

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА БИСОПРОЛОЛА И ЕГО ГЕНЕРИКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ

С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертонией 1–2 степени

С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва

Цель. Изучить клиническую эквивалентность 2 препаратов бисопролола у больных артериальной гипертонией (АГ) 1–2 степени.

Материал и методы. Проведено открытое перекрестное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и переносимости оригинального (Конкор, NYCOMED и Merck KGaA, Германия) и генерического (Бисогамма, WORWAG PHARMA GmbH & Co, Германия) бисопролола. В исследование были включены 32 больных (15 мужчин и 17 женщин) АГ 1 (66%) и 2 (34%) ст. в возрасте, в среднем 60 лет. После 2-недельной отмены гипотензивной терапии назначали оригинальный или генерический бисопролол в дозе 5 мг в день. При недостаточном антигипертензивном эффекте через 2 нед дозу препарата увеличивали до 10 мг в день. При выраженной брадикардии (частота сердечных сокращений < 55 уд/мин) или нарушениях проводимости (атриовентрикулярная блокада 1–2 ст.) добавляли гидрохлортиазид (ГХТ) 12,5–25 мг в день. После окончания 1 этапа пациенту отменяли на 2 нед исследуемые препараты, после чего начинался 2 этап исследования.

Результаты. Через 2 нед терапия оригинальным бисопрололом приводила к достоверному снижению систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) на $13,8 \pm 8,9$ и $8,5 \pm 8,6$ мм рт.ст., соответственно, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) на $9,9 \pm 13,7$ уд/мин. САД, ДАД и ЧСС при лечении генерическим бисопрололом также достоверно снизились на $10,1 \pm 10,3$, $7,1 \pm 7,2$ мм рт.ст. и $9,3 \pm 9,4$ уд/мин, соответственно. Целевого уровня САД достигли 62,5% больных в группе Конкора и 43,7% в группе Бисогаммы, ДАД – 71,9% и 62,5%, соответственно. При терапии бисопрололом в увеличенной дозе или в комбинации с ГХТ отмечалась тенденция к дополнительному снижению САД в группе Конкора на $5,1 \pm 7,4$ мм рт.ст. ($p < 0,09$) и Бисогаммы на $5,2 \pm 7,9$ мм рт.ст. ($p < 0,06$). После 4 нед терапии целевого уровня САД достигли 90,1% больных в группе оригинального бисопролола и 75% больных в группе генерика, ДАД – 96,9% и 84,4% соответственно. Достоверной динамики исследуемых показателей не было от 4 до 6 нед терапии. Монотерапия Конкором оказалась эффективна в 84,4%, а Бисогаммой – в 62% случаев ($p < 0,05$). Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 нед терапии достигли 96,9% больных в обеих группах. Средняя доза оригинального бисопролола на завершающем визите составила 6,5, а генерического – 7,2 мг в день.

Заключение. Сравнение 2 препаратов бисопролола – оригинального и генерика – у больных АГ выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сравнительное исследование, оригинальный препарат, генерик, бисопролол, бета-блокаторы. РФК 2007;3:15–21

Comparative evaluation of efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in patients with arterial hypertension 1–2 grade

S. N. Tolpygina, E. V. Shilova, S. Y. Martsevich

State Research center of preventive medicine of Roszdrav, Moscow

Aim. To study a clinical equivalence of two medications of bisoprolol in patients with arterial hypertension (AH) 1–2 grades.

Methods. Efficacy and tolerability of original (Concor, NYCOMED, Merck KGaA) and generic (Bisogamma, WORWAG PHARMA GmbH & Co) bisoprolol were investigated in open-label cross-over randomized comparative study. 32 patients (15 males and 17 females) with AH of 1 (66%) and 2 (34%) grades aged of 60 y.o. on average were involved. After 2 weeks of wash-out period original or generic bisoprolol 5 mg daily was prescribed. If necessary a dose of drug was doubled in two weeks. In patients with significant bradycardia (heart rate < 55 bp/min) or atrioventricular block (1–2 degree) hydrochlorothiazide (HCT) 12.5–25 mg per day was added. There was another 2-week wash-out period between two active treatment periods.

Results. Systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP) as well as heart rate (HR) were decreased significantly after two weeks of treatment with original bisoprolol ($\Delta SBP = 13.8 \pm 8.9$, $\Delta DBP = 8.5 \pm 8.6$ mmHg and $\Delta HR = 9.9 \pm 13.7$ bp/min). Generic medication also significantly reduced SBP, DBP and HR ($\Delta SBP = 10.1 \pm 10.3$, $\Delta DBP = 7.1 \pm 7.2$ mmHg and $\Delta HR = 9.3 \pm 9.4$ bp/min). Target SBP/DBP levels were achieved in 62.5%/71.9% of patients in Concor group and in 43.7%/62.5% of patients in Bisogamma group. There was a tendency to additional SBP decrease in patients treated with bisoprolol at a dose of 10 mg and with HCT in Concor group (-5.1 ± 7.4 mmHg; $p < 0.09$) and in Bisogamma group (-5.2 ± 7.9 mmHg; $p < 0.06$). After 4 weeks of treatment target SBP/DBP levels were achieved in 90.1%/96.9% of patients in Concor group and 75%/84.4% patients in Bisogamma group. The investigated parameters did not change significantly in a period between the 4 and 6 weeks of treatment. Monotherapy with Concor and Bisogamma was effective in 84.4% in 62% of patients, respectively ($p < 0.05$). After 6 weeks of treatment target SBP and DBP levels were achieved in 96.9% of patients in the both groups. Average daily doses of original and generic bisoprolol were 6.5 and 7.2 mg, respectively.

Conclusion. Generic bisoprolol demonstrated lower antihypertensive efficacy and similar tolerability in comparison with original bisoprolol.

Key words: arterial hypertension, comparative study, original drug, generic, bisoprolol, beta-blockers.

Rational Pharmacother. Card. 2007;3:15–21

На сегодняшний день очевидно, что медикаментозное лечение артериальной гипертонии (АГ) способно существенно снизить вероятность сердечно-сосудистых осложнений и улучшить прогноз жизни больных. Главным условием этого является, как известно, нормализация артериального давления (АД). Современные

рекомендации по лечению АГ допускают использование 5 основных групп антигипертензивных препаратов (или их комбинаций), при этом используемый препарат должен быть качественным, обладать хорошей переносимостью и удобством приема.

В последнее время практический врач все чаще стал-

кивается с проблемой взаимозаменяемости лекарств, в первую очередь, при решении вопроса о возможности замены оригинального препарата генериком или одного генерика на другой. Как известно, генериком называется копия оригинального препарата, содержащая то же самое действующее вещество, что и оригинальный препарат. Главным преимуществом генерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком – неполное соответствие по клиническим свойствам. Количество генериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла – более 70) и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования препарата.

Эквивалентность генерика оригинальному препарату доказывают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия генерика оригинальному препарату. В ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и генерика [1, 2], в других случаях такого соответствия выявить не удалось [3-5]. В связи с этим представляется актуальным иметь данные клинической эквивалентности, по крайней мере, для тех генериков, которые широко используются в клинике.

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) продолжают оставаться одной из основных групп антигипертензивных препаратов. 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 – давно используется в России и хорошо зарекомендовал себя в качестве антигипертензивного и антиангинального средства. В настоящее время бисопролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-генериков. Важное преимущество генериков заключается в их более низкой стоимости. Однако данные о сопоставимости клинического эффекта большинства генериков и оригинального препарата отсутствуют, поскольку сравнительные исследования выполняются довольно редко. Относительно недавно в России появился новый генерик бисопролола – Бисогамма.

Представляет практический интерес изучение клинической эквивалентности оригинального и генерического препаратов бисопролола, поскольку известно, что

довольно часто пациенты прекращают лечение антигипертензивными препаратами исключительно по финансовым соображениям. Однако замена оригинального препарата генериком не должна ухудшать качество проводимого лечения.

Цель исследования – изучение клинической эквивалентности оригинального бисопролола и его генерика у больных АГ 1-2 степени.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое перекрестное рандомизированное исследование по сравнительному изучению эффективности и переносимости препаратов Конкор® (компания NYCOMED, Merck KGaA, Германия) и Бисогамма® (компания WORWAG PHARMA GmbH&Co, Германия).

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

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

Всего в исследование были включены 32 больных (15 мужчин и 17 женщин), из которых 21 (66%) с АГ 1 ст. и 11 (34%) – 2 ст., в возрасте от 39 до 81 года (средний возраст – 60 лет). Длительность заболевания АГ колебалась от 6 мес до 43 лет (в среднем – 17,9 лет).

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в *табл. 1*; 5 пациентов (15,6%) страдали ишемической болезнью сердца (ИБС). Все пациенты с ИБС были в стабильном состоянии, двое из них (6,25%) эпизодически принимали нитроглицерин сублингвально для купирования приступов стенокардии и постоянно – аспирин.

До включения в исследование 20 пациентов (62,5%) получали различную антигипертензивную терапию как в режиме монотерапии ($n=10$), так и в виде комбинированной терапии ($n=10$).

Протокол исследования. Схема исследования представлена на *рис. 1*. Исследование состояло из вводного периода – 10-21 день ($T_{-1} - T_0$), активного лечения – 6 недель ($T_0 - T_3$ и $T_0 - T_{3\cdot}$), 14 дней титрования доз – коррекции терапии ($T_0 - T_1$ и $T_0 - T_{1\cdot}$) с оценкой безопасности через 14 дней после увеличения дозы бисопро-

Таблица 1. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у обследованных больных АГ (n=32)

Фактор риска	Число больных n (%)
Основные	
Возраст >55 лет для мужчин и >65 лет для женщин	15(46,9)
Курение	7(21,9)
ОХС >6.5 ммоль/л	17(53,1)
Сахарный диабет	0(0)
Семейный анамнез ранних ССЗ (>55 лет для мужчин и >65 лет для женщин)	18(56,2)
Дополнительные	
Низкий ХС ЛПВП	15(46,9)
Повышенный ХС ЛПНП	21(65,6)
НТГ	5(15,6)
Гиподинамия	19(59,3)
Ожирение	11(34,3)
Социально-экономические факторы	9(28)
Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	12(37,5)
Протеинурия	0(0)
Повышение уровня креатинина > 1,2 мг/дл	1(3)
Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротических бляшек в магистральных артериях	3(9,4)
Сужение артерий сетчатки	11(34,4)
10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений	
Низкий	1(3,1)
Средний	15(46,9)
Высокий	11(34,4)
Очень высокий	5(15,6)
ОХС - общий холестерин, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, НТГ - нарушение толерантности к глюкозе, ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка	

лола (T_2 и T_2'), отмывочного периода – 14-21 дней (T_3 – T_0).

После 2-недельного периода отмены гипотензивной терапии («период отмыкания») пациенту назначали 5 мг препарата Бисогамма® или 5 мг препарата Конкор®. Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации.

Препарат пациенты принимали однократно утром между 8:00 – 11:00 (в одни и те же часы). При недо-

статочном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут, при выраженной брадикардии (частота сердечных сокращений (ЧСС) <55 уд/мин) или возникновении нарушений проводимости (атриовентрикулярная блокада 1-2 ст.) добавляли 12,5-25 мг гидрохлортиазида (ГХТ). Увеличение дозы бисопролола или добавление тиазидного диуретика проводили после измерения АД и ЧСС и записи ЭКГ. После окончания 1-го этапа пациенту отменяли на 2 недели исследуемые препараты, после чего начинался 2-й 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, после 2, 4 и 6 недель терапии). Терапию считали эффективной при достижении АД < 140/90 мм рт.ст. или снижении ДАД на 10 мм рт.ст. и более и/или САД на 20 мм рт.ст. и более.

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации Statistica 6.0. Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (t-критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни и т.д.). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего.

Результаты

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

Представленные в табл. 2 данные демонстрируют однородность 2-х групп пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность курсов терапии оригинальным бисопрололом и его генериком.

Две недели терапии обоими препаратами бисопролола привели к достоверному снижению САД, ДАД и

Таблица 2. Исходная характеристика 2 групп больных ($M \pm SD$)

Показатель	Конкор® (n = 32)	Бисогамма® (n = 32)
САД, мм рт.ст.	149,6±7,2	149,1±7,7
ДАД, мм рт.ст.	92,4±6,0	91,4±7,1
ЧСС клин., уд/мин	75,5±10,3	75,7±11,1
ЧСС по ЭКГ, уд/мин	69,9±11,1	72,2±11,2
PQ, мс	156,5±18,9	154,2±25,4
все различия незначимы ($p > 0,05$)		

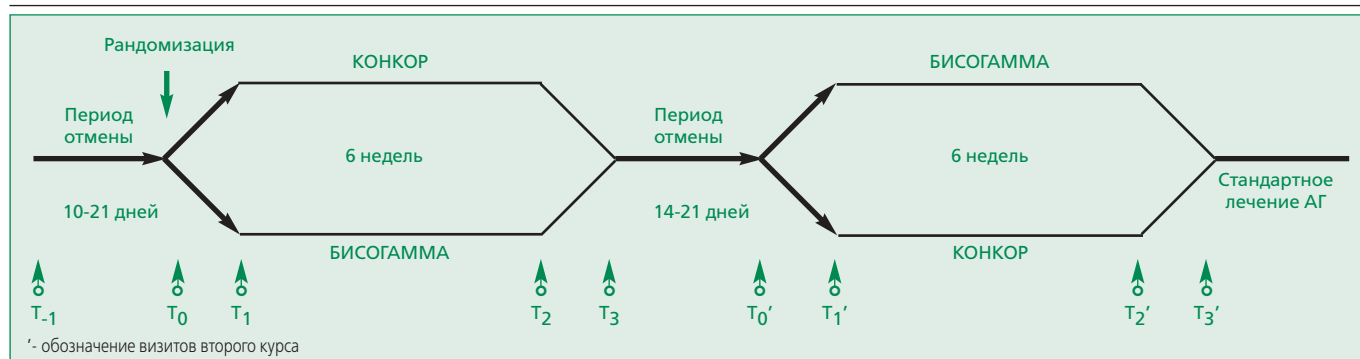


Рис. 1. Схема исследования

и ЧСС. Длительность интервала PQ достоверно не изменилась. Наблюдалась тенденция к более выраженному снижению ДАД в результате терапии оригинальным бисопрололом ($p=0,06$ для межгрупповых различий). В табл. 3 представлены основные данные о динамике АД и ЧСС в результате 2-х недель лечения.

После 4-х недель терапии увеличенной дозой бисопролола или добавлением ГХТ отмечалась тенденция к дополнительному снижению АД в группе Конкора (САД на $5,1 \pm 7,4$ мм рт.ст.; $p<0,09$) и Бисогаммы (САД на $5,2 \pm 7,9$ мм рт.ст.; $p<0,06$ и ДАД на $1,8 \pm 7,4$ мм рт.ст.; $p<0,09$). Межгрупповые различия достовер-

ны для снижения ДАД ($p=0,02$) (табл. 4). Достоверных изменений ЧСС и длительности интервала PQ не было.

После увеличения дозы бисопролола и добавления ГХТ у пациентов, не достигших целевого уровня АД после 4-х недель терапии, достоверной динамики исследуемых показателей не наблюдалось. У пациентов, получивших оригинальный препарат, АД снизилось на $6,7 \pm 12,1 / 1,8 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p>0,05$), при приеме генерического – на $5,8 \pm 8,6 / 2,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p>0,05$). Межгрупповые различия были на грани достоверности для снижения САД ($p=0,06$) в пользу оригинального бисопролола.

Таблица 3. Показатели АД и ЧСС исходно и через 2 недели терапии (M±SD).

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС кл/ЧСС ЭКГ, уд/мин	PQ, мс
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
Изменение	-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
Изменение	-10,1±10,3***/7,1±7,2***	-9,3±9,4**/6,5±10,8*	1,8±22,3
Межгрупповое различие	нд/нд	*/#	#
ЧСС кл. – ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ – ЧСС по данным ЭКГ, * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, нд – недостоверно ($p>0,1$), # – тенденция ($0,05<p<0,1$)			

Таблица 4. Показатели АД и ЧСС через 2 и 4 недели терапии (M±SD)

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС кл/ЧСС ЭКГ, уд/мин	PQ, мс
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
Изменение	- 5,1±7,4#/3,9 ± 4,8#	- 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
Изменение	- 5,1±7,9#/1,8±7,4	- 1,1±6,8/4,3±13,3	- 3,6±15,1
Межгрупповое различие	нд/* для ДАД	нд/нд	нд
ЧСС кл. – ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ – ЧСС по данным ЭКГ, * $p<0,05$, нд – недостоверно ($p>0,1$), # – тенденция ($0,05<p<0,1$)			

Таблица 5. Показатели АД и ЧСС исходно и через 6 недель терапии (M±SD)

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС Кл/ЧСС ЭКГ, уд/мин	PQ, мс
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
Изменение	-24,6±15,0***/13,6±8,7***	-13,6±8,7***/5,9±7,6***	0,6±15,8
Изменение, %	-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
Изменение	-21,1±12,4***/11,3±6,5***	-10,9±9,6***/8,1±11,5*	5,0±19,9
Изменение, %	-14,0±7,9***/11,9±7,9***		
Межгрупповое различие	нд/* для Δ% ДАД	нд/нд	нд
ЧСС кл. – ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ – ЧСС по данным ЭКГ, * p<0,05, *** p<0,001, нд – недостоверно (p>0,1)			

В табл. 5 приведены результаты 6-недельной терапии обоими препаратами. При сравнении динамики показателей АД и ЧСС в результате 6-ти недель терапии бисопрололом выявлено достоверно более выраженное снижение ДАД в группе Конкора по показателю Δ% (p<0,05), (см. табл. 5 и рис. 2).

На рис. 2 и 3 представлена динамика показателей АД и ЧСС через 2,4 и 6 недель терапии в 2 группах.

Клиническая эффективность. По данным индивидуального анализа также отмечена тенденция к более выраженному эффекту конкора, различия между препаратами по ряду параметров достигали статистической значимости.

После 2-х недель терапии целевого уровня САД достигли 62,5% больных в группе оригинального бисопролола и 43,7% в группе его генерика, ДАД - 71,9 и 62,5% соответственно (различия статистически недостоверны).

Во время визита 1 доза бисопролола была увеличена у 7 больных в группе Конкора и у 14 - в группе Бисогаммы, добавили 12,5 мг ГХТ 3 и 6 больным соответственно.

Через 4 недели терапии целевого уровня САД достигли 90,1% больных в группе Конкора и 75,0% 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).

Во время 2-го визита доза бисопролола была увеличена у 3 больных, добавлен ГХТ в дозе 12,5 мг у 1 и увеличена доза ГХТ до 25 мг у 1 больного в группе оригинального бисопролола, а в группе генерика ГХТ в дозе 12,5 мг добавлен у 6 больных и увеличена доза ГХТ до 25мг у 4 больных соответственно. Средняя доза Конкора к визиту 2 составила 6,1 мг и Бисогаммы - 7,2 мг.

Целевого уровня САД и ДАД через 6 недель терапии достигли 96,9% больных в обеих группах. В груп-

пе оригинального бисопролола 10 мг получали 10 больных, а в группе генерика - 14. ГХТ был добавлен в дозе 12,5 мг у 4 больных и 25 мг у 1 больного в группе оригинального бисопролола и у 10 и 2 больных соответственно в группе генерика.

Таким образом, для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта в 2 группах потребовались большие дозы бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический бисопролол (различия по частоте назначения ГХТ и его средней дозы были статистически достоверны, p=0,04). Данные о частоте использования разных доз бисопролола и ГХТ представлены в табл. 6.

Средняя доза Конкора на завершающем визите составила 6,5 мг/сут., Бисогаммы - 7,2 мг/сут. (различия статистически недостоверны).

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 (АД < 140/90 мм рт.ст.) в результате 6-ти недель терапии достиг 31 пациент (96,9%) в обеих группах, однако для получения одинакового гипотензивного эффекта потребовалась большая доза бисопролола и ГХТ у больных, принимавших генерический бисопролол.

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 (25мг/сут)	1 (3%)	4 (12,5%)

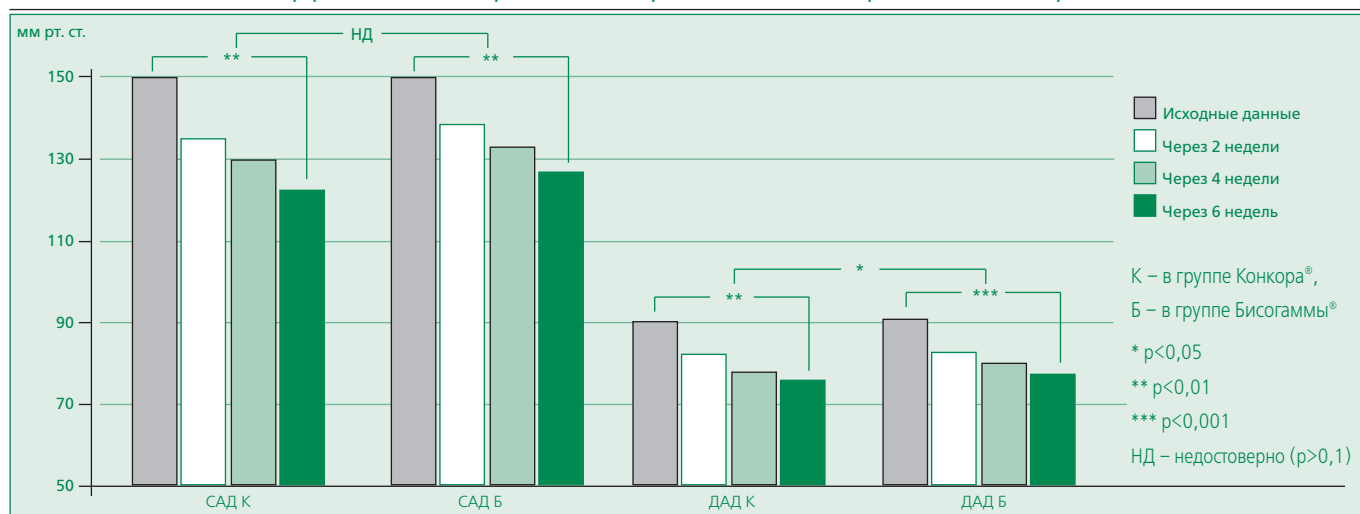


Рис. 2. Динамика артериального давления через 2, 4 и 6 недель терапии.

По мнению врачей, терапия Конкором была эффективна 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 генерика) были зарегистрированы неблагоприятные явления, не связанные с приемом исследуемых препаратов и не потребовавшие их отмены и назначения сопутствующей терапии.

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

Обсуждение

В данном исследовании подтверждена высокая эффективность монотерапии оригинальным бисопрололом, составившая 84,4%, что превосходит обычную эффективность монотерапии, а эффективность генерического препарата (62%) соответствует данным литературы об эффективности монотерапии [6, 7, 8].

Достижение целевого уровня АД в 96,9% случаев на фоне терапии бисопрололом в комбинации с ГХТ свидетельствует о высокой антигипертензивной эффектив-

ности при лечении больных мягкой и умеренной АГ. Столь высокий процент достижения целевого уровня АД в настоящем исследовании обусловлен преобладанием пациентов с АГ 1 степени (66%), а также использованием комбинированной терапии у 1/3 пациентов.

Следует учитывать, что пациенты, включенные в исследование, имели средний или высокий риск сердечно-сосудистых осложнений; нормализация у них уровня АД значительно улучшает прогноз жизни. В современных рекомендациях подчеркивается, что чем выше риск, тем ниже идеальная величина АД [6, 9-15]. Таким образом, бисопролол с полным основанием можно считать препаратом выбора (в виде монотерапии или в комбинации) у больных с высоким риском развития ИБС.

Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом эффекте 2 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 комбинированной терапии.

Расчеты показали, что для достижения примерно од-

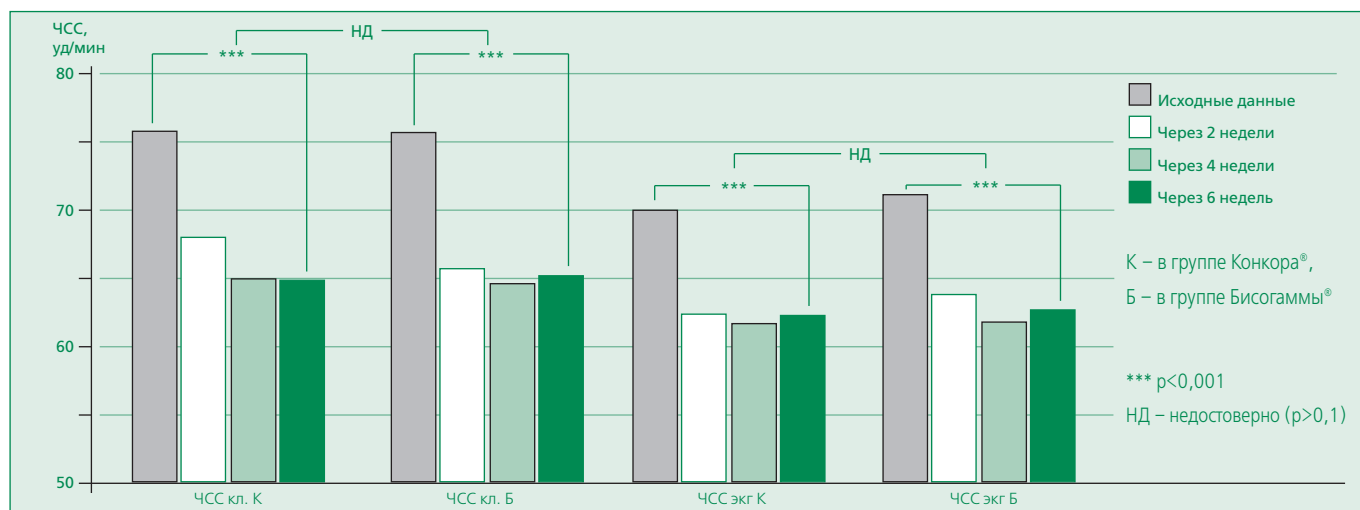


Рис. 3. Динамика частоты сердечных сокращений через 2, 4 и 6 недель терапии.

ного 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.

Возможной причиной выявленных различий 2 препаратов бисопролола могли быть различия в технологии производственного процесса, составе наполнителя, особенности покрытия таблетки, которые, в принципе, могут оказать определенное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

Отсутствие существенных различий в отношении частоты развития побочных эффектов между оригинальным и генерическим препаратами свидетельствует о достаточной безопасности данного генерика, поскольку в ряде исследований было показано значительно более частое развитие побочных эффектов на фоне применения генерических препаратов [5].

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.

При анализе стоимости лечения с учетом средних доз препаратов бисопролола и ГХТ в обеих группах (6,5 мг бисопролола и 2,3 мг ГХТ при использовании Конкора и 7,2 мг бисопролола и 6,25 мг ГХТ при использовании Бисогаммы) было подсчитано, 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 использовании оригинального бисопролола оказались ниже, чем при применении генерического препарата. Полученные результаты о сопоставимой стоимости лечения оригинальным и генерическим препаратом ставят под сомнение основной довод в пользу широкого использования генериков – экономическую выгоду [16]. Разумеется, полученные нами данные нельзя экстраполировать на все генерики, поскольку соотношение цена/качество лечения у них различные. 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 генерик.

Необходимо отметить, что данное исследование по изучению сравнительной эффективности 2 препаратов бисопролола было небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения ограничивался 6 неделями лечения каждого из них. Очевидно, что в настоя-

щее время невозможно дать окончательный ответ о том, как будут соотноситься эффекты обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения. Ответить на него могут результаты более длительных сравнительных испытаний.

Таким образом, проведенное сравнение 2 препаратов бисопролола – оригинального и генерика – у больных АГ 1-2 степени выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Литература

1. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. 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 гипертензией. РФК 2005;(3): 35-40.
2. 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. РКЖ 2004;(4): 53-6.
3. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыба Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертензивной болезнью. Артериальная гипертензия 2000;(1):52-4.
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;13:359-68.
5. 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. РФК 2005;(3):29-34.
6. Guidelines subcommittee. 1999 World Health Organization-international Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-8.
7. Frishman W, Bryzinski B, Coulson L et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Arch Inter Med 1994;154:1461-18.
8. Марцевич С.Ю. β-адреноблокаторы в лечении гипертензивной болезни – роль бисопролола (Конкора). РМЖ 2002;10(15):664-7.
9. 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.
10. 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. J Am Coll Cardiol 1999; 33:2092-197.
11. Grundy SM, Ivor J, Benjamin EJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999;100:1134-46.
12. 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.
13. 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.
14. Thakkar RB, Oparil S. What do international guidelines say about therapy. Hypertension 2001;19(Suppl. 3):S23-31.
15. 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.
16. Мешковский А.П. Место генериков в лекарственном обеспечении. Фарма-тека 2003;(3):103-4.