

Препараты бисопролола в сравнительном исследовании эффективности и переносимости оригинального препарата и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией

С. Ю. Марцевич, С. Н. Толпыгина, Е. В. Шилова, Н. П. Кутишенко, О. В. Лерман, Н. А. Дмитриева, Ю. В. Лукина, В. П. Воронина, А. А. Серажим

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

Bisoprolol medications in a comparative study on effectiveness and tolerability of original agent and its generic in patients with mild to moderate arterial hypertension

S.Yu. Martsevich, S.N. Tolpygina, E.V. Shilova, N.P. Kutishenko, O.V. Lerman, N.A. Dmitrieva, Yu.V. Lukina, V.P. Voronina, A.A. Serazhim

State Research Center for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническую эквивалентность двух препаратов бисопролола (Конкор® и Бисогамма®) у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование были включены 32 больных АГ (15 мужчин и 17 женщин): 66 % с АГ I ст. и 34 % — II ст.; средний возраст — 60 лет; средняя длительность заболевания АГ — 17,9 лет. Большая часть пациентов были с АГ среднего и высокого риска. После 2-недельного периода отмены антигипертензивной терапии пациентам назначали 5 мг/сут. бисопролола или его дженерика. Последовательность назначения препаратов определялась путем рандомизации. При недостаточном эффекте каждые 2 недели доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут. или добавляли 12,5–25 мг/сут. гидрохлортиазида (ГХТ). После окончания 1 этапа и 2 недель отмывочного периода начинался 2 этап исследования.

Результаты. Две недели терапии оригинальным бисопрололом и его дженериком достоверно снижали САД, ДАД и ЧСС. Целевого уровня САД достигли 62,5 % больных в группе Конкора® и 43,7 % в группе Бисогаммы®, ДАД — 71,9 % и 62,5 %, соответственно. На терапии увеличенной дозой бисопролола ± ГХТ целевого уровня САД достигли 90,1 % больных в группе оригинального бисопролола и 75 % в группе дженерика.

Монотерапия Конкором® оказалась эффективна в 84,4 %, Бисогаммой® в 62 % случаев (для межгруппового различия $p < 0,05$). Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 недель терапии достигли 96,9 % больных в обеих группах. Для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта в двух группах потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших Бисогамму®.

Заключение. Таким образом, сравнение двух препаратов бисопролола — оригинального и дженерика, у больных АГ выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сравнительное исследование, лечение, оригинальный препарат и дженерик, бисопролол.

Aim. To study clinical equivalence of two bisoprolol medications (Concor® and Bisogamma®) in patients with mild to moderate arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 32 AH patients (15 men, 17 women): 66 % with Stage I, and 34 % with Stage II AH; mean age 60 years; mean AH duration 17,9 years. Most participants had intermediate or high-risk AH. After two-week wash-out period, without any antihypertensive therapy, the patients were administered biso-

prolol or its generic (5 mg/d), with medication consequence randomly selected. In case of inadequate antihypertensive effect, the dose was doubled in two weeks, up to 10 mg/d, or, when appropriate, hydrochlorothiazide (HCT) was added (12,5–25 mg/d). After Phase 1 completion and two-week wash-out period, Phase 2 started.

Results. Two-week therapy with original bisoprolol or its generic significantly reduced systolic, diastolic blood pressure and heart rate (SBP, DBP, HR). Target SBP was achieved in 62,5 % and 43,7 % for Concor® and Bisogamma® groups, DBP – in 71,9 % and 62,5 %, respectively. Combined treatment with increased bisoprolol dose $\pm$ HCT was associated with target SBP achievement in 90,1 % and 75 % of the patients receiving original bisoprolol or its generic, respectively.

Concor® and Bisogamma® monotherapy was effective in 84,4 % and 62 % of the cases (for inter-group difference, $p < 0,05$). After 6 weeks of the treatment, target SBP and DBP levels were achieved in 96,9 % of the patients from each group. Similar antihypertensive effect was achieved with higher bisoprolol dose and HCT administration in Bisogamma® group.

Conclusion. Therefore, in AH patients, original bisoprolol was more effective than its generic, with similar tolerability.

Key words: Arterial hypertension, comparative study, treatment, original medication and generic, bisoprolol.

Введение

Современные рекомендации по лечению артериальной гипертензии (АГ) допускают использование пяти основных групп антигипертензивных препаратов (АГП) (или их комбинаций), предоставляя практическому врачу свободу в выборе лекарства. При этом рекомендации отмечают, что используемый препарат должен быть качественным, хорошо переноситься и обладать удобством приема [1].

При выборе конкретного лекарственного препарата в последнее время практический врач все чаще сталкивается с проблемой взаимозаменяемости лекарств, в первую очередь при решении вопроса о возможности замены оригинального препарата дженериком. Дженериком называется копия оригинального препарата, содержащая то же самое, что и оригинальный препарат, действующее вещество. Главным и единственным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а возможным недостатком — неполное соответствие по клиническим свойствам. Количество дженериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла их известно более 70), это создает значительные трудности для врача при назначении лечения.

Эквивалентность дженерика оригинальному препарату оценивают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности), доказательство которой считается достаточным для разрешения препарата к клиническому применению. Однако немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату даже в тех случаях, ког-

да биоэквивалентность доказана. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [2–4], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [5,6]. В связи с этим актуально иметь данные клинической эквивалентности, по крайней мере, для тех дженериков, которые широко используются в клинике.

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) продолжают оставаться одной из основных групп АГП. В настоящее время предпочтение отдается селективным β_1 -АБ с пролонгированным действием. Известно, что они не только более удобны в применении, но и реже дают побочные эффекты, поскольку практически не влияют на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также метаболизм глюкозы. Одним из наиболее эффективных, хорошо переносимых и удобных в применении является селективный β_1 -АБ — бисопролол.

Оригинальный препарат бисопролола — Конкор® (компания НИКОМЕД, Merck KGaA, Германия) давно используется в России, и хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного и антиангинального средства. Он удовлетворяет всем упомянутым выше требованиям к АГП: надежно снижает артериальное давление (АД) при приеме 1 раз в сутки, хорошо переносится больными. В последнее время бисопролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-дженериков. Однако данные о сопоставимости клинического эффекта большинства дженериков и оригинального препарата отсутствуют, поскольку сравнительные исследования выполняются довольно редко. Относительно недавно в России появился новый дженерик бисопроло-

Таблица 1

10-летний риск развития сердечно-сосудистых осложнений среди пациентов

Риск	n=32	%
Низкий	1	3,1 %
Средний	15	46,9 %
Высокий	11	34,4 %
Очень высокий	5	15,6 %

ла — Бисогамма® (ВЕРВАГ ФАРМА ГмбХ и Ко.КГ, Германия).

Отдельные клинические наблюдения свидетельствовали о некоторых различиях в эффективности оригинального и генерического бисопролола, в связи с чем представляло практический интерес изучение клинической эквивалентности этих препаратов бисопролола.

Целью исследования явилось изучение клинической эквивалентности оригинального бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

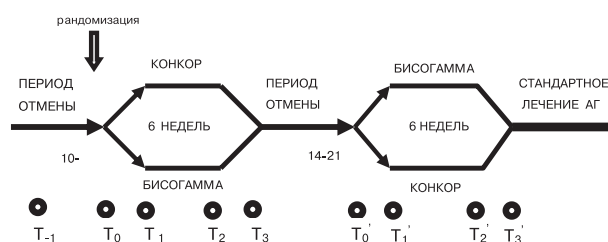
Дизайн исследования. Открытое, перекрестное, рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости препаратов Конкор® и Бисогамма®.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Больные. Для исследования были отобраны пациенты с мягкой и умеренной АГ ($140 < \text{САД} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 < \text{ДАД} < 110$ мм рт.ст.). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда (ОИМ) и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточностью (СН), гемодинамически значимыми пороками сердца, нарушениями проводимости, бронхиальной астмой, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

В исследование были включены 32 пациента (15 мужчин и 17 женщин), из которых 21 (66 %) с АГ I степени (ст.) и 11 (34 %) — II ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, в возрасте 39–81 года (средний возраст — 60). Длительность заболевания АГ колебалась от 6 месяцев до 43 лет (в среднем — 17,9 лет).

5 пациентов (15,6 %) страдали ишемической болезнью сердца (ИБС). Все больные ИБС были в стабильном состоянии, 2 из них (6,25 %) эпизодически принимали сублинг-



Примечание: ' - обозначение визитов второго курса.

Рис. 1 Схема исследования.

Таблица 2

Исходная характеристика двух групп больных ($M \pm \text{Std}$)

	Конкор® (n=32)	Бисогамма® (n=32)	p
САД (мм рт.ст.)	149,6±7,2	149,1±7,7	нд
ДАД (мм рт.ст.)	92,4±6,0	91,4±7,1	нд
ЧССкл. (уд./мин.)	75,5±10,3	75,7±11,1	нд
ЧССЭКГ (уд./мин.)	69,9±11,1	72,2±11,2	нд
PQ (мсек)	156,5±18,9	154,2±25,4	нд

Примечание: ЧСС_{кл.} — ЧСС, измеренная врачом; ЧСС_{ЭКГ} — ЧСС по данным электрокардиограммы.

важно нитроглицерин для купирования приступов стенокардии и постоянно принимали аспирин.

Суммарный риск оценивался по шкале SCORE на основе учета факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), выявленных у участников исследования (таблица 1).

До включения в исследование большинство пациентов 20 (62,5 %) получали различные АГП как в режиме моно- (n=10), так и комбинированной терапии (n=10).

Протокол исследования. Схема исследования представлена на рисунке 1.

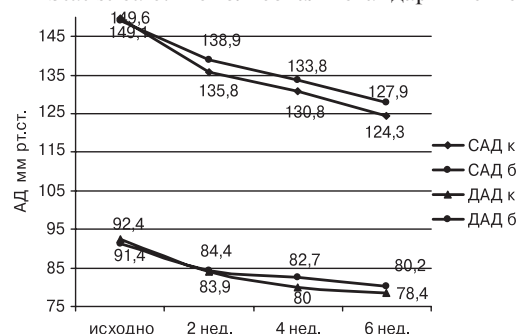
После 2-недельного периода отмены антигипертензивной терапии («период отмыкания») пациенту назначали 5 мг/сут. Бисогаммы® или 5 мг/сут. Конкора®. Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации.

Лекарство пациенты принимали однократно утром между 8:00–11:00 (в одни и те же часы). При недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут., или при выраженной брадикардии — частота сердечных сокращений (ЧСС) < 55 уд./мин., или возникновении нарушений проводимости — атриовентрикулярная (АВ) блокада 1–2 ст., добавляли 12,5–25 мг/сут. гидрохлортиазида (ГХТ). После окончания 1 этапа пациенту отменяли на 2 недели исследуемые препараты, после чего начинался 2 этап исследования.

Учет и регистрацию нежелательных побочных эффектов и явлений осуществляли во время каждого визита.

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня при окончании 2-, 4- и 6- недельной терапии). Терапию считали эффективной, при достижении АД < 140/90 мм рт.ст. или снижения диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт.ст. и более и/или систолического АД (САД) на 20 мм рт.ст. и более.

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации — Statistica 6. Использовали стандартные методы



Примечание: к — в группе Конкора®, б — в группе Бисогаммы®.

Рис. 2 Динамика АД на фоне 2, 4 и 6 недель терапии.

Таблица 3

Показатели АД и ЧСС исходно и через 2 недели терапии (M±Std)

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС _{кл} /ЧСС _{ЭКГ} , уд./мин.	PQ, мсек
Конкор® (n=32)			
исходно	149,6±7,2/92,4±6,0	75,5±10,3/69,9±11,1	156,5±18,9
2 нед.	135,8±10,0/83,9±9,5	68,1±9,3/64,0±9,1	156,9±19,3
Δ	13,8±8,9***/8,5±8,6**	9,9±13,7***/5,9±7,6*	-0,6±15,8
Бисогамма® (n=32)			
исходно	149,1±7,7/91,4±7,1	75,7±11,1/72,2±11,2	154,2±25,4
2 нед.	138,9±12,1/84,4±9,7	66,4±9,3/65,8±9,4	155,9±21,0
Δ	10,1±10,3***/7,1±7,2***	9,3±9,4**/6,5±10,8*	-1,8±22,3

Примечание: ЧСС_{кл} — ЧСС при измерении врачом, ЧСС_{ЭКГ} — ЧСС по данным ЭКГ, * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, тенд. — 0,1<p<0,05, Δ — изменение показателя.

Таблица 4

Показатели АД и ЧСС через 2 и 4 недели терапии (M±Std)

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС _{кл} /ЧСС _{ЭКГ} , уд./мин.	PQ, мсек
Конкор® (n=32)			
2 нед.	135,8±10,0/83,9±9,5	68,1±9,3/64,0±9,1	156,9±19,3
4 нед.	130,8±10,9/80,0±8,6	64,8±8,9/63,1±9,9	154,4±20,7
Δ	5,1±7,4 ^{тенд} /3,9±4,8 ^{тенд}	0,7±12,6/4,2±17,9	2,9±10,8
Бисогамма® (n=32)			
2 нед.	138,9±12,1/84,4±9,7	66,4±9,3/65,8±9,4	155,9±21,0
4 нед.	133,8±12,1/82,7±9,0	65,3±8,7/63,4±9,9	152,8±25,2
Δ	5,1±7,9 ^{тенд} /1,8±7,4	1,1±6,8/4,3±13,3	3,6±15,1

Примечание: ЧСС_{кл} — ЧСС при измерении врачом, ЧСС_{ЭКГ} — ЧСС по данным ЭКГ.

описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т. д.) и известные критерии значимости: t-критерий Стьюдента, Фишера, Манн-Уитни и т. д., методом параметрической статистики, т. к. количество пациентов и правильность распределения позволяли это. Данные представлены в виде M±Std, где M — среднее значение, Std — стандартное отклонение среднего.

Результаты

Данные демонстрируют однородность двух групп пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность курсов терапии оригинальным бисопрололом и его дженериком (таблица 2).

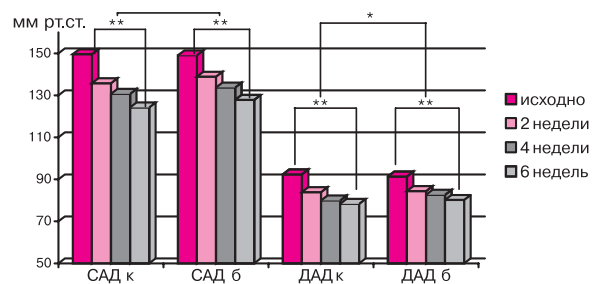
Полностью оба курса лечения завершили 32 пациента, ни один из включенных больных не выбыл из исследования.

Две недели терапии обоими препаратами бисопролола привели к достоверному снижению показателей САД, ДАД и ЧСС (таблица

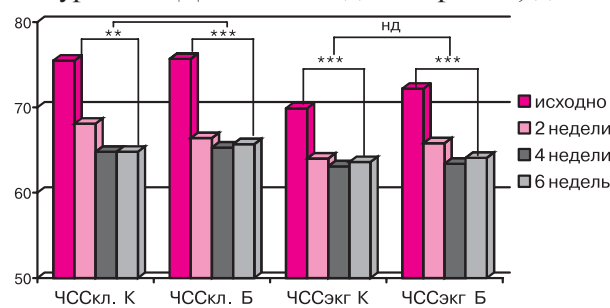
3, рисунок 2). Длительность интервала PQ достоверно не изменялась. Наблюдалась тенденция к более выраженному снижению ДАД на фоне лечения оригинальным бисопрололом (p=0,06 для межгрупповых различий).

После 4 недель терапии увеличенной дозой бисопролола или с добавлением ГХТ отмечалась тенденция к дополнительному снижению АД в обеих группах. В группе Конкора® произошло снижение САД на 5,1±7,4 мм рт.ст. (p<0,09), Бисогаммы® — на 5,2±7,9 мм рт.ст. (p<0,06) и ДАД на 1,8±7,4 мм рт.ст. (p<0,09) (таблица 4, рисунки 2, 3). Межгрупповые различия достоверны для снижения ДАД (p=0,02). Достоверные изменения ЧСС и длительности интервала PQ отсутствовали.

После увеличения дозы бисопролола и добавления ГХТ у пациентов, не достигших целевого уровня АД после 4 недель терапии, досто-



Примечание: к — в группе Конкора®, б — в группе Бисогаммы®.
Рис. 3 Динамика АД через 2, 4 и 6 недель терапии.



Примечание: К — в группе Конкора®, Б — в группе Бисогаммы®.
Рис. 4 Динамика ЧСС через 2, 4 и 6 недель терапии.

Таблица 5

Показатели АД и ЧСС исходно и через 6 недель терапии (M±Std)			
	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС _{кл.} /ЧССЭКГ, уд./мин.	PQ, мсек
Конкор® (n=32)			
исходно	149,6±7,2/92,4±6,0	75,5±10,3/69,9±11,1	156,5±18,9
6 нед.	124,3±13,0/78,4±8,4	64,8±6,3/63,6±8,6	158,4±20,9
Δ	24,6±15,0***/13,6±8,7***	13,6±8,7***/5,9±7,6***	-0,6±15,8
Δ %	16,3±9,7***/13,6±8,7***		
Бисогамма® (n=32)			
исходно	149,1±7,7/91,4±7,1	75,7±11,1/72,2±11,2	154,2±25,4
6 нед.	127,9±11,2/80,2±7,9	65,7±6,6/64,1±7,9	159,2±23,0
Δ	21,1±12,4***/11,3±6,5***	10,9±9,6***/8,1±11,5*	-5,0±19,9
Δ %	14,0±7,9***/11,9±7,9***		

Примечание: ЧСС_{кл.} – ЧСС при измерении врачом, ЧССЭКГ – ЧСС по данным ЭКГ; Δ – изменение показателя; Δ % – изменение показателя в %; * – p<0,005; *** – p<0,001.

верной динамики исследуемых показателей не наблюдалось. В группе оригинального препарата снижение АД составило 6,7±12,1/ 1,8±6,1 мм рт.ст. недостоверно (нд) и генерического 5,8±8,6/2,4±6,1 мм рт.ст. (нд). Межгрупповые различия были на грани достоверности для снижения САД (p=0,06) в пользу оригинального бисопролола.

При сравнении динамики показателей АД и ЧСС на фоне 6 недель терапии бисопрололом выявлено достоверно более выраженное снижение ДАД в группе Конкора® по показателю Δ% (p<0,05) (таблица 5 и рисунки 2, 3).

Снижение ЧСС было высоко достоверным в обеих группах. Межгрупповых различий в отношении влияния на ЧСС не выявлено. Достоверного замедления атриовентрикулярного проведения не обнаружено (таблица 5, рисунок 4).

Клиническая эффективность

По данным индивидуального анализа отмечена тенденция к более выраженному антигипертензивному эффекту Конкора®; различия между препаратами по ряду параметров достигали статистической значимости.

После 2 недель терапии целевого уровня САД достигли 62,5 % больных в группе оригинального бисопролола и 43,7 % в группе его дженерика, ДАД – 71,9 % и 62,5 %, соответственно (различия статистически нд.); и доза бисопролола была увеличена у 7 больных в группе Конкора® и у 14 – в группе Бисогаммы®; ГХТ добавлен 3 и 6 больным, соответственно.

После увеличения дозы бисопролола и добавления ГХТ на визите 2 целевого уровня САД достигли 90,1 % больных в группе Конкора® и 75 % в группе Бисогаммы®; ДАД – 96,9 % и 84,4 % соответственно (различия статистически достоверны; p<0,05 и p<0,001, соответственно, для САД и ДАД).

После 4 недель лечения доза бисопролола была увеличена у 3 больных, добавлен ГХТ в дозе 12,5 мг/сут. одному и увеличена доза ГХТ до 25 мг/сут. одному больному в группе оригинального бисопролола, а в группе дженерика: ГХТ в дозе 12,5 мг/сут. добавлен 6 больным и увеличена доза ГХТ до 25 мг/сут. 4, соответственно. Средняя доза Конкора® к визиту 2 составила 6,1 мг/сут. и Бисогаммы® – 7,2 мг/сут.

Монотерапия оригинальным бисопрололом была эффективна в 84,4 % и генерическим в 62 % случаев (достигнут целевой уровень АД) – различия статистически достоверны (p<0,05).

Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 недель терапии достигли 96,9 % больных в обеих группах (рисунок 5).

На момент завершения исследования в группе оригинального бисопролола 10 мг/сут. получали 10 больных, а в группе дженерика – 14. ГХТ был добавлен в дозе 12,5 мг/сут. 4 больным и 25 мг/сут. 1 больному в группе оригинального бисопролола и 10 и 2 больным, соответственно, в группе дженерика.

Целевого уровня САД и ДАД (АД<140/90 мм рт.ст.) в результате 6 недель терапии достиг 31 пациент (96,9 %) в обеих группах, однако для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический бисопролол: различия по частоте назначения ГХТ и его средней дозы были статистически

Таблица 6

Распределение пациентов в зависимости от дозы бисопролола к концу исследования

бисопролол	Конкор®	Бисогамма®
1 доза (5 мг/сут.)	22 (69 %)	18 (56 %)
2 доза (10 мг/сут.)	10 (31 %)	14 (44 %)
ГХТ (12,5 мг/сут.)	4 (12,5 %)	8 (25 %)
ГХТ (25 мг/сут.)	1 (3 %)	4 (12,5 %)

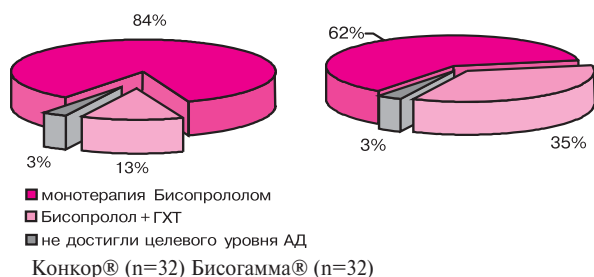


Рис. 5 Эффективность терапии бисопрололом в двух группах.

достоверны, ($p=0,04$). Данные о частоте использования разных доз бисопролола и ГХТ представлены в таблице 6.

Средние дозы бисопролола и ГХТ в группах: Конкора® — 6,5/2,3 мг/сут.; Бисогаммы® — 7,2/6,25 мг/сут.

По мнению врачей, «хорошая» эффективность терапии Конкором® была у 84,4 % больных, Бисогаммой® у 59,4 %.

Переносимость препаратов и побочные действия

Во время исследования у 2 пациентов (у одного на фоне приема оригинального бисопролола, у другого — его дженерика) были зарегистрированы неблагоприятные явления легкой степени тяжести (в обоих случаях — острые респираторные заболевания), не связанные с приемом исследуемых препаратов, не потребовавшие их отмены, вылеченные назначением соответствующей терапии.

Переносимость терапии по мнению врачей была «хорошей» у 96,9 % больных в обеих группах.

Обсуждение

Пациенты, вошедшие в исследование, имели средний и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Нормализация АД у таких больных значительно улучшает прогноз жизни, поскольку согласно современным рекомендациям чем выше риск, тем ниже оптимальная величина АД [7,10–16].

Настоящее исследование показало высокую антигипертензивную эффективность монотерапии оригинальным бисопрололом (84,4 % пациентов достигли целевого уровня АД), что превосходит обычную эффективность монотерапии, тогда как эффективность генерического препарата (62 %) соответствует литературным данным об эффективности монотерапии при лечении АГ [7–9].

Достижение целевого уровня АД в 96,9 % случаев на фоне терапии бисопрололом в комбинации с ГХТ подтверждает его высокую эф-

фективность при лечении больных мягкой и умеренной АГ. Столь высокий процент достижения целевого уровня АД в настоящем исследовании, по-видимому, обусловлен преобладанием пациентов с АГ I ст. (66 %), а также использованием комбинированной терапии у трети пациентов. Таким образом, бисопролол с полным основанием можно считать препаратом первого выбора (в виде моно- или в комбинированной терапии) у больных с высоким риском развития ИБС.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом эффекте двух препаратов бисопролола: Конкора® и Бисогаммы® в комбинации с ГХТ у больных мягкой и умеренной АГ, однако для достижения целевого уровня АД требуются меньшие дозы оригинального препарата бисопролола, и реже возникает необходимость в комбинированном лечении.

Расчеты показали, что для достижения примерно одного и того же эффекта по снижению АД необходимо, чтобы суточная доза Бисогаммы® была увеличена в ~ 1,2 раза по сравнению с эффективной суточной дозой Конкора®, а потребность в ГХТ в ~ 2,7 раза выше.

Возможной причиной выявленных отличий двух препаратов бисопролола могли быть различия в технологии производственного процесса, состав наполнителя, особенности покрытия таблетки, которые, в принципе, могут оказать определенное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

При анализе стоимости лечения с учетом средних доз препаратов бисопролола и ГХТ в обеих группах, (6,5 мг/сут. бисопролола и 2,3 мг/сут. ГХТ при использовании Конкора® и 7,2 мг/сут. бисопролола и 6,25 мг/сут. ГХТ при использовании Бисогаммы®) оказалось, что стоимость лечения, обеспечивающего одинаковое снижение АД, для 1 больного в месяц составляет 170 руб. для Конкора® и 202 руб. для Бисогаммы®. Таким образом, суммарные затраты на лечение для обеспечения эквивалентного антигипертензивного эффекта при назначении оригинального бисопролола оказались ниже, чем при применении генерического препарата. Полученные результаты по сопоставимой стоимости лечения оригинальным и генерическим препаратами ставят под сомнение основной довод в пользу широкого использования дженериков — экономическую выгоду [17]. Разумеется, полученные данные, нельзя экстраполировать на все дженерики, поскольку соотношение цена/каче-

ство лечения у них различные. В идеале для каждого генерического препарата должны быть доступны данные, полученные в результате клинических исследований, о соответствии доз, на основании чего можно рассчитать экономическую целесообразность замены оригинального препарата на его дженерик.

Отсутствие существенных различий в отношении частоты развития побочных эффектов между оригинальным и генерическим препаратами свидетельствует о достаточной безопасности данного дженерика, поскольку в ряде исследований было показано значительно более частое развитие побочных эффектов на фоне применения генерических препаратов [6].

Несмотря на достоверное снижение ЧСС на фоне лечения бисопрололом ни в одной из групп не было зарегистрировано клинически значимых нарушений проводимости. Минимальная ЧСС перед началом терапии составляла 60 уд./мин, а на фоне терапии — 52 уд./мин. Таким образом, в данном исследовании терапия бисопрололом была безопасна у пациентов, независимо от исходной ЧСС.

Необходимо отметить, что данное исследование по изучению сравнительной эффективности двух препаратов бисопролола было небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения ограничивался шестью неделями лечения каждым из них. Очевидно, что в настоящее время невозможно дать окончательный ответ, как будут соотноситься эффекты обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения. Ответить на него помогут результаты более длительных сравнительных испытаний.

Таким образом, проведенное сравнение двух препаратов бисопролола — оригинального и дженерика, у больных АГ выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Заключение

Литература

1. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
2. Ю. В. Лукина, Деев А.Д., Н. А. Дмитриева и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. РФК 2005; 3: 35–40.
3. С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, А. Д. Деев и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией. Результаты двойного-слепого рандомизированного перекрестного исследования. РКЖ 2004; 4: 53–6.
4. С. В. Недогода, И. В. Марченко, Т. А. Чаляби Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимости лечения у больных гипертензивной болезнью. Артер гипертенз 2000;1: 52–4.
5. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13: 359–68.
6. С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, А. Д. Деев и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. РФК 2005; 3: 29–34.
7. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151–8.
8. Frishman W, Bryzinski B, Coulson L, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Arch Inter Med 1994; 154: 1461–8.
9. С. Ю. Марцевич β-адреноблокаторы в лечении гипертензивной болезни — роль бисопролола (Конкора). РМЖ 2002; 10(15): 664–7.
10. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur Heart J 1998; 19: 1434–503.
11. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. for the task force on practice guidelines, ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. JACC 1999; 33: 2092–197.
12. Grundy SM, Ivor J, Benjamin IJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134–46.
13. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104: 1577–9.
14. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. for the Third Joint Task Force of the European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601–10.
15. Thakkar RB, Oparil S. What do international guidelines say about therapy. Hypertension 2001; 19(Suppl. 3): S23–31.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560–72.
17. А. П. Мешковский Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103–4.

Поступила 11/09—2007