

## Сравнительная эффективность оригинального и генерического лозартана у больных артериальной гипертензией

С.В. Недогода, Т.А. Чаляби, В.В. Цома, У.А. Брель, Г.В. Мазина

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

## Comparative effectiveness of original and generic losartan in patients with arterial hypertension

S.V. Nedogoda, T.A. Chalyabi, V.V. Tsoma, U.A. Brel, G.V. Mazina

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

**Цель.** Сравнить клиническую эффективность и переносимость оригинального (Козаар®) и генерического (Лозап®) лозартана у больных артериальной гипертензией (АГ) I-II ст. тяжести высокого и очень высокого риска.

**Материал и методы.** Исследование было слепым, рандомизированным («метод конвертов»), с параллельными группами (n=20 в каждой). После 14 дней «отмывочного периода» больные получали в течение 3 месяцев по 1 таблетке утром Козаар® или Лозап® в дозе 50 мг/сут.

**Результаты.** Козаар® и Лозап® снижали систолическое АД (САД) на 11,6% и 12,0%, соответственно, (p<0,05) и диастолическое (ДАД) на 8,3% и 8,2%, соответственно, (p<0,05) по результатам офисного измерения. Коэффициент Т/Р для САД (по данным суточного мониторингирования АД) в группе больных, лечившихся Козааром® и Лозапом® составил 67,1% и 66,3%, соответственно (p<0,05). Оба препарата практически в одинаковой степени снижали толщину миокарда задней стенки левого желудочка, каротидно-феморальную и каротидно-радиальную скорости распространения пульсовой волны — на 16,6%, 9,9%, 12,8% vs 16,6% и 10,1% и 12,2%, соответственно.

**Заключение.** По своей антигипертензивной активности и влиянию на суррогатные конечные точки оригинальный и генерический препараты лозартана были практически эквивалентны между собой.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лозартан, генерики.

**Aim.** To compare clinical effectiveness and tolerability of original (Cozaar®) and generic (Lozap®) losartan in high and very high-risk patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** This blind, randomized (envelope method), parallel study included 40 patients, 20 subjects in each group. After 14-day wash-out period, the participants were administered Cozaar® or Lozap® (50 mg/d; 1 tablet in the morning) for 3 months.

**Results.** Cozaar® and Lozap® reduced systolic blood pressure (SBP) by 11,6% and 12,0% (p<0,05), respectively, diastolic BP (DBP) — by 8,3% and 8,2% (p<0,05), respectively (office measurement data). According to 24-hour BP monitoring data, T/P for SBP was 67,1% and 66,3% in Cozaar® and Lozap® groups, respectively (p<0,05). Both agents similarly reduced left ventricular posterior wall thickness, carotid-femoral and carotid-radial pulse wave rates — by 16,6%, 9,9%, 12,8% vs 16,6%, 10,1%, and 12,2%, respectively.

**Conclusion.** Original and generic losartan medications were similar by antihypertensive activity and effects on surrogate end-points.

**Key words:** Arterial hypertension, losartan, generics.

В соответствии с современными подходами в лечении артериальной гипертензии (АГ) все большее значение приобретают препараты из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА). Один из них лозартан. К их несомненным достоинствам можно отнести выраженную способность вызывать рег-

ресс гипертрофии левого желудочка, выраженную нефропротекцию, снижение риска развития инсульта и благоприятное влияние на когнитивные функции. У лозартана есть еще одна клинически важная особенность — способность снижать уровень мочевого кислоты.

© Коллектив авторов, 2007  
e-mail: volgobii@avtlg.ru

До недавнего времени широкое применение АРА в условиях реальной клинической практики сдерживалось их очень высокой стоимостью по сравнению с представителями других основных групп антигипертензивных средств. Появление генерических препаратов лозартана в значительной мере решило эту экономическую проблему [1]. Однако наличие большого числа генериков традиционно ставит вопрос об их терапевтической эквивалентности с оригиналом [2,4].

В этой связи было проведено прямое, слепое, сравнительное исследование [6] оригинального препарата лозартана Козаар® (МЕРК, ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк., Швейцария) и его генерика Лозап® (ЗЕНТИВА, Чешская республика) по влиянию на суррогатные конечные точки при АГ [3].

## Материал и методы

Сравнение клинической эффективности и переносимости Козаара® и генерика Лозап® проводили у больных АГ I–II степеней (ст.) тяжести высокого и очень высокого риска согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Исследование было слепым, рандомизированным («метод конвертов»), с параллельными группами ( $n=20$  в каждой). До начала исследования больные подписывали информированное согласие.

После 14 дней «отмывочного периода» участники получали в течение 3 месяцев по 1 таблетке Козаара® или Лозапа® в дозе 50 мг/сут. 1 раз утром.

Критерием включения в исследование было наличие у пациента АГ I–II ст. тяжести высокого и очень высокого риска.

Критериями исключения служили: артериальное давление (АД)  $>180/110$  мм рт.ст.; наличие сахарного диабета (СД); возраст  $<18$  лет; тяжелая печеночная, почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), злокачественные новообразования и другие тяжелые заболевания; злоупотребление алкоголем, наркомания; невозможность длительного наблюдения за больным; беременность.

В качестве показателя эффективности антигипертензивной терапии оценивали процент лиц, достигших целевого уровня АД  $<140/90$  мм рт.ст. В процессе исследования клинично-инструментальное обследование больного проводили 3 раза. При первом визите после подписания информированного согласия и окончания «отмывочного» периода пациенту выполняли: антропометрию (рост, вес, объем талии, объем бедер); трехкратное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС); суточное мониторирование (СМ) АД (DIASYS Integra); эхокардиографию (ЭхоКГ); определение скорости пульсовой волны (СПВ) на аппарате COLSON, по протоколу Complior; обследовали глазное дно, определяли сахар крови натощак, липидный спектр (ЛС) и электролиты (калий, натрий, магний) крови.

При втором (через 1 месяц), третьем (через 3 месяца) визитах обследование больного повторяли по протоколу первого визита.

СМАД проводили на аппарате «SpaceLabs 90207» (США). В дневные часы (7:00–23:00) измерения производились каждые 15 мин, в ночные часы (23:00–7:00) — каждые 30 мин. Анализировали среднесуточные, дневные и ночные показатели систолического и диастолического АД (САД, ДАД), ЧСС, показатели нагрузки давлением (ИБ), вариабельность (В) АД и ЧСС, скорость утреннего подъема АД (СУП); рассчитывали коэффициент Trough-to-peak (Т/Р). Для этого сравнивали 2 показателя: показатель снижения АД в конце интервала между приемами препарата (trough — остаточное действие) и показатель наибольшего снижения АД в течение всего интервала (peak — пиковое действие).

При статистической обработке результатов использовали пакет программ BMDP (BioMedical Department Program). Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее,  $m$  — стандартная ошибка. Для определения достоверности изменений до и после лечения использовали парный  $t$ -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Для сравнения межгрупповой эффективности различных методов лечения использовали тест Даннетта (Dunnnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ( $\alpha=5\%$ ).

## Результаты

Сравниваемые группы практически не отличались по демографическим и антропометрическим показателям (таблица 1).

В таблицах 2, 3, 4 и 5 представлены данные о влиянии 3-месячной терапии Козааром® и Лозапом® на клинично-лабораторные показатели.

Козаар® и Лозап® снижали САД на 11,6% и 12,0% соответственно ( $p < 0,05$ ) и ДАД на 8,3% и 8,2% соответственно ( $p < 0,05$ ) по данным ручного измерения. Прием обоих препаратов не сопровождался достоверным изменением ЧСС. Целевой уровень АД был достигнут у 70% пациентов, принимавших и тот и другой препарат. При расчете показателя Т/Р (по данным СМАД) для САД у больных, лечившихся Козааром® и Лозапом®, он составил 67,1% и 66,3% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Оба сравниваемых препарата практически в одинаковой степени уменьшали толщину миокарда задней стенки (ТМЗС) ЛЖ, каротидно-феморальную (кф) и каротидно-радиальную (кр) СПВ на 16,6%, 9,9%, 12,8% vs 16,6% и 10,1% и 12,2% соответственно.

Анализ почасового суточного профиля АД при терапии Козааром® и Лозапом® продемонстрировал сопоставимое по времени снижение САД и ДАД.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ, лечившихся Козааром® и Лозапом®

| Показатель                     | Козаар®  | Лозап®   |
|--------------------------------|----------|----------|
| Пол (мужчины/женщины), n       | 8/13     | 8/12     |
| Возраст, лет                   | 47,9±4,7 | 49,2±5,2 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>         | 27,1±4,1 | 28,2±4,9 |
| Продолжительность АГ, лет      | 13,9±6,9 | 15,1±7,8 |
| ОН, n                          | 16       | 17       |
| ТИА в анамнезе, n              | 6        | 5        |
| НТГ, n                         | 4        | 5        |
| ГЛЖ, n                         | 20       | 20       |
| Атеросклероз сонных артерий, n | 9        | 11       |
| Курение, n                     | 14       | 13       |

Примечание: НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ИМТ — индекс массы тела, ОН — отягощенная наследственность.

Таблица 2

Влияние Козаара® на суррогатные точки

| Показатель               | Исходно (M±m) | После терапии (M±m) | Δ (M±m)    |
|--------------------------|---------------|---------------------|------------|
| САД, мм рт.ст. (офисное) | 156,0±8,2     | 137,9±6,1*          | 18,1±2,8*  |
| ДАД, мм рт.ст. (офисное) | 95,1±7,8      | 87,2±5,9*           | 7,9±1,7*   |
| ЧСС, уд/мин (офисная)    | 72,1±6,7      | 74,1±7,1            | -0,2±0,1*  |
| ТМЗСЛЖ, мм               | 1,2±0,1       | 1,0±0,1*            | 0,2±0,009* |
| СПВкф, м/с               | 13,1±3,2      | 11,8±2,9*           | 1,3±0,01*  |
| СПВкр, м/с               | 10,1±2,9      | 8,8±2,1*            | 1,3±0,02*  |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , Δ - изменение показателя.

Таблица 3

Влияние Лозапа® на суррогатные точки

| Показатель               | Исходно (M±m) | После терапии (M±m) | Δ (M±m)    |
|--------------------------|---------------|---------------------|------------|
| САД, мм рт.ст. (офисное) | 158,2±9,1     | 139,1±5,8           | 19,1±2,9*  |
| ДАД, мм рт.ст. (офисное) | 93,8±6,1      | 86,1±5,1            | 7,7±1,5*   |
| ЧСС, уд/мин (офисная)    | 74,2±6,9      | 74,9±7,2            | -0,7±0,05* |
| ТМЗСЛЖ, мм               | 1,2±0,1       | 1,0±0,1             | 0,2±0,01*  |
| СПВкф, м/с               | 13,9±3,7      | 12,5±3,1            | 1,4±0,1*   |
| СПВкр, м/с               | 9,8±2,4       | 8,6±2,2             | 1,2±0,07*  |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; Δ — изменение показателя.

Данные СМАД (таблицы 4 и 5) подтвердили отсутствие достоверных различий между сравниваемыми препаратами в их действии на основные показатели СМАД.

Оба препарата не оказывали отрицательного влияния на ЛС, уровень глюкозы и электролиты крови. Лечение оригинальным и генерическим препаратами лозартана в целом хорошо переносилось — ни у одного больного не было отмечено существенных побочных эффектов, потребовавших его прекращения.

### Обсуждение

Проведенное исследование определило, что между оригинальным препаратом лозартана Козааром® и генерическим препаратом Лозапом® отсутствуют существенные различия не только по силе антигипертензивного эффекта, но и по влиянию на суррогатные точ-

ки, показатели липидного, углеводного и электролитного обменов.

Известно, что недостаточное снижение АД во время сна и его существенное повышение в утренние часы, большинством исследователей рассматривается как независимый фактор риска (ФР) развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и инсульта, а также тесно коррелируют с ранним маркером поражения почек — микроальбуминурией. Полученные результаты не выявили существенного различия между оригинальным и генерическим препаратами по влиянию на СП АД: время наибольшего и наименьшего снижения САД и ДАД при терапии Козааром® и Лозапом® практически совпадали.

Анализируя динамику показателей СМАД, получено достоверное снижение САД

Таблица 4

## Показатели СМАД исходно и после терапии Козааром®

| Показатели       | Исходно (М±m) | 3 месяца лечения (М±m) | Δ (М±m)    |
|------------------|---------------|------------------------|------------|
| САДс, мм рт.ст.  | 148,1±12,9    | 136,1±10,1             | 12,0±2,9*  |
| ДАДс, мм рт.ст.  | 85,4±10,1     | 76,9±9,8               | 8,5±2,2*   |
| ЧССс, уд/мин     | 73,1±6,1      | 73,9±6,8               | -0,8±0,02* |
| САДд, мм рт.ст.  | 149,8±12,1    | 135,6±11,9             | 14,2±3,7*  |
| ДАДд, мм рт.ст.  | 86,1±8,1      | 82,1±7,9               | 4,0±0,8*   |
| ЧССд, уд/мин     | 74,7±6,4      | 75,8±7,1               | -1,1±0,2*  |
| ВСАДд, мм рт.ст. | 17,1±4,4      | 15,1±4,2               | 2,0±0,9*   |
| ВДАДд, мм рт.ст. | 12,7±2,9      | 11,7±2,6               | 1,0±0,2*   |
| САДн, мм рт.ст.  | 139,9±10,7    | 128,9±9,7              | 11,0±2,4*  |
| ДАДн, мм рт.ст.  | 79,8±8,2      | 74,1±7,9               | 5,7±1,7*   |
| ЧССн, уд/мин     | 68,9±7,1      | 66,2±7,0               | 2,7±0,5*   |
| ВСАДн, мм рт.ст. | 16,1±3,1      | 14,2±2,9               | 1,9±0,2*   |
| ВДАДн, мм рт.ст. | 12,1±2,1      | 9,8±1,9                | 2,3±0,3*   |
| ИВСАДс, %        | 69,6±11,6     | 44,3±10,2              | 25,3±5,0*  |
| ИВДАДс, %        | 49,9±11,2     | 39,7±10,9              | 10,2±2,2*  |
| ИВСАДд, %        | 65,3±11,9     | 43,8±9,2               | 21,5±4,9*  |
| ИВДАДд, %        | 48,1±10,1     | 33,6±9,9               | 14,5±2,7*  |
| ИВСАДн, %        | 77,4±14,3     | 51,1±12,3              | 26,3±5,0*  |
| ИВДАДн, %        | 65,2±13,7     | 47,7±12,1              | 17,5±4,1*  |

Примечание: с – сутки; д – дневное время; н – ночное время; \* -  $p < 0,05$ ; Δ – изменение показателя.

Таблица 5

## Показатели СМАД исходно и после терапии Лозапом®

| Показатели       | Исходно (М±m) | 3 месяца лечения (М±m) | Δ (М±m)   |
|------------------|---------------|------------------------|-----------|
| САДс, мм рт.ст.  | 145,9±12,4    | 132,8±10,6             | 13,1±4,0* |
| ДАДс, мм рт.ст.  | 86,1±10,6     | 78,5±9,5               | 7,6±3,1*  |
| ЧССс, уд/мин     | 72,4±5,9      | 74,3±7,4               | -1,9±0,6* |
| САДд, мм рт.ст.  | 147,1±11,7    | 133,0±11,2             | 14,1±4,1* |
| ДАДд, мм рт.ст.  | 88,3±8,9      | 81,0±7,7               | 7,3±2,9*  |
| ЧССд, уд/мин     | 74,3±6,6      | 75,6±7,8               | -1,3±0,5* |
| ВСАДд, мм рт.ст. | 16,6±4,1      | 14,6±5,7               | 2,0±0,3*  |
| ВДАДд, мм рт.ст. | 11,8±2,6      | 11,5±2,9               | 0,3±0,05* |
| САДн, мм рт.ст.  | 138,7±9,4     | 125,6±11,2             | 13,1±3,7* |
| ДАДн, мм рт.ст.  | 80,4±8,6      | 73,0±8,5               | 7,4±2,5*  |
| ЧССн, уд/мин     | 67,7±7,2      | 64,0±8,2               | 3,7±0,5*  |
| ВСАДн, мм рт.ст. | 14,7±3,0      | 13,6±2,3               | 1,1±0,2*  |
| ВДАДн, мм рт.ст. | 10,9±1,9      | 8,9±2,1                | 1,1±0,1*  |
| ИВСАДс, %        | 66,1±12,1     | 40,2±9,7               | 25,9±8,1* |
| ИВДАДс, %        | 50,6±13,3     | 37,2±10,3              | 13,4±4,0* |
| ИВСАДд, %        | 61,2±12,6     | 39,5±11,3              | 21,7±4,6* |
| ИВДАДд, %        | 42,4±9,7      | 29,8±9,4               | 12,6±3,5* |
| ИВСАДн, %        | 73,1±15,2     | 47,4±10,2              | 25,6±6,7* |
| ИВДАДн, %        | 61,4±11,5     | 43,6±11,5              | 17,8±4,1* |

Примечание: с – сутки; д – дневное время; н – ночное время; \* -  $p < 0,05$ ; Δ – изменение показателя.

и ДАД в обеих группах. На фоне терапии Лозапом® через 3 месяца снизились средние значения САДд на 14,1 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и САДн на 13,1 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ); среднее ДАД уменьшилось в дневные и ночные часы на 7,3 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и 7,4 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ), соответственно. По данным настоящего исследования терапия Козааром® через 3 месяца приводит к снижению средних значений САДд на 14,2 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и САДн на 11

мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), а среднего ДАД на 4 мм рт.ст. и 5,7 мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) в дневные и ночные часы, соответственно.

Известно, что суточные колебания АД коррелируют с колебаниями в крови в течение суток ангиотензина II, а недостаточное снижение АД в ночные часы является независимым ФР развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому к достоинствам препаратов следует также отнести снижение показателей В

АД и ИВ, что было также сопоставимо в обеих группах. Несмотря на эффективное снижение АД, антигипертензивные препараты обладают различным церебропротективным эффектом. АРА уже доказали свое преимущество в отношении снижения риска инсульта перед  $\beta$ -адреноблокаторами – исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [5], антагонистами кальция – исследование MOSES (Morbidity and Mortality post Stoke: Eprosartan vs nitrodipine for Secondary Prevention) [5]. Известен их положительный эффект по влиянию на когнитивные функции, превосходящий даже близкую антигипертензивную группу препаратов – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Данный потенциал препаратов можно оценить по положительному влиянию на такие показатели СМАД как В и ИВ, влияющие на когнитивные функции. Эти параметры в исследовании были также сопоставимы между Лозапом® и Козааром®.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б. Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров. Фарматека 2003; 3: 10-2.
2. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А. и др. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. РКЖ 2003; 5: 68-72.
3. Леонова М.В. Современный взгляд на конечные точки для оценки антигипертензивной терапии. Качеств клин практ 2002; 4: 18-22.
4. Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензин-превраща-

Таким образом, при сравнении оригинального и генерического препаратов лозартана между собой они практически не отличались как по своей антигипертензивной активности, так и по влиянию на суррогатные точки, что позволяет сделать вывод об их терапевтической эквивалентности при среднесрочной антигипертензивной терапии.

### Выводы

По своей антигипертензивной активности оригинальный препарат Козаар® и генерик Лозап® практически эквивалентны между собой.

Козаар® и Лозап® не различаются между собой по показателю Т/Р и проценту пациентов, достигших целевого АД при 3-месячном лечении.

По способности уменьшать ГЛЖ и улучшать эластичность артерий оригинальный препарат Козаар® и генерик Лозап® также практически эквивалентны между собой.

- ющего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энванса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артер гипертенз 2000; 1: 52-5.
5. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE). Lancet 2002; 359: 1004-10.
6. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research// McGavock H., editor. Handbook of Drug Use Research Methodology. 1st ed. - Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group 2000; 36-55.

Поступила 10/08-2007