

Место бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич

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

Bisoprolol in cardiovascular disease treatment

S.N. Tolpygina, S.Yu. Martsevich

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

Представлены литературные данные о роли β -адреноблокаторов (β -АБ), в частности бисопролола, в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония (АГ), нарушения ритма сердца. Дано краткое описание основных исследований, доказавших способность β -АБ улучшать прогноз жизни больных ССЗ. Статья содержит описание предварительных результатов собственного, сравнительного исследования клинической эквивалентности оригинального и дженерического бисопролола при лечении АГ с данными фармако-экономического анализа, выявившего большую эффективность оригинального препарата бисопролола при одинаковой их переносимости.

Ключевые слова: бисопролол, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, оригинальный препарат и дженерик.

Literature data are presented on the role of beta-adrenoblockers (BAB) and bisoprolol, in particular, in the treatment of cardiovascular disease (CVD), including coronary heart disease (CHD), chronic heart failure, arterial hypertension (AH) and cardiac arrhythmias. The main clinical trials, proving beneficial survival effects of BAB in CVD patients, are briefly described. The authors present the results of their original comparative pharmacoeconomic study on clinical equivalence of original and generic bisoprolol in AH treatment. Original medication was more effective than generic one, with similar tolerability of both bisoprolol forms.

Key words: Bisoprolol, coronary heart disease, chronic heart failure, arterial hypertension, original and generic medications.

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) — группа препаратов, основным свойством которых является способность блокировать β -адренергические рецепторы. Их используют в клинике с середины 60-х годов XX века для лечения самых разнообразных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти препараты оказывают не только симптоматическое действие, но способны улучшать прогноз жизни больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО); это их свойство дало повод присудить создателям этих препаратов Нобелевскую премию в 1988г с формулировкой, что создание β -АБ является “величайшим прорывом в лечении

сердечных заболеваний со времени открытия дигиталиса 200 лет назад” [1].

Хотя все β -АБ блокируют β -адренорецепторы, они различаются между собой по степени избирательности действия на разные подвиды этих рецепторов, по наличию дополнительных свойств, а также по продолжительности действия. Наибольшей степенью селективности из доступных β -АБ обладают бисопролол и небиволол. Селективность расширяет возможности назначения β -АБ при наличии сопутствующих заболеваний и снижает риск появления ряда побочных эффектов. Селективные β -АБ реже вызывают бронхоспастические явления, поскольку

ку β_2 -адренорецепторы расположены в основном в легких и меньше увеличивают периферическое сосудистое сопротивление, поэтому их можно шире использовать у больных с нарушениями периферического кровообращения, например, у больных с перемежающейся хромотой. Следует помнить, однако, что селективность β -АБ всегда уменьшается с увеличением дозы препарата.

Бисопролол удачно сочетает в себе достоинства жирорастворимых β -АБ: высокую эффективность, длинный период полувыведения и небольшое число побочных эффектов. Бисопролол имеет два пути выведения, что позволяет назначать его при нарушениях функции как печени, так и почек. Высокая кардиоселективность бисопролола, более чем втрое превосходящая таковую у метопролола сукцината, обеспечивает безопасность применения препарата даже у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Лечение ишемической болезни сердца (ИБС)

β -АБ первоначально стали использовать в клинике как антиангинальные препараты. Их применение у больных ИБС существенно уменьшало ишемию миокарда при физической нагрузке, что проявлялось снижением числа приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина, увеличением толерантности к физической нагрузке.

Со временем стало ясно, что благоприятное действие β -АБ у больных ИБС далеко не исчерпывается их антиангинальными свойствами. В многочисленных исследованиях показано, что длительное лечение этими препаратами больных ИБС с высоким риском ССО, в первую очередь больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), позволяет существенно улучшить прогноз жизни: уменьшить вероятность внезапной смерти (ВС) и повторного ИМ [2,3]. Антиангинальный эффект β -АБ был продемонстрирован в ряде крупных, контролируемых исследований. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) было показано, что назначение бисопролола более эффективно для устранения эпизодов ишемии миокарда, чем назначение нифедипина пролонгированного действия [4].

В настоящее время не вызывает сомнений, что в основе благоприятного действия β -АБ лежит в первую очередь их способность блокировать β -адренорецепторы сердца. Клинически это действие проявляется уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС). Поэтому, согласно современным, международным и национальным рекомендациям по лечению ИБС на фоне терапии β -АБ, ЧСС, в состоянии покоя, должна составлять 55–60 уд/мин [5].

Существует опыт использования бисопролола у больных ИБС с сопутствующим хроническим бронхитом, назначая в дозе 5 мг/сут. В целом назначе-

ние бисопролола не ухудшало течения заболевания легких у таких больных, хотя в отдельных случаях наблюдалось ухудшение функциональных показателей дыхания [6]. По данным другого исследования, бисопролол существенно реже, чем атенолол ухудшал функцию легких у больных ИБС с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом [7].

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Позднее β -АБ стали рекомендовать для лечения больных с ХСН, когда было установлено, что добавление β -АБ к стандартной терапии диуретиками и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) позитивно влияет на клиническое состояние, сохраняет сократительную способность миокарда и приводит к существенному улучшению прогноза жизни больных. В настоящее время факт необходимости назначения β -АБ при ХСН неоспорим: > 20 лет наблюдений ~ 20 тыс. пациентов в более 30 многоцентровых, рандомизированных исследованиях подтвердили эффективность препаратов этой группы в снижении смертности у больных ХСН любой этиологии. Однако высокая эффективность при лечении ХСН не является классовым «достоянием» β -АБ и доказана в крупных, рандомизированных исследованиях лишь для нескольких представителей класса, среди которых в первую очередь надо назвать три: бисопролол, метопролола сукцинат с замедленным высвобождением и карведилол. В исследованиях меньшего масштаба доказана возможность использования при ХСН еще двух β -АБ: небиволола у пожилых больных и буциндолола; последний в России до сих пор не зарегистрирован.

Первым исследованием, в котором изучали влияние β -АБ непосредственно на общую смертность (ОС) при сердечной недостаточности (СН), стало исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study). В него был включен 641 больной с СН III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) различной этиологии. К стандартной терапии (диуретик, ИАПФ) добавляли либо селективный β -АБ бисопролол, дозу которого титровали с 1,25 мг/сут. до 5 мг/сут., либо плацебо. Срок наблюдения — 2 года. ОС среди больных, лечившихся бисопрололом, оказалась лишь незначительно меньше, чем среди больных, получавших плацебо — 16,6 % и 20,9 % соответственно; однако анализ в подгруппах показал, что бисопролол достоверно снижал смертность у больных, перенесших ИМ — 12 % vs 22,5 % на фоне плацебо, а также у больных с застойной кардиомиопатией (КМП) — 9,4 % vs 20 % на фоне плацебо [8]. Весьма впечатляющие результаты с точки зрения способности бисопролола влиять на прогноз жизни больных с СН III-IV ФК были получены в крупном, рандомизированном исследовании

довании CIBIS II, когда назначение бисопролола способствовало снижению ОС и частоты ВС [9]. Бисопролол способствовал существенному уменьшению смертности больных; она составила 11,8 % в группе, получавшей бисопролол и 17,3 % в группе плацебо, причем различие в смертности между основной и контрольной группами было настолько значительным, что исследование было остановлено досрочно. Больные, принимавшие бисопролол, реже требовали госпитализации вследствие ухудшения их состояния. Эффект бисопролола не зависел от тяжести СН и ее этиологии.

В исследовании BISEX (Bisoprolol Experience) была продемонстрирована возможность лечения бисопрололом ХСН II-III ФК в амбулаторных условиях врачами первичного звена. Бисопролол добавляли к терапии ИАПФ и диуретиками, начальная доза составляла 1,25 мг/сут., затем ее постепенно увеличивали, стараясь достичь целевой дозы 10 мг/сут. Оказалось, что у 61 % больных было реально использовать бисопролол, по крайней мере, в дозе 7,5 мг/сут. Добавление бисопролола к терапии способствовало существенному улучшению клинического состояния больных, ФК СН снизился в среднем с 2,4 до 1,8 через 24 недели после начала терапии бисопрололом [10].

Влияние β -АБ на смертность больных с ХСН оказалось столь выраженным, что теперь эти препараты рассматривают как обязательные для лечения таких больных, естественно при отсутствии противопоказаний. Ранее β -АБ добавляли к стандартной терапии таких больных (в первую очередь ИАПФ, диуретики) после стабилизации их состояния. Однако после того как стали доступны результаты исследования CIBIS-III, стало понятно, что лечение СН можно начинать с β -АБ бисопролола и лишь затем присоединять ИАПФ [11]. Однако это еще не нашло отражения в клинических рекомендациях по лечению ХСН.

Рассматривая вопрос о фармакоэкономике β -АБ при ХСН на основании результатов исследований CIBIS II и CIBIS III было подтверждено, что по показателю затрат на спасение одной жизни больного с ХСН β -АБ превосходят ИАПФ, т. е. позволяют спасти больше жизней. При этом наиболее экономичным из всех β -АБ, применяемых для лечения ХСН, является бисопролол. По данным сотрудников НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова истинная стоимость лечения бисопрололом одного пациента с ХСН в месяц, с учетом сэкономленных затрат на предотвращенные госпитализации равна 3 руб. 16 коп [12].

Лечение нарушений ритма сердца

β -АБ обладают отчетливыми антиаритмическими свойствами и составляют поэтому отдельную группу антиаритмических препаратов. Они эффективны при лечении как наджелудочковых,

так и желудочковых нарушений ритма, при этом лишены целого ряда неблагоприятных эффектов, характерных для многих других антиаритмических препаратов. β -АБ с успехом используются для контроля за ЧСС у больных с постоянной формой мерцательной аритмии, их эффективность при этом не уступает эффективности сердечных гликозидов [13]. β -АБ используют для предупреждения пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП). Ранее считалось, что их эффективность в этом плане уступает классическим антиаритмическим препаратам (1-го и 3-го классов). Однако недавно выполненное исследование выявило одинаковое действие бисопролола (5 мг/сут.) и соталола (β -АБ, относящийся к 3-му классу антиаритмических препаратов, 160 мг/сут.) в способности сохранять синусовый ритм у больных с пароксизмами ФП, при этом бисопролол существенно реже давал побочные эффекты, чем соталол [14].

Лечение артериальной гипертензии (АГ)

В настоящее время убедительно доказано, что эффективное лечение АГ с целью нормализации артериального давления (АД), способствует улучшению прогноза жизни больных. Все современные рекомендации по лечению АГ определяют основную цель терапии этого заболевания как снижение смертности. Очевидно также, что достижение этой цели возможно лишь в том случае, если назначенное лечение обеспечивает снижение АД до целевых значений: для большинства больных < 140/90 мм рт. ст., а для некоторых категорий больных, в частности для больных с сопутствующим сахарным диабетом (СД), до более низких цифр.

Опыт применения β -АБ при АГ оказался настолько удачным, а доказательная база в отношении положительного влияния на прогноз столь убедительна: исследования MRC (Medical Research Council study) [15], IPPPSH (International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension) [16], HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) [17], MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study) [18], STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [19], INVEST (International Verapamil SR/Ирандоларил study) [20] и NORDIL (Nordic Diltiazem study) [21]), что β -АБ наряду с другими основными классами антигипертензивных препаратов (АГП) до сих пор считаются препаратами первого ряда для лечения этого заболевания.

Сегодня роль β -АБ в лечении АГ представляется весьма конкретной и максимально четко отражена в Рекомендациях по лечению АГ, принятых Европейским обществом по артериальной гипертензии и Европейским обществом кардиологов 2007. Выбор препарата при АГ, согласно этому документу, советуют делать исходя из дополнительных показаний (особенностей течения болезни или сопутс-

твующих заболеваний) к назначению тех или иных препаратов [22]. В новых Европейских рекомендациях β -АБ были несколько “ограничены” в правах, хотя многие считали, что ограничение будет намного более существенным. β -АБ сохранили все прежние позиции, кроме одной, правда, весьма существенной, и даже приобрели одну новую. β -АБ, по-прежнему, рекомендуют рассматривать как препараты первой линии у больных стенокардией напряжения, перенесших ИМ, с признаками СН, тахикардиями, глаукомой — новым показанием, которое отсутствует для других групп АГП, а также у беременных женщин.

Не следует рекомендовать β -АБ в качестве препаратов первой линии у больных с риском развития СД, т. е. у больных АГ и “множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его главные компоненты: абдоминальное ожирение, высокий нормальный или нарушенный уровень глюкозы, нарушенную толерантность к глюкозе...”. Тем более не приветствуется сочетание β -АБ с тиазидными диуретиками у этой категории больных.

Неясным остается вопрос, каким именно β -АБ следует отдавать предпочтение при лечении АГ, однако на него могут дать ответ только результаты контролируемых исследований. Как ни странно, современные селективные β -АБ (биспролол, небиволол, бетаксолол) не использовались в крупных, контролируемых, рандомизированных исследованиях у больных АГ. В небольших и кратковременных исследованиях у больных АГ высокоселективные β -АБ зарекомендовали себя с наилучшей стороны.

В исследовании по сравнению эффективности биспролола (10 мг/сут.) и ИАПФ эналаприла (20 мг/сут.), выполненном с участием 57 больных мягкой и умеренной АГ, было показано, что биспролол обладает несколько более выраженной антигипертензивной активностью. АД в положении лежа при приеме биспролола снизилось со $163 \pm 2/102 \pm 1$ до $144 \pm 3/86 \pm 1$ мм рт.ст., а при приеме эналаприла — со $163 \pm 2/102 \pm 1$ до $148 \pm 3/90 \pm 1$ мм рт.ст. Частота побочных эффектов была больше при назначении эналаприла. Оба препарата положительно влияли на показатели качества жизни, причем различий между ними в этом влиянии отсутствовали [23].

Не менее важно удобство применения β -АБ. Препараты, обладающие длительным периодом полувыведения, которые можно назначать 1 раз в сутки, обладают существенными преимуществами перед теми, которые приходится принимать несколько раз в сутки, т. к. это существенно улучшает приверженность больного назначенной терапии. Современные селективные β -АБ (в частности биспролол) обладают длительным периодом полувыведения, что позволяет поддерживать их клинический эффект в течение 24 часов при назначении

1 раз в сутки.

Проблема дженерической замены

Имеющееся в настоящее время изобилие лекарственных препаратов ставит практического врача перед сложной проблемой выбора. Эта проблема возникает при лечении всех ССЗ, но наиболее актуальна она при лечении АГ, поскольку АГП представлены несколькими лекарственными формами и еще большим количеством коммерческих названий. Для некоторых препаратов за счет большого количества дженериков, их может быть несколько десятков.

При выборе конкретного лекарственного препарата врачи сталкиваются с проблемой взаимозаменяемости, в первую очередь при решении вопроса о возможности замены оригинального препарата дженериком. Известно, что дженериком называется копия оригинального препарата, содержащая то же действующее вещество, что и оригинальный препарат. Главным и единственным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а возможным недостатком — неполное соответствие по клиническим свойствам.

По установившейся практике эквивалентность дженерика оригинальному препарату оценивают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности), доказательство которой считается достаточным для разрешения препарата к клиническому применению. Однако немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату даже в тех случаях, когда их биоэквивалентность доказана. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [24–26], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [27,28].

Оригинальный препарат биспролола — Конкор® (НИКОМЕД, Мерк KGaA, Германия), давно используется в России, и хорошо зарекомендовал себя. Он удовлетворяет всем упомянутым выше требованиям к АГП: надежно снижает АД при приеме 1 раз в сутки и хорошо переносится больными. В последнее время биспролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-дженериков. Однако данные о сопоставимости клинического эффекта дженериков и оригинального препарата отсутствовали. Отдельные клинические наблюдения свидетельствовали о некоторых различиях в эффективности оригинального и генерического биспролола — Бисогаммы®, что послужило поводом для проведения открытого, перекрестного, рандомизированного, сравнительного исследования по изучению клинической эквивалентности оригинального биспролола (Конкор®)

Таблица 1

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

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

Примечание: ЧСС Кл. — ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ — ЧСС по данным электрокардиограммы, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, тенд. — $0,1 < p < 0,05$, Δ — изменения показателя.

и генерического препарата Бисогамма® (компания WORWAG PHARMA GmbH&Co, Германия) у больных АГ I-II степеней (ст.) по классификации ВОЗ/МОАГ 1999, 2003 [29].

В исследование были включены пациенты со 140<систолическим АД (САД)<180 мм рт.ст. и/или 90<диастолическим АД (ДАД)<110 мм рт.ст., не имеющие злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардии, недавно перенесенного острого ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения, СН, гемодинамически значимых пороков сердца, нарушений проводимости, бронхиальной астмы, тяжелых сопутствующих заболеваний.

В исследовании участвовали 32 больных (15 мужчин и 17 женщин), 21 (66 %) АГ I ст. и 11 (34 %) — II ст., в возрасте 39–81 года (средний возраст — 60). Длительность заболевания АГ колебалась от 6 месяцев до 43 лет (в среднем — 17,9 лет).

После 2-недельного периода отмены антигипертензивной терапии (“период отмывания”) пациенту назначали 5 мг/сут. Бисогаммы® или 5 мг/сут Конкора® однократно утром. Последовательность назначения курсов препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. При недостаточном антигипертензивном эффекте доза препарата увеличивалась до 10 мг/сут. или при выраженной брадикардии (ЧСС<55 уд/мин.), или возникновении нарушений проводимости (атриовентрикулярная блокада 1–2 ст.) добавляли 12,5–

25 мг/сут. гидрохлортиазида (Гхт). После окончания 1-го этапа пациенту отменяли на 2 недели (нед.) исследуемые препараты, после чего начинался 2-й этап исследования.

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по изменению АД относительно исходного уровня. Терапию считали эффективной, при достижении АД<140/90 мм рт.ст.

Для оценки данных использовали системы статистического анализа и информации — Statistica 6. Применяли как стандартные методы описательной статистики, так и известные критерии значимости: t-критерий Стьюдента, Фишера, Манн-Уитни и т. д., методом параметрической статистики. Данные представлены в виде M±Std, где M — среднее значение, Std — стандартное отклонение среднего.

Исходно обе группы пациентов, случайным образом попавших на определенную последовательность курсов терапии оригинальным бисопрололом и его дженериком, значимо не различались по уровню АД и ЧСС. Полностью оба курса лечения завершили 32 больных, ни один из участников не выбыл из исследования.

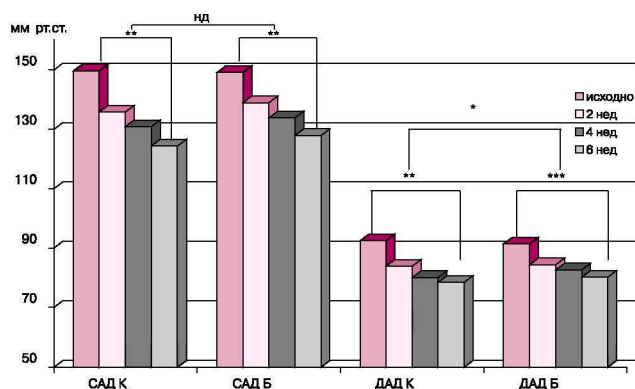
Две нед. терапии обоими препаратами бисопролола привели к достоверному снижению показателей САД, ДАД, ЧСС (таблица 1). Длительность интервала PQ достоверно не изменялась. Наблюдалась тенденция к более выраженному снижению ДАД на фоне терапии оригинальным бисопрололом

Таблица 2

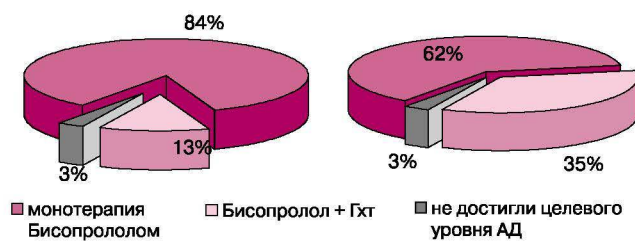
Показатели АД и ЧСС через 2 и 4 нед терапии (M±Std.)

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

Примечание: ЧСС Кл. — ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ — ЧСС по данным ЭКГ.



Примечание: К – в группе Конкора®, Б – в группе Бисогаммы®
Рис. 1 Динамика АД через 2, 4 и 6 нед. терапии.



Конкор® (n=32) Бисогамма® (n=32)
Рис. 2 Эффективность терапии бисопрололом в двух группах.

($p=0,06$ для межгрупповых различий).

Динамика АД на фоне 2, 4 и 6 нед. терапии. После 4 нед. терапии увеличенной дозой бисопролола или с добавлением Гхт отмечена тенденция к дополнительному снижению АД в обеих группах (таблица 2). Межгрупповые различия были статистически значимы для снижения ДАД ($p=0,02$). Достоверные изменения ЧСС и длительности интервала PQ отсутствовали.

После увеличения дозы бисопролола и добавления Гхт у пациентов, не достигших целевого уровня АД после 4 нед. терапии, достоверной динамики исследуемых показателей не наблюдалось. В группе оригинального препарата сниже-

ние АД составило $6,7 \pm 12,1 / 1,8 \pm 6,1$ мм рт.ст. (нд) и генерического $5,8 \pm 8,6 / 2,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. (нд). Межгрупповые различия были на грани достоверности для снижения САД ($p=0,06$) в пользу оригинального бисопролола.

В таблице 3 приведены результаты 6-недельной терапии обоими препаратами. При сравнении динамики показателей АД и ЧСС на фоне 6 нед. терапии бисопрололом выявлено достоверно более выраженное снижение ДАД в группе Конкора® ($p<0,05$), (таблица 3 и рисунок 1). Снижение ЧСС было высоко достоверным в обеих группах. Межгрупповых различий в отношении влияния на ЧСС не выявлено. Достоверного замедления проведения с предсердия на желудочки не обнаружено (таблица 3).

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

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

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

После 4 нед. лечения доза бисопролола была увеличена 3 больным, 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 дженерика – Гхт в дозе 12,5 мг добавлен 6 больным

Таблица 3

Показатели АД и ЧСС исходно и через 6 нед терапии ($M \pm Std.$)

	САД/ДАД, мм рт.ст.	ЧСС Кл/ЭКГ, уд/мин	PQ, мсек
Конкор® (n=32)			
исходно	$149,6 \pm 7,2 / 92,4 \pm 6,0$	$75,5 \pm 10,3 / 69,9 \pm 11,1$	$156,5 \pm 18,9$
6 нед.	$124,3 \pm 13,0 / 78,4 \pm 8,4$	$64,8 \pm 6,3 / 63,6 \pm 8,6$	$158,4 \pm 20,9$
Δ	$24,6 \pm 15,0^{***} / 13,6 \pm 8,7^{***}$	$13,6 \pm 8,7^{***} / 5,9 \pm 7,6^{***}$	$-0,6 \pm 15,8$
$\Delta \%$	$16,3 \pm 9,7^{***} / 13,6 \pm 8,7^{***}$		
Бисогамма® (n=32)			
исходно	$149,1 \pm 7,7 / 91,4 \pm 7,1$	$75,7 \pm 11,1 / 72,2 \pm 11,2$	$154,2 \pm 25,4$
6 нед.	$127,9 \pm 11,2 / 80,2 \pm 7,9$	$65,7 \pm 6,6 / 64,1 \pm 7,9$	$159,2 \pm 23,0$
Δ	$21,1 \pm 12,4^{***} / 11,3 \pm 6,5^{***}$	$10,9 \pm 9,6^{***} / 8,1 \pm 11,5^*$	$-5,0 \pm 19,9$
$\Delta \%$	$14,0 \pm 7,9^{***} / 11,9 \pm 7,9^{***}$		

Примечание: ЧСС Кл. – ЧСС при измерении врачом, ЧСС ЭКГ – ЧСС по данным ЭКГ.

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от дозы бисопролола к концу исследования

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

Примечание: средние дозы бисопролола и Гхт в группах: Конкора® – 6,5/2,3 мг, Бисогаммы® – 7,2/6,25 мг.

и увеличена доза Гхт до 25 мг 4 больным, соответственно. Средняя доза Конкора® к визиту 2 составила 6,1 мг/сут. и Бисогаммы® – 7,2 мг/сут.

Монотерапия оригинальным бисопрололом была эффективна в 84,4 % и генерическим в 62 % случаев – достигнут целевой уровень АД ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Целевого уровня САД и ДАД в результате 6 нед. лечения достигли 96,9 % больных в обеих группах.

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

Целевого уровня САД и ДАД ($АД < 140/90$ мм рт. ст.) в результате 6 нед. терапии достиг 31 пациент (96,9 %) в обеих группах, однако для обеспечения одинакового антигипертензивного эффекта потребовались большие дозы бисопролола и Гхт у больных, принимавших генерический бисопролол; различия по частоте назначения Гхт и его средней дозы были статистически достоверны ($p = 0,04$). Данные о частоте использования разных доз бисопролола и Гхт представлены в таблице 4.

Во время исследования у 2 пациентов (у одного на фоне приема оригинального бисопролола, у другого – его дженерика) были зарегистрированы неблагоприятные явления легкой ст. тяжести (в обоих случаях – ОРЗ), не связанные с приемом исследуемых препаратов и не потребовавшие их отмены, но с назначением сопутствующей терапии. Переносимость терапии, по мнению врачей, была “хорошей” у 96,9 % больных в обеих группах. 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 независимо от исходной ЧСС.

В проведенном исследовании наблюдали высокую антигипертензивную эффективность как монотерапии оригинальным бисопрололом (84,4 % пациентов достигли целевого уровня АД), превосходящую эффективность генерического препарата (62 %), так и его комбинации с Гхт (целевого уровня

АД достигли 96,9 % больных).

Расчеты показали, что для одинакового снижения АД на фоне терапии генерическим бисопрололом необходимо, чтобы его суточная доза была увеличена в ~ 1,2 раза по сравнению с эффективной суточной дозой Конкора®, а потребность в Гхт была в ~ 2,7 раза выше. Таким образом, сравнение двух препаратов бисопролола – оригинального и дженерика у больных АГ выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости.

Возможной причиной обнаруженных отличий двух препаратов бисопролола могли стать различия в технологии производственного процесса, составе наполнителя, особенности покрытия таблетки, которые, в принципе, могут оказать определенное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические параметры.

При анализе стоимости лечения с учетом средних доз препаратов бисопролола и Гхт в обеих группах путем расчета показателя стоимость/эффективность, 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 дженерического препарата, что ставит под сомнение основной довод в пользу широкого использования дженериков – экономическую выгоду [30].

Разумеется, полученные данные, нельзя экстраполировать на все дженерики, поскольку соотношение цена/качество лечения у них разные. В идеале для каждого дженерического препарата важно иметь результаты клинических исследований о соответствии доз, на основании чего можно рассчитать экономическую целесообразность замены оригинального препарата на его дженерик.

Таким образом, оригинальный бисопролол является препаратом, эффективным в лечении самых разнообразных ССЗ и способным улучшать прогноз жизни у больных с высоким риском ССО. Препараты-дженерики, рекомендуется использовать только тогда, когда имеются данные об их фармацевтической, фармакокинетической и клинической эквивалентности оригинальному препарату.

Литература

- Foreman J. 3 share Nobel for medicine. Boston Globe. October 18, 1988; 1.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. β Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. Br Med J 1999; 18: 1730–7.
- Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. JAMA 1982; 247: 1707–14.
- von Arnim T, TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. JACC 1995; 25: 231–8.
- ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 1999; 33: 2092–198.
- Dorow P, Thalhoffer S, Betnge H, et al. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16(Suppl. 5): S36–44.
- Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31: 143–7.
- CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994; 90: 1763–5.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9–13.
- Schuchert A, BISEX Investigators. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. Eur J Heart Failure 2005; 7: 604–11.
- Willenheimer R, Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. Br J Cardiol 2005; 12: 448–54.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. Москва “ГЭОТАР-медицина” 2006; 4–45, 194–247.
- Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. for the ACC/AHA/ESC task force. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the ACC/AHA task force on practice guidelines and the ESC committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J 2001; 1852–923.
- Plewan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. Eur Heart J 2001; 22: 1504–10.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Br Med J 1985; 291: 97–104.
- IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). J Hypertens 1985; 3: 379–92.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. J Hypertens 1987; 5: 561–72.
- Wikstrand J., Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. Hypertension 1991; 17: 570–88.
- Hansson L, Lindholm L, Dahlöf B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999; 354: 1751–6.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–16.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. Lancet 2000; 356: 359–65.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105–87.
- Breed J, Ciampicotti R, Tromp G, et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: 750–5.
- Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – этилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. РФК 2005; 3: 35–40.
- 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.
- Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артер гиперт 2000; 1: 52–4.
- Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. Pharmacotherapy 1993; 13: 359–68.
- 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.
- Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. РФК 2007; 3: 15–21.
- Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003; 3: 103–4.

Поступила 21/10-2008