

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 мониторирования 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 клинико-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 (ИВ), 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 клинико-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 ²	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 (M±m)	3 месяца лечения (M±m)	Δ (M±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 (M±m)	3 месяца лечения (M±m)	Δ (M±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 β -адреноблокаторами – исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) [5], антагонистами кальция – исследование MOSES (Morbidity and Mortality post Stroke: 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.

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