

Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Скибицкий А. В., Сиротенко Д. В., Тимофеева О. В.
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Краснодар, Россия

ОРИГИНАЛЬНЫЙ МОКСОНИДИН И ГЕНЕРИКИ: ГДЕ ПРОХОДИТ ГРАНЬ ОТЛИЧИЙ?

Цель	Сравнить эффективность добавления к предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии оригинального моксонидина и его генериков у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ).
Материал и методы	В наблюдательное проспективное нерандомизированное исследование было включено 120 пациентов с неконтролируемой на фоне предшествующей антигипертензивной терапии АГ. Всем пациентам исходно и через 12 недель наблюдения оценивали клинические, в том числе антропометрические и лабораторные показатели, а также проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Контроль офисных систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводился через 4 и 12 недель лечения. За период наблюдения сформированы равночисленные 4 группы: группа 1 – к лечению добавлен Физиотенз, группа 2 – Моксонитекс, группа 3 – Моксонидин СЗ, группа 4 – Моксонидин Канон. Статистическая обработка проводилась с использованием программы StatTech v.4.2.7 (© ООО «Статтех», Россия).
Результаты	Через 4 недели терапии целевой уровень АД регистрировался статистически значимо чаще в группе 1 (у 63% больных) по сравнению с группами 2 (36,7% больных), 3 (16,7% пациентов) и 4 (16,7% пациентов) ($p < 0,05$). Через 12 недель отмечалось значимое снижение офисных САД, ДАД и ЧСС во всех группах, но существенно в большей степени в группе 1. Терапия сопровождалась более выраженным уменьшением всех изучаемых показателей СМАД на фоне применения препарата Физиотенз по сравнению с другими группами, а также статистически значимо более частой нормализацией суточного профиля АД: у 66,7% больных против 46,7%, 33,4% и 23,2% лиц в группах 2, 3, 4 соответственно.
Заключение	Применение оригинального моксонидина продемонстрировало преимущества перед генерическими препаратами в отношении скорости достижения целевого уровня АД, снижения офисного АД и ЧСС, а также улучшения показателей СМАД.
Ключевые слова	Оригинальный моксонидин; физиотенз; генерики; неконтролируемая артериальная гипертензия
Для цитирования	Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Skibitsky A.V., Sirotenko D.V., Timofeeva O.V. Original Moxonidine and Generics: Where is the Edge of Difference? Kardiologiia. 2024;64(8):24–31. [Russian: Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В., Сиротенко Д.В., Тимофеева О.В. Оригинальный моксонидин и генерики: где проходит грань отличий? Кардиология. 2024;64(8):24–31].
Автор для переписки	Александра Вадимовна Фендрикова. E-mail: alexandra2310@rambler.ru

В профессиональном медицинском сообществе часто дискутируется вопрос о сопоставимости эффектов оригинальных препаратов и генериков. Широкое использование генерических лекарственных средств в клинической практике позволило накопить достаточно противоречивый опыт: от недоверия в сопоставимой с брендированными препаратами эффективности до уверенности в полной терапевтической эквивалентности оригинальных и генерических лекарств. Результаты серьезного систематического анализа 186 публикаций, оценивающих отношение сотрудников медицинских учреждений, фармацевтов, пациентов к применению генериков, неоднозначны: врачи клиник в США и Италии в большинстве случаев предпочитают назначение «оригиналов», тогда как в других странах (Чехия, Нигерия, Греция, Ирландия и др.) активно рекомендуют генерические препараты [1]. Безусловно, назначение генериков в определенной степени решает проблему доступности современной

фармакотерапии широкому кругу пациентов, однако выбор между оригинальным и генерическим лекарственными средствами должен быть осознанным, базирующемся на результатах оценки биоэквивалентности и независимых сравнительных клинических исследований.

Генерические препараты широко используются в лечении сердечно-сосудистой патологии и, в частности, артериальной гипертензии (АГ). Однако терапевтическая эквивалентность антигипертензивных брендовых лекарственных средств и генериков оценивается далеко не всегда. Между тем, такая информация может быть полезной при выборе конкретного препарата.

Одним из часто назначаемых для лечения АГ препаратов является моксонидин. Согласно Государственному реестру лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/>) в России зарегистрировано к настоящему времени 22 генерика моксонидина. Национальные клинические исследо-

Центральная иллюстрация. Оригинальный моксонидин и генерики: где проходит грань отличий?

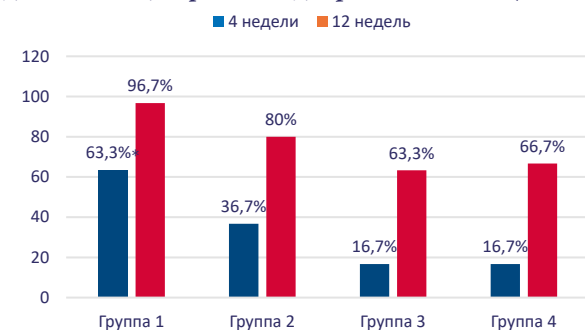
Исследование реальной клинической практики
Сравнение эффективности оригинального и генерических моксонидинов
у пациентов с неконтролируемой АГ

- 55 мужчин/65 женщин
- Медиана возраста, лет – 60 [51,8; 66,0]
- Медиана офисного САД, мм рт.ст. – 155,0 [150,0; 160,0]
- Медиана офисного ДАД, мм рт.ст. – 93,5 [90,0; 95,0]

- Группы (в каждой 30 пациентов):
- Группа 1 - + **оригинальный моксонидин**
- Группа 2 - + генерический моксонидин 1
- Группа 3 - + генерический моксонидин 2
- Группа 4 - + генерический моксонидин 3
- Длительность наблюдения – 12 недель**

- Конечные точки:
- Достижение ЦУ офисного АД
- Показатели СМАД

Достижение ЦУ офисного АД через 4 и 12 недель (% пациентов)



* - $p < 0,05$ статистическая значимость для различий достижения целевых уровней АД на визите 2 в группе 1 по сравнению с группами 3 и 4.

Сравнение динамики показателей СМАД

- САДд: оригинал лучше, чем генерики 1,2 и 3 ($p < 0,05$)
- ДАДд: оригинал лучше, чем генерики 1,2 и 3 ($p < 0,05$)
- ИВ САДд: оригинал лучше, чем генерики 1,2 и 3 ($p < 0,05$)
- ИВ ДАДд: оригинал лучше, чем генерики 1,2 и 3 ($p < 0,05$)
- ИВ ДАДн: оригинал лучше, чем генерики 1,2 и 3 ($p < 0,05$)
- ВУП САД: оригинал лучше, чем генерики 1,2 и 3 ($p < 0,05$)

САДд – систолическое артериальное давление в дневные часы; ДАДд – диастолическое артериальное давление в дневные часы; ИВ – индекс времени; ВУП – величина утреннего подъема; ЦУ – целевой уровень.

вания, целью которых являлось бы сравнение эффективности генериков и оригинального моксонидина (препарат Физиотенз), крайне немногочисленны. В работе Руксина В.В. и соавторов сравнивались возможности Физиотенза и двух генериков снижать артериальное давление (АД) на догоспитальном этапе при однократном приеме у пациентов со значительным повышением АД без жизнеугрожающих состояний [2]. Опубликованы данные и о сравнительной кинетике растворения *in vitro* оригинального и воспроизведенных препаратов моксонидина [3]. Однако клинических исследований, оценивающих эффективность Физиотенза и его генериков при регулярном многомесячном применении у больных АГ не проводилось, что послужило поводом для инициации данного анализа.

Цель

Цель исследования – сравнить эффективность добавления к предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии оригинального моксонидина и его генериков у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Материал и методы

Исследование было наблюдательным проспективным сравнительным в параллельных группах, проводилось на базе 3 клинических амбулаторных центров г.Краснодара. В ис-

следовании принимали участие кардиологи и терапевты. Включено 120 пациентов с неконтролируемой на фоне предшествующей антигипертензивной терапии АГ в возрасте от 37 до 75 лет. Решение о включении больного в программу принимал врач, руководствуясь решением о необходимости «усиления» антигипертензивной терапии для обеспечения достижения целевого уровня АД. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в программе. Не включались лица с верифицированной резистентной АГ, симптоматическими АГ, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса (NYHA), сложными нарушениями ритма и проводимости, непереносимостью или противопоказаниями к назначению моксонидина. После принятия врачом решения о возможности включения пациента в программу, к проводимой терапии добавлялся оригинальный моксонидин или один из трех генерических моксонидинов в суточной дозе 0,2–0,4 мг в зависимости от исходного уровня АД. Лечащий врач самостоятельно выбирал, какой из четырех моксонидинов назначить конкретному пациенту и сообщал о выборе координатору. Координатор контролировал набор больных и останавливал его после того, как в группы было включено одинаковое количество респондентов. В результате были сформированы 4 группы: группа 1 ($n=30$) – назначался оригинальный моксонидин Физиотенз® (Abbott Laboratories/Верофарм), группа 2 ($n=30$) – генерический

моксонидин Моксонитекс (Sandoz), группа 3 (n=30) – генерический препарат Моксонидин-СЗ (Северная Звезда), группа 4 (n=30) – генерический препарат Моксонидин Канон (Канонфарма Продакшн).

При включении в программу (визит 1) проводилось объективное обследование с определением антропометрических параметров (окружность талии, рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ)), трехкратное измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС). Лабораторное исследование включало оценку уровней глюкозы сыворотки крови, показателей липидного спектра, креатинина (с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EP1), а также гликированного гемоглобина (HbA1C).

На этом же визите проводилось суточное мониторирование (СМ) артериального давления (аппаратный комплекс BPLabVasotens (ООО «Петр Телегин», Россия)). Анализировались средние значения в дневные и ночные часы систолического и диастолического АД (САД и ДАД), индекса времени (ИВ) САД и ДАД, вариабельности (Var) САД и ДАД, а также времени и скорости утреннего подъема (ВУП, СУП) САД, ДАД. На основании результатов СМАД выделялись суточные профили АД: «dipper», «non-dipper», «over-dipper» и «night-peacker».

Через 4 недели (± 3 дня) пациенты приглашались на визит к врачу для определения динамики АД, ЧСС и выявления возможных нежелательных явлений, ассоциированных с терапией (визит 2). При несоответствии офисного АД целевым значениям, регламентированным действующими клиническими рекомендациями [4], доза моксонидина увеличивалась до 0,4–0,6 мг/сутки.

На протяжении последующих 8 недель осуществлялся контроль эффективности терапии с использованием телефонных контактов, при необходимости в этот период врачи-исследователи могли увеличить дозу моксонидина до 0,6 мг/сутки.

Заключительный визит (визит 3) планировался через 12 недель (± 3 дня) от момента начала терапии моксонидином. На этом визите проводились общеклиническое исследование с оценкой АД, ЧСС и повторным определением антропометрических показателей, лабораторное исследование и СМАД, оценка возможных нежелательных явлений.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы StatTech v.4.2.7 (© ООО «Статтех», Россия). Поскольку число исследуемых в группах было менее 50, количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае, если количественные показатели имели нормальное распределение, они описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные представлены с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса–Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение групп по количественным данным, распределение которых отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей при отсутствии нормального распределения использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера–Имана с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

По исходным анамнестическим, клиническим и лабораторным параметрам пациенты четырех исследуемых групп статистически значимо не различались, за исключением возраста (табл. 1).

Во всех группах у подавляющего числа пациентов имели место избыточная масса тела или ожирение различных степеней тяжести (табл. 2). Статистически значимых различий в количестве больных с разной тяжестью ожирения между группами не выявлено.

Кроме того, анализ гликемии и уровня HbA1C позволил диагностировать предиабет у 8 (26,7%), 10 (33,3%), 12 (40%) и 6 (20%) больных в группах 1, 2, 3 и 4 соответственно.

Согласно протоколу, практикующие врачи включали в исследование пациентов с любой предшествующей неэффективной терапией. Большинство больных на момент включения получали комбинацию двух препаратов: блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и диуретик (78 человек, 65%) или блокаторы ренин-ангиотензиновой системы и блокатор кальциевых каналов (20 пациентов, 16,7%); 8 (6,6%) респондентов принимали комбинацию трех антигипертензивных средств. Различные варианты фармакотерапии были представлены в группах с сопоставимой частотой.

Достижение целевого уровня АД

Достижение целевых значений АД на фоне добавления к лечению моксонидина оценивалось через 4 и 12 недель. Включение в состав антигипертензивной терапии оригинального моксонидина способствовало статистически зна-

Таблица 1. Анамнестические, клинические и лабораторные показатели пациентов на момент включения в исследование (Ме; Q1–Q3 и M±SD)

Показатель	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	Группа 3, n=30	Группа 4, n=30
Возраст, годы	63,0 [58,3–67,8]	55,5 [48,5–60,0]*	64,0 [58,0–67,0]**	56,5 [49,3–62,8]***
Длительность АГ, годы	12,0±6,2	11,5±5,3	13,3±5,9	15,8±3,8
Мужчины, n (%)	12 (40)	15 (50)	11 (36,7)	17 (56,7)
Офисное САД, мм рт.ст.	155,5 [150,0–161,5]	155,0 [150,0–160,0]	152,5 [150,0–160,0]	155,0 [150,0–165,0]
Офисное ДАД, мм рт.ст.	90,0 [90,0–97,3]	95,0 [90,0–95,0]	90,0 [85,0–95,0]	95,0 [90,0–100,0]
Офисная ЧСС, уд./мин	76,0 [67,8–81,0]	71,5 [68,3–78,0]	73,0 [67,8–77,8]	71,5 [65,3–78,5]
ИМТ, кг/м2	31,6 [29,6–35,5]	31,3 [28,8–34,9]	30,6 [29,5–35,6]	30,2 [27,9–31,9]
Глюкоза сыворотки крови, ммоль/л	5,7 [5,5–6,0]	5,6 [5,4–5,9]	5,8 [5,3–6,0]	5,6 [5,4–5,8]
НbA1C, %	5,69±0,5	5,8 ± 0,5	5,9±0,3	5,5±0,3

* – p<0,05 статистическая значимость различий показателя между группами 2 и 1; ** – p<0,05 статистическая значимость различий показателя между группами 3 и 2; *** – p<0,05 статистическая значимость различий показателя между группами 4 и 3.
АГ – артериальная гипертензия, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, НbA1C – гликированный гемоглобин.

Таблица 2. Распределение пациентов в группах в зависимости от категорий ИМТ, n (%)

Категории пациентов в зависимости от ИМТ	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	Группа 3 n=30	Группа 4 n=30
Нормальная масса тела	0 (0,0)	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)
Избыточная масса тела	10 (33,3)	9 (30,0)	7 (23,3)	9 (30,0)
Ожирение 1-й степени	11 (36,7)	13 (43,3)	13 (43,3)	17 (56,7)
Ожирение 2-й степени	6 (20,0)	6 (20,0)	6 (20,0)	2 (6,7)
Ожирение 3-й степени	3 (10,0)	0 (0,0)	3 (10,0)	0 (0,0)

ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3. Динамика офисных значений САД, ДАД и ЧСС в группах через 4 и 12 недель фармакотерапии (Ме; Q1–Q3)

	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	Группа 3, n=30	Группа 4, n=30
Динамика офисного САД, мм рт.ст.				
Визит 1	155,5 [150,0–161,5]	155,0 [150,0–160,0]	152,5 [150,0–160,0]	155,0 [150,0–165,0]
Визит 2	127,0 [125,0–137,3]*	134,5 [129,3–139,5]*	137,0 [132,0–144,3]*	140,0 [136,0–147,3,0]*
Визит 3	124,5 [120,0–130,0]**	126,5 [125,0–130,0]**	127,7 [127,3–136,0]**	128,0 [126,0–134,8]**
Визит 2: p группа 2 – группа 4=0,027; p группа 3 – группа 1 < 0,001; p группа 4 – группа 1 < 0,001. Визит 3: p группа 3 – группа 1=0,027; p группа 4 – группа 1=0,039.				
Динамика офисного ДАД, мм рт.ст.				
Визит 1	90,0 [90,0–97,3]	95,0 [90,0–95,0]	90,0 [85,0–95,0]	95,0 [90,0–100,0]
Визит 2	77,5 [75,0–80,0]*	82,0 [80,0–85,0]*	80,0 [80,0–90,0]*	84,5 [80,0–90,0]*
Визит 3	73,0 [70,0–77,0]**	76,5 [74,0–80,0]**	76,0 [73,5–85,8]**	75,5 [73,3–80,0]**
Визит 2: p группа 2 – группа 1=0,001; p группа 3 – группа 1 < 0,001; p группа 4 – группа 1 < 0,001. Визит 3: p группа 2,3,4 – группа 1=0,024				
Динамика офисной ЧСС, уд./мин				
Визит 1	76,0 [67,8–81,0]	71,5 [68,3–78,0]	73,0 [67,8–77,8]	71,5 [65,3–78,5]
Визит 2	67,5 [64,0–73,0]*	72,0 [68,5–75,8]*	72,0 [70,0–77,8]*	70,0 [68,0–74,8]
Визит 3	65,0 [60,3–69,5]**	70,0 [66,3–73,0]**	70,0 [68,3–75,0]**	70,0 [66,0–72,0]
Визит 2: p группа 3 – группа 1=0,026. Визит 3: p группа 2, 3, 4 – группа 1 < 0,05				

* – p<0,05 статистическая значимость различий показателя на визитах 1 и 2; ** – p<0,05 статистическая значимость различий показателя на визитах 2 и 3. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

чимой более частой регистрации целевого уровня АД на 4-й неделе наблюдения по сравнению с применением двух генериков: Моксонидина СЗ и Моксонидина Канон. К 12-й неделе подобная тенденция сохранялась, однако различия между группами оказались статистически незначимыми (рис. 1).

Динамика офисных значений АД и ЧСС на фоне терапии

Во всех группах фармакотерапия сопровождалась статистически значимым снижением офисных значений САД, ДАД и ЧСС (табл. 3). При апостериорном анализе выявлено, что степень снижения офисного САД в группах 1 и 2 бы-

ла статистически значимо больше, чем в группах 3 и 4. У пациентов, получавших в составе антигипертензивной терапии Физиотенз, наблюдалось существенно более выраженное снижение офисных ДАД и ЧСС по сравнению с пациентами остальных трех групп (см.табл. 3). Статистически значимое превосходство по влиянию на САД, ДАД и ЧСС при использовании Физиотенза по сравнению с пациентами, принимавшими генерики, регистрировалось уже на втором визите.

Следует отметить, что в группе 1 для достижения вышеописанных результатов в 40% случаев (12 респондентов) оказалась достаточной стартовая доза Физиотенза 0,2 мг/сутки,

тогда как в группах 2, 3 и 4 такая доза моксонидина использовалась лишь у 5 (16,7%), 2 (6,7%) и 4 (13,3%) больных соответственно ($p < 0,05$). Остальным пациентам доза препарата увеличивалась на визите 2 до 0,4 мг/сутки, а в последующем потребовалось ее наращивание до максимальной (0,6 мг/сутки) в среднем у 15–20% лиц в каждой группе.

Динамика показателей СМАД на фоне терапии

Через 12 недель регистрировались и позитивные изменения изучаемых показателей СМАД в группах (табл. 4). Вместе с тем статистически значимая динамика всех параметров имела место только в группах больных, получавших Физио-

Таблица 4. Результаты суточного мониторингирования АД в группах исходно и через 12 недель терапии (Ме; Q1–Q3 и М±SD)

Показатель	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		Р
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель	
САД, мм рт. ст.	151,8 [143,0–156,1]	129,0 [125,3–131,0]*	146,0 [143,0–152,8]	133,0 [130,0–135,0]*	143,5 [142,0–149,5]	135,0 [132,0–136,8]*	145,0 [141,3–155,8]	134,0 [132,3–135,8]*	$p_{2-1} = 0,003$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{4-1} < 0,001$
ДАД, мм рт. ст.	84,6±10,6	72,3±5,6*	86,9±9,8	78,9±6,1*	82,4±8,5	77,8±7,2*	87,7±9,7	80,3±7,2*	$p_{2-1} < 0,001$ $p_{3-1} = 0,008$ $p_{4-1} < 0,001$
ИБ САД, %	76,5 [41,8–91,8]	18,5 [9,3–26,8]*	73,5 [39,8–89,3]	37,0 [15,8–49,0]*	61,5 [25,0–77,0]	29,0 [19,0–52,0]*	52,0 [25,0–77,0]	28,5 [15,0–51,5]**	$p_{2-1} = 0,037$ $p_{3-1} = 0,018$ $p_{4-1} = 0,037$
ИБ ДАД, %	42,0 [25,0–57,8]	15,0 [8,0–21,8]*	63,0 [36,3–76,3]	34,5 [26,0–45,8]*	41,0 [20,3–64,3]	30,0 [17,0–41,5]*	57,9 [26,3–82,8]	36,5 [14,8–58,5]**	$p_{2-1} = 0,037$ $p_{3-1} = 0,018$ $p_{4-1} = 0,037$
Вар САД, мм рт. ст.	15,5 [13,0–19,5]	10,6 [8,0–12,0]*	16,0 [12,3–18,0]	11,0 [10,0–12,8]*	16,0 [14,0–19,0]	14,0 [12,3–15,8]*	13,0 [11,2–17,0]	11,5 [10,0–14,8]*	$p_{2-3} = 0,01$ $p_{3-1} < 0,001$
Вар ДАД, мм рт. ст.	11,4 [8,2–13,0]	9,0 [8,0–10,0]**	10,0 [8,0–10,8]	8,0 [7,0–9,0]*	10,5 [9,0–11,8]	9,0 [8,0–10,0]**	9,0 [7,3–10,8]	9,0 [8,0–10,5]	0,094
САДн, мм рт. ст.	137,0 [127,0–143,9]	114,0 [110,3–117,0]*	138,0 [135,0–143,5]	119,5 [116,0–121,0]*	136,0 [129,0–144,8]	120,0 [115,3–125,0]*	133,5 [125,8–140,0]	117,0 [112,1–125,0]*	$p_{2-1} = 0,008$ $p_{3-1} = 0,001$
ДАДн, мм рт. ст.	76,5 [72,0–82,2]	67,5 [63,3–70,4]*	77,5 [71,5–84,0]	70,0 [67,3–74,8]*	75,0 [66,0–79,0]	68,5 [65,0–73,8]*	77,0 [74,0–83,0]	73,5 [70,0–77,8]**	$p_{4-1} = 0,004$
ИБ САДн, %	82,5 [50,8–98,5]	25,0 [5,3–46,6]*	83,0 [45,8–100,0]	35,0 [24,0–44,5]*	83,5 [52,5–98,0]	44,5 [22,5–63,3]*	65,5 [40,5–92,1]	32,0 [18,3–54,8]*	0,093
ИБ ДАДн, %	72,0 [42,3–85,0]	24,5 [15,3–34,0]*	85,0 [43,8–100,0]	46,5 [29,3–63,3]*	74,5 [30,8–89,0]	48,0 [33,5–62,8]*	81,0 [41,3–96,3]	44,5 [34,7–67,0]**	$p_{2-1} = 0,003$ $p_{3-1} = 0,003$ $p_{4-1} < 0,001$
Вар САДн, мм рт. ст.	13,1 [11,0–15,8]	8,3 [6,8–9,8]*	11,0 [10,0–14,8]	9,0 [7,0–11,0]*	12,0 [11,0–14,8]	10,0 [10,0–12,0]**	12,1 [9,0–15,0]	10,5 [9,1–12,0]	$p_{3-1} = 0,005$ $p_{4-1} = 0,003$
Вар ДАДн, мм рт. ст.	9,2 [7,0–12,0]	7,8 [5,3–9,0]**	9,0 [7,0–12,0]	7,0 [6,0–9,0]**	9,1 [7,3–10,0]	8,0 [6,3–10,8]	8,5 [7,0–10,8]	8,7 [7,1–10,7]	0,146
ВУП САД, мм рт. ст.	50,1±15,7	31,2±10,5*	46,7±18,1	39,6±12,5**	48,5±10,9	42,9±10,2*	42,8±19,4	39,4±12,2	$p_{2-1} = 0,03$ $p_{3-1} < 0,001$ $p_{4-1} = 0,025$
ВУП ДАД, мм рт. ст.	38,5 [28,0–47,3]	25,0 [20,0–31,0]*	31,5 [22,3–38,8]	25,0 [20,5–30,8]**	34 [28,0–38,0]	27,0 [22,3–37,0]**	30,5 [22,3–37,8]	31,0 [24,3–40,0]	0,087
СУП САД, мм рт. ст. / ч	21,5 [15,3–35,5]	14,5 [8,5–21,8]*	20,5 [11,5–42,3]	19,0 [10,0–23,8]*	15,5 [11,3–29,0]	15,0 [11,3–20,3]	16,5 [13,0–24,3]	15,0 [12,0–17,8]**	0,555
СУП ДАД, мм рт. ст. / ч	14,5 [9,6–27,5]	9,0 [6,0–15,0]*	11,5 [8,5–14,0]	8,5 [5,3–12,8]**	13,5 [7,5–18,8]	11,0 [10,0–15,0]	10,0 [7,0–19,3]	10,0 [6,3–16,0]	0,292

* – $p < 0,001$ статистическая значимость различий показателей исходно и через 12 недель;

** – $p < 0,05$ статистическая значимость различий показателей исходно и через 12 недель.

тенз и Моксонитекс в составе антигипертензивной терапии. При межгрупповом апостериорном анализе выявлено статистически более значимое уменьшение САД, ДАД в дневные и ночные часы, индекса времени САД и ДАД днем, индекса времени САД ночью, а также ВУП САД в группе 1 по сравнению со всеми остальными группами (см. табл. 4).

Улучшение средних показателей суточного мониторирования АД сопровождалось оптимизацией суточного профиля АД у части больных, однако статистически значимо количество пациентов с суточной кривой АД «dipper» увеличилось только в группах 1 и 2 (табл. 5).

Изменение ИМТ на фоне терапии

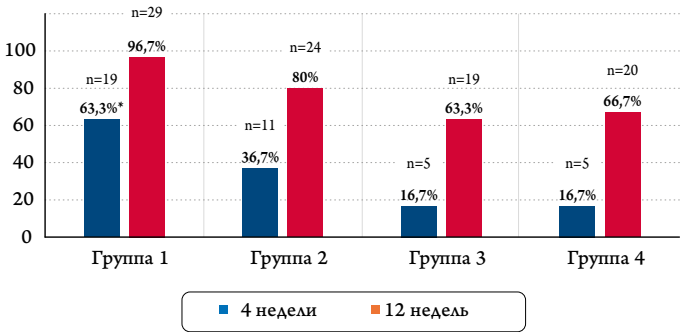
В ходе исследования оценивалось влияние лечения на ИМТ (табл. 6). Во всех группах респондентов через 12 месяцев незначительно, но статистически значимо и сопоставимо снизился ИМТ (см. табл. 6).

Обсуждение

В данном исследовании мы сравнили эффективность добавления к предшествующей антигипертензивной терапии у лиц с АГ, не достигших целевых значений АД, оригинального моксонидина (Физиотенз) и трех генериков (Моксонитекс, Моксонидин СЗ, Моксонидин Канон). На момент включения в программу пациенты четырех групп не различались по основным клиническим и лабораторным показателям за исключением возраста. Следует отметить, что в исследовании подавляющее большинство больных имели избыточную массу тела или ожирение разной степени тяжести, а у 36 из 120 респондентов (30%) был диагностирован предиабет.

Включение Физиотенза в состав терапии обеспечивало более быстрое достижение целевых значений АД по сравнению с применением генериков, при этом повышение до-

Рисунок 1. Частота достижения целевого уровня АД в группах терапии через 4 недели (визит 2) и 12 недель (визит 3)



* – p<0,05 статистическая значимость для различий достижения целевых уровней АД на визите 2 в группе 1 по сравнению с группами 3 и 4.

зы оригинального препарата требовалось статистически значимо реже. Несмотря на то, что во всех группах регистрировалось существенное уменьшение офисных значений АД и ЧСС, более выраженно САД к визиту 3 снижалось на фоне использования Физиотенза и Моксонитекса, а позитивные изменения ДАД и ЧСС были статистически более значимы в группе 1 по сравнению с остальными вариантами терапии.

Наши результаты отчасти соотносятся с исследованием Подзолкова В.И. и соавторов, в котором добавление Физиотенза к комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика обеспечивало через 24 недели достижение целевого уровня АД у 90% больных АГ, имевших метаболический синдром [5]. Кроме того, в данной работе зарегистрирована статистически значимая динамика ночных и дневных САД и ДАД уже к 12-й неделе, что было продемонстрировано и в нашем исследовании. Схожие данные получены и в работе Недогода С.В. и соавторов: на фоне

Таблица 5. Количество больных с различными суточными профилями АД в группах исходно и через 12 недель терапии (n/%)

Профиль АД	Группа 1, n=30		Группа 2, n=30		Группа 3, n=30		Группа 4, n=30	
	Визит1	Визит 3	Визит1	Визит 3	Визит1	Визит 3	Визит1	Визит 3
dipper	4/13,3	20*/66,7	6/20	14*/46,7	7/23,3	10/33,4	4/13,3	7/23,2
non-dipper	19/63,4	9*/30	21/70,0	13/43,3	16/53,3	15/50	18/60,1	18/60,1
over-dipper	2/6,6	–	1/3,3	1/3,3	4/13,3	2/6,6	4/13,3	2/6,6
night-peaker	5/16,7	1*/3,3	2/6,6	2/6,6	3/10,1	3/10	4/13,3	3/10,1

* – p<0,05 статистическая значимость для различий количества пациентов на визитах 1 и 3.

Таблица 6. Динамика ИМТ, в группах исходно и через 12 недель терапии (Ме; Q1-Q3)

Показатель	Группа 1, n=30	Группа 2, n=30	Группа 3, n=30	Группа 4, n=30
	ИМТ, кг/м²			
Визит 1	31,6 [29,6–35,5]	31,3 [28,8–34,9]	30,6 [29,6–35,6]	30,2 [27,9–31,9]
Визит 3	31,4 [29,4–35,4]*	31,0 [28,4–33,6]*	30,4 [29,9–34,8]*	29,9 [27,8–31,3]*

p=0,207 (статистическая значимость различий показателя ИМТ между группами на визите 3)

* – p<0,05 статистическая значимость различий показателя на визитах 1 и 3. ИМТ – индекс массы тела.

применения нефиксированной комбинации периндоприла 10 мг/сутки и моксонидина 0,4 мг/сутки целевые значения АД регистрировались у 64,7% пациентов с АГ и метаболическим синдромом [6]. Кроме того, согласно литературным данным включение моксонидина в состав комбинированной терапии у лиц с АГ и ранними нарушениями углеводного обмена сопровождалось статистически значимым улучшением показателей СМАД [7].

Уменьшение ЧСС при включении в терапию моксонидина было ожидаемым. Подобные результаты получены и в исследовании MARRIAGE, в котором применение моксонидина у пациентов с АГ и нарушениями углеводного обмена способствовало как нормализации АД, так и снижению ЧСС в среднем на 3,5 уд./мин ($p=0,017$) [8]. Динамика ЧСС объясняется не только симпатолитическим эффектом моксонидина. В эксперименте на животных при использовании моксонидина показана активация парасимпатической нервной системы за счет стимуляции центральных альфа-2-адренорецепторов [9]. Однократное применение моксонидина у здоровых добровольцев способствовало увеличению кардиовagalных влияний и снижению миокардиальной симпатической активности [10].

Один из важных механизмов, определяющих целесообразность назначения моксонидина лицам с АГ, ожирением, нарушениями углеводного обмена – коррекция инсулинорезистентности, тесно ассоциированной с гиперсимпатикотонией. Исследование ALMAZ продемонстрировало повышение чувствительности к инсулину, снижение «площади под кривой» инсулина у лиц с АГ и нарушениями углеводного обмена на фоне терапии моксонидином [11]. Наиболее выраженные изменения данных показателей регистрировались у больных с ЧСС > 80 уд./мин. В работе Sanjuliani A. F. и соавторов у больных АГ и ожирением монотерапия моксонидином способствовала значимому уменьшению плазменных уровней адреналина и норадреналина, а также инсулина и лептина [12]. Следует отметить, что при ожирении повышение концентрации лептина в крови взаимосвязано с активностью симпатической нервной системы [13]. Следовательно, коррекция гиперлептинемии является еще одним механизмом не только антигипертензивного, но и пульсурежающего эффектов моксонидина.

Как было сказано выше, лечение моксонидином сопровождается позитивными метаболическими эффектами, что косвенно и было продемонстрировано в нашей работе. Во всех группах больных регистрировалось статистически значимое уменьшение ИМТ. Снижение массы тела у лиц с метаболическими нарушениями на фоне применения моксонидина показано в нескольких работах. Так, в исследовании ALMAZ терапия моксонидином способствовала снижению ИМТ и гликемии практически в той же степени, что и метформином [11]. Аналогичные результаты были выявлены в исследовании MERSY, где зарегистрировано снижение массы тела

у лиц с неконтролируемой АГ и метаболическим синдромом через 6 месяцев лечения на фоне добавления моксонидина [14], а также в исследовании COMPASS, изучавшем эффективность терапии моксонидином у женщин с АГ в постменопаузальном периоде [15].

В нашем исследовании во всех группах был зафиксирован значимый антигипертензивный эффект, однако важным результатом можно считать продемонстрированное преимущество оригинального моксонидина Физиотенза перед генерическими препаратами в отношении достижения целевых значений АД, снижения АД, а также позитивных изменений показателей СМАД. Следует отметить, что результаты всех вышеприведенных исследований (ALMAZ, MERSY и др.) были получены при использовании именно оригинального моксонидина. К сожалению, количество отечественных работ, посвященных сравнениям эффективности Физиотенза и его генериков, крайне ограничено. Так, при назначении у лиц со значительным повышением АД Физиотенз продемонстрировал более значимый и более быстрый антигипертензивный эффект, чем два генерика сравнения [2]. Результаты данного исследования нашли подтверждение и в реальной клинической практике: в ретроспективном анализе организации оказания помощи на догоспитальном этапе лицам с выраженным повышением АД оригинальный моксонидин обеспечивал сопоставимую антигипертензивную эффективность с внутривенным введением урапидила [16]. Кроме того, количество ответивших на прием Физиотенза пациентов оказалось больше по сравнению с группами, в которых применялись генерические препараты. В работе Раменской Г.В. и соавторов, были показаны отличия в кинетике растворения всех изучаемых воспроизведенных препаратов моксонидина от референтного – Физиотенза [3]. Авторы данного исследования предположили наличие неравнозначных клинических эффектов Физиотенза и изученных генериков.

Заключение

Включение в состав комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с неконтролируемой АГ оригинального моксонидина обеспечивало более быстрое достижение целевых значений АД по сравнению с генерическими препаратами. На фоне применения оригинального моксонидина регистрировалось статистически более значимое снижение офисных САД, ДАД и ЧСС, а также более выраженные позитивные изменения показателей СМАД, чем при назначении генериков. Количество пациентов с нормализацией суточного индекса АД при применении оригинального препарата оказалось существенно большим, чем при использовании генериков моксонидина. Значимое уменьшение ИМТ имело место во всех исследуемых группах, а степень изменения данных показателей оказалась сопоставимой.

Результаты нашего исследования могут учитываться в клинической практике при выборе конкретного мок-

сонидина для лечения пациентов с неконтролируемой АГ, в том числе у лиц с ожирением и нарушениями углеводного обмена.

Ограничение исследования

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, врачи исследователи самостоятельно принимали решение о включении пациентов, а также о выборе конкретного моксонидина для назначения пациенту.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии финансовой заинтересованности и участия компаний в планировании, проведении статистической обработке результатов исследования, а также написания статьи.

Статья поступила 16.07.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dunne SS, Dunne CP. What do people really think of generic medicines? A systematic review and critical appraisal of literature on stakeholder perceptions of generic drugs. *BMC Medicine*. 2015;13(1):173. DOI: 10.1186/s12916-015-0415-3
- Rukhsin VV, Grishin O.V. Emergency help in high blood pressure with no threat to life. *Kardiologiya*. 2011;51(2):45–51. [Russian: Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. *Кардиология*. 2011;51(2):45–51]
- Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R. Assessment of in Vitro Comparative Dissolution Kinetics of Moxonidine Products as a Factor Potentially Determining Effectiveness of Antihypertensive Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):951–7. [Russian: Раменская Г.В., Шохин И.Е., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Оценка in vitro сравнительной кинетики растворения препаратов моксонидина как фактор, потенциально определяющий эффективность антигипертензивной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018;14(6):951–7]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-951-957
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Podzolkov V.I., Gladysheva E.A., Bragina A.E. Moxonidine in combined therapy of metabolic syndrome. *Arterial Hypertension*. 2007;13(4):246–9. [Russian: Подзолков В.И., Гладышева Е.А., Брагина А.Е. Роль моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии пациентов с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2007;13(4):246–9]. DOI: 10.18705/1607-419X-2007-13-4-246-249
- Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., Tsoma V.V., Vlasov D.S., Bychkova O.I. Non-fixed combination perindopril+moxonidine for angioprotection in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2021;14(6):499–504. [Russian: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледеяева А.А., Цома В.В., Власов Д.С., Бычкова О.И. Возможности ангиопротекции при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме на терапии нефиксированной комбинацией периндоприл + моксонидин. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(6):499–504]. DOI: 10.17116/kardio202114061499
- Skibitskiy V.V., Gutova S.R., Fendrikova A.V., Skibitskiy A.V. Antihypertensive and Vasoprotective Effects of Combined Pharmacotherapy in Patients with Arterial Hypertension and Prediabetes. *Kardiologiya*. 2020;60(4):10–7. [Russian: Скибицкий В.В., Гутова С.Р., Фендрикова А.В., Скибицкий А.В. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. *Кардиология*. 2020;60(4):10–7]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n1112
- Valensi P, Jambart S. MARRIAGE: A Randomized Trial of Moxonidine Versus Ramipril or in Combination With Ramipril in Overweight Patients With Hypertension and Impaired Fasting Glucose or Diabetes Mellitus. Impact on Blood Pressure, Heart Rate and Metabolic Parameters. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2024;29:10742484241258381. DOI: 10.1177/10742484241258381
- Turcani M. Biphasic Dose-dependent Modulation of Cardiac Parasympathetic Activity by Moxonidine, an Imidazoline I1-receptor Agonist. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2008;52(6):S24–35. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181907146
- Kaya D, Barutcu I, Esen AM, Celik A, Onrat E. Acute Effects of Moxonidine on Cardiac Autonomic Modulation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2010;33(8):929–33. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2010.02727.x
- Results of the ALMAZ study: for the first time, moxonidine has been shown to increase insulin sensitivity in patients with hypertension and obesity. *Obesity and metabolism*. 2006;3(1):50–1. [Russian: Результаты исследования ALMAZ: впервые показано, что моксонидин повышает чувствительность к инсулину у больных артериальной гипертензией с ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2006;3(1):50–1]
- Sanjuliani AF, De Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;60(5):621–9. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2006.00951.x
- Park H-K, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24–34. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.08.004
- Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *International Journal of Hypertension*. 2013;2013:541689. DOI: 10.1155/2013/541689
- Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Bazaeva E.V., Sharashkina N.V., Strazhesko I.D., Kotovskaya Yu.V. et al. New possibilities of using moxonidine for blood pressure control in female patients with osteopenia. *Kardiologiya*. 2018;58(S7):36–45. [Russian: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Базаева Е.В., Шарашкина Н.В., Стражеско И.Д., Котовская Ю.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациенток с остеопенией. *Кардиология*. 2018;58(S7):36–45]. DOI: 10.18087/cardio.2508
- Bagdasaryan A.S., Sirunyan A.A., Puhnyak D.V., Kamalyan Zh.A., Geraschenko E.V., Staritsky A.S. Analysis of providing effective medical aid in patients with uncomplicated unhospitalized hypertensive crises in Krasnodar. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;24(3):7–10. [Russian: Бардасарьян А.С., Сирунянц А.А., Пухняк Д.В., Камалаян Ж.А., Геращенко Е.В., Старицкий А.Г. Анализ эффективности оказания скорой медицинской помощи при неосложненных гипертонических кризах на догоспитальном этапе в городе Краснодаре. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(3):7–10]. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-7-10