертензивную эффективность такой терапии [19-21]. Так, среднее число антигипертензивных препаратов, необходимых для достижения целевых цифр АД у пациентов высокого риска составляет 3,2. Более половины пациентов, вошедших в исследование, имели высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, и нормализация у них уровня АД значительно улучшает прогноз жизни [22-25].

Небольшая частота развития выявленных НЯ, связанных с приемом сравниваемых препаратов бисопролола, их «легкость» и отсутствие различий по частоте появления нежелательных явлений на фоне лечения свидетельствует об одинаково хорошей переносимости фиксированных низкодозовых комбинаций. Частота развития амлодипиновых отеков соответствует литературным данным <20% [26].

Повышение уровня мочевой кислоты в крови на фоне приема обоих сравниваемых низкодозовых комбинированных препаратов бисопролола является результатом действия тиазидного диуретика ГХТ. Иных неблагоприятных метаболических сдвигов, характерных для БАБ и диуретиков [27-29], выявлено не было. Напротив, отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы, ОХС, ХСЛПНП. Следует учитывать, что большинство пациентов, включенных в данное исследование, получали среднетерапевтическую дозу бисопролола. Предположение о наличии дозозависимого метаболического действия не подтверждается результатом корреляционного анализа динамики биохимических показателей ($r < 0,1$; $p > 0,05$ для всех). Отсутствие достоверной

динамики креатинина, калия и печеночных ферментов свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния низкодозовой фиксированной комбинации бисопролол/ГХТ на функцию печени и почек.

Отсутствие ожидаемого повышения уровня глюкозы крови, а, напротив, ее достоверное снижение на фоне приема комбинированной низкодозовой комбинации препарата бисопролол/ГХТ не может ставить под сомнение обоснованность рекомендаций Европейского общества кардиологов из-за небольшого количества пациентов, вошедших в данное исследование. Необходимо, по возможности, избегать использования БАБ в сочетании с диуретиками, в качестве антигипертензивной терапии первой линии у пациентов с компонентами метаболического синдрома во избежание повышения у них риска развития сахарного диабета. Данный факт позволяет подтвердить дозозависимость метаболических эффектов препаратов. Использование низкодозовой комбинации бисопролол/ГХТ позволяет избежать развития отрицательного влияния на углеводный обмен, но не на пуриновый, поэтому нежелательно применение данной комбинации у пациентов с гиперурикемией или подагрой.

Поскольку исследование было выполнено по строгому протоколу согласно рекомендациям по Рациональной фармакотерапии ВНОК для оценки клинической эквивалентности лекарственных препаратов, можно утверждать, что сравниваемые препараты терапевтически эквивалентны [30], а также говорить о высоком качестве дженерического комбинированного низкодозового препарата бисопролола (ОЗОН, Россия). Однако необходимо отметить, что данное исследование было небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения ограничивался 6 нед лечения каждым из препаратов, поэтому невозможно дать окончательный ответ о том, как будут соотноситься эффекты обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о терапевтической эквивалентности оригинального и дженерического комбинированного низкодозового препарата бисопролола – ЛОДОЗА® и БИСАНГИЛА® при лечении больных АГ 1 и 2 ст. по эффективности и переносимости.

Конфликт интересов. С.Ю. Марцевич является лектором и проводит исследовательскую работу для компаний Bayer, Boehringer Ingelheim, Доктор Рэддис, Pfizer, Промед ЦС Прага, Эгис, MSD, Genzyme, Servier, Novartis. Ю.В. Лукина проводит исследовательскую работу для компаний MSD, Genzyme, Servier, Novartis. Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;28:1462-36.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985; 291:97-104.
- IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3: 379-392.
- Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-572.
- Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 570-588.
- Hansson L., Lindholm L., Dahlöf B. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-1756.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-De Hoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 2805-2816.
- Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359-365.
- Martsevich S.Y., Tolpygina S.N., Boitchenko E.S., et al. Comparative study of antiplatelet efficacy of original and generic of acetylsalicylic acid in the gastro-soluble form in patients at high risk of cardiovascular complications. Single-blind crossover randomized controlled trial (ICAR). *Rational Pharmacother Card* 2010; 6 (6):800-806. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Бойченко Е.С., и др. Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010;6(6):800-806).
- Lukina, Y., Deev A.D., Dmitrieva N.A. et al. A comparative study of a new drug metoprolol tartrate sustained release – Egilok retard and original drug metoprolol succinate – Betalok ZOC in patients with mild to moderate hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2005; (3):35-40. Russian (Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопрололатарtrate пролонгированного действия – Эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – Беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;(3):35-40).
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Deev A.D. et al. The study of the therapeutic equivalence of two drugs amlodipine (original and reproduced) in hypertensive patients. Results of a double-blind, randomized, crossover study. *Russian Journal of Cardiology* 2004; (4): 53-56. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Российский Кардиологический Журнал 2004;(4): 53-6).
- Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficacy of generic ACE inhibitor enalapril - Renitek (Enap, Ednit, Invoril, Envasa and Enam) and the cost of treatment in patients with hypertension. *Arterial Hypertension* 2000; (1):52-54. Russian (Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла Ренитека (Энапа, Эднита, Инворила, Энваса и Энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная Гипертензия 2000;(1):52-4).
- Carter B.L., Noyes M.A., Demmler R.W. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993;13:359-368.
- Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Deev A.D. et al. A comparative study of combination products of enalapril and hydrochlorothiazide, "Renipril GT" and "Co-Renitek" in patients with mild to moderate hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2005; (3): 29-34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида «Рениприла ГТ» и «Ко-Ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005;(3):29-34).
- Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Yu. A comparative study of the efficacy and tolerability of the original drug and its generic version of bisoprolol in patients with mild to moderate hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2007; (3):15-21. Russian (Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2007;(3):15-21).
- Martsevich S.Yu., Tolpygina S.N., Voronina V.P., et al. A comparative study of the efficacy and tolerability of the original and of generic drugs in the bisoprolol alone or in combination with S-amlodipine and indapamide in patients with moderate hypertension. Results of a clinical, randomized, crossover study. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7 (2):167-73. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Воронина В.П., и др. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального и дженерического препарата бисопролола в виде монотерапии или комбинации с S-амлодипином и индапамидом у больных умеренной АГ. Результаты клинического, рандомизированного, перекрестного исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 7(2):167-73).
- Shostak N.A., Rashid M.A., Arinina E.E. et al. Efficacy and safety of Bisogamma and Concor for the treatment of hypertension in middle-aged patients. *Farmateka* 2008; 12 (166):81-9. Russian (Шостаков Н.А., Рашид М.А., Аринина Е.Е. и др. Эффективность и безопасность применения Бисогаммы и Конкора для лечения артериальной гипертензии у больных среднего возраста. Фарматека 2008;12(166):81-9).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Systemic Hypertension* 2010;(3):5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26).
- Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. et al. for the National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-661.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12):861-869.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24:1201-1208.
- Zanchetti A, Hansson L, Clement D, et al. HOT Study Group. Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003; 21:797-804.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318:1730-1737.
- Shekelle P.G., Rich M.W., Morton S.C., et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1529-1538.
- Zanchetti A. Emerging data on calcium-channel blockers: the COHORT study. *Clin Cardiol* 2003; 26 (Suppl2) II: 17-20.
- Pischon T, Sharma A.M. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2:275-280.
- Jacob S, Rett K, Henriksen E.J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11:1258-1265.
- Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24:3-10.
- Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Yakusevich V.V. Once again on the issue of interchangeability of medicines. A look at the generics from the standpoint of evidence-based medicine. *Maintain of Cardiology* 2010; (2): 11-21. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якушевич В.В. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины. Вести Кардиологии 2010; (2): 11-21).

Поступила: 02.07.2013

Принята в печать: 03.07.2013