

Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца

Тарловская Е. И.¹, Чудиновских Т. И.²

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России. Нижний Новгород; ²ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России. Киров, Россия

Цель. Сравнить клиническую эффективность и безопасность оригинального и генерического препаратов бисопролола у больных с сохранной фракцией выброса, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) с исходом в стабильную стенокардию.

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных после ОКС с исходом в стабильную стенокардию, не достигшие целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) 55-60 уд./мин в покое, средний возраст — 60,28±8,03 лет. Все пациенты были рандомизированы в группы А или Б. Пациенты группы А получали оригинальный бисопролол, пациенты группы Б получали генерический препарат. Длительность наблюдения 6 нед. Изучали динамику ЧСС. Для определения фактического потребления лекарственного средства был проведен расчет суммы установочных доз пульс-урежающих препаратов в каждой группе с использованием АТС/DDD-методологии.

Результаты. В количественном выражении в обеих группах было зафиксировано достоверное урежение ЧСС к концу наблюдения. Однако было выявлено, что оригинальный бисопролол урежает ЧСС более значительно в сравнении с генерическим. Сумма установоч-

ных суточных доз пульс-урежающих препаратов в группе А в среднем на 1 человека составила 33,5 мг за 6 нед. терапии, в группе Б — 44,2 мг. Для того чтобы снизить ЧСС на 10 уд./мин в группе А необходимо 28,15 мг суммы установочных пульс-урежающих препаратов на 6 нед., в группе Б — 48,0 мг.

Заключение. При сравнении двух β-адреноблокаторов — оригинального бисопролола и генерика, у пациентов после ОКС, выявлено, что оригинальный препарат значительно превосходит генерический препарат по пульс-урежающему эффекту; по безопасности препараты не различались между собой.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, оригинальный препарат, генерик, бета-блокатор, бисопролол.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 29–35
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-29-35>

Поступила 30/11-2015

Принята к публикации 02/12-2015

Treatment effectiveness and safety of the original and generic bisoprolol in patients with ischemic heart disease

Tarlovskaya E. I.¹, Chudinovskikh T. I.²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health. Nizhny Novgorod; ²Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health. Kirov, Russia

Aim. To compare the clinical efficacy and safety of original and generic bisoprolol compounds in patients with normal ejection fraction after acute coronary syndrome (ACS) with the outcome to stable angina.

Material and methods. Totally, 60 ACS with the outcome to stable angina patients included, that had not reached target heart rate 55-60 bpm at rest, with mean age — 60,28±8,03 y.o. All patients were randomized to groups A and B. Patients from A group were taking original bisoprolol, B group were taking generic. Follow-up duration was 6 weeks. The dynamics of heart rate was assessed. For the factual drug intake there was calculation performed of the setting doses summation for pulse-decreasing drugs in each group using ATC/DDD-method.

Results. In quantitative expression, in both groups there was significant reducing of HR by the end of observation. However, it was found that

original bisoprolol decreases HR deeper, comparing to generic. The sum of setting doses for pulse-reducing drugs in A group in mean for 1 person was 33,5 mg by 6 weeks of therapy, in B group — 44,2 mg. To reduce HR by 10 bpm in A group, 28,15 mg needed of the sum of setting pulse-reducing drugs for 6 weeks, and in group B — 48,0 mg.

Conclusion. Comparing two beta-blockers — original and generic bisoprolol, in ACS patients, it was shown, that original drug was significantly better than generic within pulse-reducing effect. Safety of the drugs did not differ.

Key words: acute coronary syndrome, original drug, generic drug, beta-blocker, bisoprolol.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 29–35
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-29-35>

АД — артериальное давление, ИАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛС — лекарственное средство, НЯ — нежелательное явление, ОКС — острый коронарный синдром, СМЭКГ — суточное мониторирование ЭКГ, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, β-АБ — бета-адреноблокаторы, NDD — число установленных суточных доз.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (982) 388-44-84

e-mail: tanuha_07@mail.ru;

etarlovskaya@mail.ru

[Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Чудиновских Т. И.* — очный врач-аспирант кафедры госпитальной терапии].

Введение

Главной причиной смерти в мире являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В 2012г от ССЗ умерли 17,5 млн человек, т.е. 3 из каждых 10. Из этого числа 7,4 млн человек умерли от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,7 млн людей от инсульта (по данным ВОЗ, 2013). К группе препаратов, которые имеют доказательства положительного влияния на выживаемость больных ИБС, относятся β -адреноблокаторы (β -АБ). С применением препаратов этой группы было проведено большое количество исследований у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС). Они уменьшили летальность на 19-48% и частоту развития повторного инфаркта миокарда (ИМ) на 28% [1, 2].

Высокая значимость этой группы лекарственных препаратов обуславливает большой интерес к качеству генерических форм. В целом на российском рынке представлены три вида лекарственных препаратов. Это оригинальные лекарства, т.е. препараты, эффективность и безопасность которых тщательно изучены в контролируемых, клинических исследованиях, проведенных в строгом соответствии с существующими стандартами; воспроизведенные препараты или генерики, на которые часто автоматически переносятся достоинства оригинальных препаратов и, наконец, фальсификаты. В принципе требования, предъявляемые к генерическим препаратам, хорошо известны. Этот препарат должен быть эквивалентен оригиналу по своим фармацевтическим, фармакокинетическим и фармакотерапевтическим свойствам [3]. Важной проблемой практикующего врача становится решение вопроса о замене оригинального препарата на генерический ввиду высокой стоимости оригинального препарата.

Безусловно, именно оригинальный препарат в полной мере соответствует заявленным характеристикам лекарства, а его безопасность и эффективность доказаны в рандомизированных, контролируемых исследованиях. С другой стороны, в условиях реальной клинической практики невозможно игнорировать положительные стороны использования воспроизведенных копий: меньшая стоимость генерика позволяет повысить доступность лечения, сдерживать и даже снижать цены на оригинальные препараты, стимулирует разработку и внедрение новых лекарств [4].

Особенно актуальна эта проблема при лечении больных ИБС, у которых высока вероятность возникновения ИМ и внезапной смерти, существенно страдает качество жизни и, следовательно, использование только качественных фармакологических препаратов позволяет добиваться кардиопротективного, антиангинального эффектов и улучшения прогноза жизни в отсутствии побочных явлений [5]. Все это определяет актуальность данной работы.

Цель исследования — сравнить клиническую эффективность и безопасность оригинального и генерического препаратов бисопролола у больных

ИБС с сохранной фракцией выброса после ОКС с исходом в стабильную стенокардию.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического комитета при Кировской государственной медицинской академии от 07 ноября 2012г (протокол №12-13 от 07.11.2012г). В исследование были включены 60 больных, из них 36 мужчин и 24 женщины в возрасте 35-75 лет. Средний возраст — $60,28 \pm 8,03$ лет.

Критериями включения явились: пациенты после ОКС: эпизода нестабильной стенокардии со стабилизацией в I-II функциональный класс (ФК), и пациенты после острого не Q-ИМ, с исходом в стабильную стенокардию, с сохранной фракцией выброса $>50\%$, не достигшие целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) 55-60 уд./мин в покое, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-IIА стадий, I-III ФК; возраст >18 лет, с исходной артериальной гипертензией 1 и 2 степени повышения артериального давления (АД).

ФК стенокардии устанавливался согласно классификации, предложенной Канадской ассоциацией кардиологов [5]. Стадия ХСН устанавливали на основании классификации хронической сердечной недостаточности, ФК ХСН — согласно классификации сердечной недостаточности (NYHA) [6]. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии невключения в исследование: ЧСС <60 уд./мин; Q-ИМ в анамнезе; исходно имеющаяся атрио-вентрикулярная блокада высокой степени, синдром слабости синусового узла; выраженная синоатриальная блокада; артериальная гипертензия 3 степени; стенокардия III-IV ФК; инсульт в течение 6 мес. до включения в исследование; сердечная недостаточность IБ-III ст.; IV ФК; бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит; тяжелые нарушения функции печени (аланин-трансаминаза и/или аспартат-трансаминаза >3 верхних границ нормы), печеночная энцефалопатия; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность, лактация; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в фазе обострения; прием других исследуемых препаратов на момент включения в исследование или в течение 30 сут. до включения; наличие в анамнезе непереносимости рекомендуемых препаратов; креатинин крови >220 мкмоль/л; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; гемодинамически значимые пороки сердца; наличие искусственного водителя ритма.

В течение 2 нед. в стационаре проводилась титрация дозы по уровню ЧСС, АД, переносимости и эффективности. В качестве критериев эффективности считали урежение ЧСС ≤ 60 уд./мин и количество пациентов с достигнутым целевым значением офисной ЧСС. В случае недостижения целевой ЧСС и отсутствия возможности увеличить дозу β -АБ к терапии был добавлен ивабрадин. Дозу β -АБ подбирали индивидуально, ориентируясь на ЧСС, уровень АД, переносимость и эффективность.

Измерение АД проводилось методом выслушивания тонов Короткова. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали на электрокардиографе Fukuda FX-7302 6-каналь-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа А	Группа Б	p
Возраст, лет	61,2±7,5	59,4±8,5	p>0,05
Пол, м/ж	17/13	19/11	
ГБ 1-2 ст.	4/26	4/26	
ФВ по Симпсону	62,2±4,0	60,0±7,0	p>0,05
ИМТ	28,4±5,0	26,9±3,1	p>0,05
ЧСС, уд./мин	70,0±5,6	69,5±5,2	p>0,05
САД, мм рт.ст.	128,2±10,4	129,8±12,5	p>0,05
ДАД, мм рт.ст.	79,7±6,3	81,5±5,6	p>0,05

Примечание: ФВ — фракция выброса, ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела.

ный в 12 общепринятых отведениях; суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) с использованием аппаратно-програмного комплекса с цифровой записью “кардиотехника-04”.

Пациенты случайным образом (методом конвертов) были рандомизированы в группы А или Б. Пациенты группы А получали оригинальный бисопролол (Конкор, Мерк КГаА, Германия), пациенты группы Б получали генерический препарат (Нипертен, КРКА-Рус ООО, Россия).

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm \sigma$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Для определения фактического потребления пульсурежающих препаратов использовалась АТС/DDD-методология. Каждому лекарственному средству (ЛС), имеющему АТС-код, центр ВОЗ по методологии лекарственной статистики устанавливает DDD (Defined Daily Dose). DDD-методология позволяет рассчитать лекарственную “нагрузку” на пациента, поскольку отражает не только количество назначаемых ЛС, их дозировку, но и длительность применения. Расчет показателя потребления ЛС представлен как число установленных суточных доз – NDDD (number of DDD). Для ЛС отечественного производства (белорусского, российского, украинского), которые применяются в локальном масштабе и не имеют международного DDD, а также для комбинированных препаратов, которым DDD не присвоена, при необходимости DDD можно принять равной средней суточной дозе ЛС за курс лечения у исследуемых больных. NDDD ЛС рассчитывается как отношение количества ЛС (Q-quantity) к DDD. Количество ЛС (Q) — это величина, учитывающая дозу препарата, число таблеток (ампул), число пациентов, принимающих определенный препарат и длительность потребления в сут. Использование для расчета интенсивности потребления установленных единиц ЛС (DDD) позволяет получить суммарный показатель “лекарственной нагрузки” в каждом конкретном классе ЛС [7].

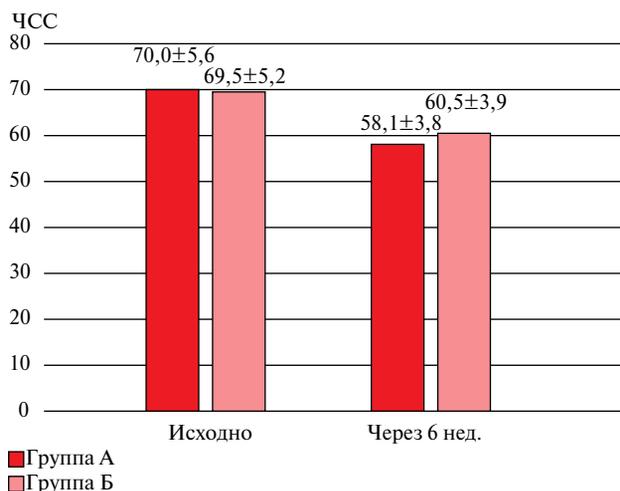


Рис. 1 Динамика ЧСС, в зависимости от варианта терапии.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Группы не различались между собой. Из 60 пациентов до включения в исследование β -АБ принимали 59 (98,3%) пациентов. У пациента, не принимавшего этот препарат, побочных эффектов не зарегистрировано и противопоказаний к назначению β -АБ не выявлено.

Через 2 нед. все 100% пациентов достигли целевую ЧСС (рисунок 1). Однако в группе А монотерапию β -АБ продолжали получать 26 (86,7%) больных, а в группе Б — 23 (76,7%) ($p > 0,05$). При этом средняя доза бисопролола в группе А составила $6,63 \pm 3,0$ мг, в группе Б — $7,72 \pm 2,81$ мг ($p > 0,05$). В группе А 4 (13,3%) пациентам была назначена комбинация β -АБ + ивабрадин, а в группе Б — 7 (23,3%) пациентам.

В количественном выражении в обеих группах было зафиксировано достоверное урежение ЧСС к концу наблюдения (таблица 2). Однако при оценке степени снижения ЧСС ($\Delta\%$ ЧСС) было отмечено, что оригинальный бисопролол урежает ЧСС более выражено по сравнению с генерическим.

Таблица 2

Динамика ЧСС на фоне терапии оригинальным (группа А) и генерическим бисопрололом (группа Б)

Показатель	Группа А		Группа Б	
	Исходно (n=30)	Через 6 нед. (n=30)	Исходно (n=30)	Через 6 нед. (n=30)
ЧСС, уд./мин	70,0±5,6	58,1±3,8*	69,5±5,2	60,5±3,9*
ΔЧСС, уд./мин		11,87±6,20		8,93±6,02
Δ% ЧСС, уд./мин		16,55±7,55		12,5±7,5 [†]

Примечание: * — различия с исходным показателем (p<0,05), [†] — различия с группой А (p<0,05).

Таблица 3

ЧСС пациентов, получающих различные дозы бисопролола

Доза (мг)	Группа А		Группа Б		p
	n	ЧСС	n	ЧСС	
2,5	5	56,8±2,59	2	61 ± 1,41	>0,05
5	9	59,66 ±5,7	7	59,29 ±3,64	>0,05
7,5	2	55,5 ± 2,12	1	62	>0,05
10	10	57,4 ± 2,76	13	61,15± 4,48	<0,05

Таблица 4

Динамика ЧСС по данным СМЭКГ в процессе лечения оригинальным и генерическим бисопрололом

Показатель	Группа А		Группа Б	
	Исходно	Через 6 нед.	Исходно	Через 6 нед.
Макс. ЧСС	109,23±14,05	97,23±10,18*	107,87±11,50	95,80±11,13*
Ср. ЧСС	69,83±5,93	58,7±3,17*	70,23±5,18	63,10±6,23*
Ср. дневная ЧСС	73,07±6,42	62,17±5,11*	74,33±6,21	65,93±6,45*
Δ% макс ЧСС		9,98±11,90		10,37 ±13,07
Δ% ср.ЧСС		15,53±6,59		9,90±9,30 [^]
Δ% Ср. дневная ЧСС		14,41±9,50		10,81±10,74

Примечание: * — различия с исходным значением (p<0,05), [^] — различия с аналогичными значениям в группе А (p<0,05).

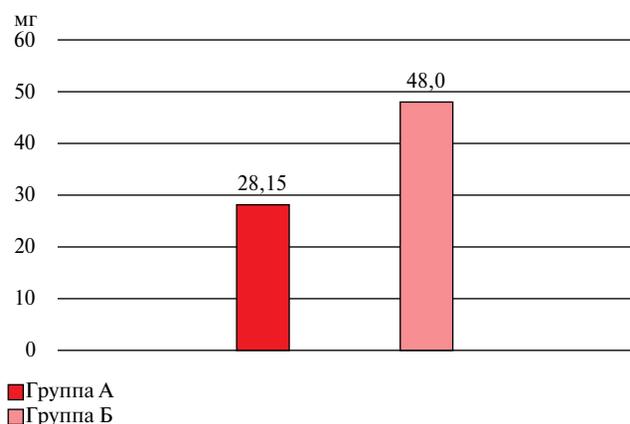


Рис. 2 NDDD пульс-урежающих препаратов на 6 нед., необходимая для снижения ЧСС на 10 уд./мин.

Через 6 недель терапии в группе А ЧСС 60 и менее уд./мин сохранили 26 человек (86,7%), в группе Б значимо меньше пациентов — 17 человек (56,7%) (p<0,05).

Для определения фактического потребления ЛС был проведен расчет NDDD пульс-урежающих препаратов в каждой группе. NDDD пульс-урежаю-

щих препаратов в группе А в среднем на 1 пациента составила 33,5 мг за 6 нед. терапии, в группе Б — 44,2 мг. Для того чтобы снизить ЧСС на 10 уд./мин, в группе А необходимо 28,15 мг суммы установочных пульс-урежающих ЛС на 6 нед., в группе Б — 48,0 мг (рисунок 2).

Чтобы оценить эффективность оригинального и генерического бисопролола, был проведен расчет средней дозы пульс-урежающих ЛС, которая необходима, чтобы снизить ЧСС на 10 уд./мин.

Также была рассчитана средняя ЧСС через 6 нед. у пациентов, получающих различные дозы оригинального и генерического препарата (таблица 3). При приеме одинаковой дозы бисопролола (10 мг) ЧСС у пациентов группы А была меньше, чем у пациентов группы Б, что свидетельствует о большем пульс-урежающем эффекте оригинального препарата.

Пульс-урежающий эффект подобранных доз препаратов оценивался также по данным СМЭКГ: максимальная ЧСС за 1 сут., среднесуточная ЧСС, средняя дневная ЧСС, смещение сегмента ST. Динамика ЧСС представлена в таблице 4.

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Думай симпатически!



- Первый* бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращённая информация по назначению.

Торговое название. Конкор®, Конкор® Кор. **МНН или группировочное название:** бисопролол. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания.** Конкор®: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность. Конкор® Кор: хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к бисопрололу или вспомогательным веществам, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриоventрикулярная блокада (AV) II и III степени без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия, артериальная гипотензия, тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитом (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром. Таблетки не следует разжевывать или растирать. Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. При артериальной гипертензии и стабильной стенокардии начальная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 10 мг. Предварительным условием для лечения ХСН является стабильная хроническая сердечная недостаточность без признаков обострения. При ХСН начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. **Побочное действие.** Головокружение, головная боль, астения, повышенная утомляемость, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью.** Проведение десенсибилизирующей терапии, стенокардия Принцметала, гипертиреоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, выраженная почечная недостаточность, выраженные нарушения функции печени, псориаз, рестриктивная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца или порок клапана сердца с выраженными гемодинамическими нарушениями, ХСН с инфарктом миокарда в течение последних 3 месяцев, строгая диета. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

*По времени проведения исследования.

1. CIBIS III Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III (CIBIS-III): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2; 353 (9146): 9-13.

2. Janka H.U. et al. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 (Suppl. 11): 96-99.

3. Van de Ven L.L., van Leeuwen J.T., Smit A.J. *VASA*. 1994; 23 (4): 357-362.

4. Инструкция по медицинскому применению препарата.

дата выхода рекламы: ноябрь 2015.

Per: уд. МЗ РФ П № 012963/01, П № 013955/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

ООО «Такэда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1, Тел.: +7 (495) 933 55 11; факс: +7 (495) 502 16 25

www.takeda.com.ru



В абсолютных значениях достоверное урежение максимальной ЧСС за 1 сут., среднесуточной ЧСС, средней дневной ЧСС было зарегистрировано в обеих группах. В группе А оригинального препарата среднесуточная ЧСС снизилась более значимо, чем в группе генерического.

В группе Б к 6 нед. исследования по данным СМЭКГ у 2 пациентов было зарегистрировано смещение сегмента ST на >-1 мм, которое сопровождалось болевым синдромом в области грудины, и было купировано нитроглицерином в течение 5 мин. В группе А смещения сегмента ST отсутствовали.

За время наблюдения не зарегистрировано ни одного нежелательного явления (НЯ), потребовавшего отмены препарата. По частоте и тяжести НЯ, которые не потребовали отмены терапии препараты не отличались. В группе А наблюдалось 2 случая тошноты и 1 случай запора, в группе В — 2 случая тошноты и 1 случай диареи.

Анализ результатов показал, что сумма установленных суточных доз пульс-урежающих препаратов в группе А для достижения целевой ЧСС значимо меньше в сравнении с группой Б. Оригинальный бисопролол превосходит генерический препарат по пульс-урежающему эффекту, что может быть обусловлено строением молекулы основного вещества, степенью ее очистки и составом наполнителей. По безопасности терапии существенных различий между группами не выявлено. Все НЯ, которые были зарегистрированы в обеих группах, были несущественными, носили временный характер.

Результаты исследования позволили сделать вывод об отсутствии терапевтической эквивалентности оригинального бисопролола Конкора и его генерика Нипертена по пульс-урежающему эффекту.

Обсуждение

Необходимость применения β -АБ у пациентов с ИБС подтверждено многими исследованиями. β -АБ являются антиангинальными препаратами первой линии [5].

Доказательная база бисопролола основана на данных, полученных в результате крупных исследований, подтверждает разнонаправленное действие препарата [8, 9]. Согласно результатам исследования АТР-survey (Angina Treatment Pattern) при выборе антиангинальных препаратов с гемодинамическим механизмом действия в режиме монотерапии предпочтение в России отдается нитратам (11,9%), затем — β -АБ (7,8%) и антагонистам кальция (2,7%) [10, 11]. Однако при комбинированном лечении β -АБ (обычно в сочетании с нитратами) назначаются значительно чаще — в 75% случаях. В рандомизированном исследовании CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study

III) убедительно показана равноценность использования при ХСН в начале лечения как β -АБ бисопролола (Конкор), так и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — эналаприла. Однако в группе, получавшей первичную монотерапию бисопрололом, была зафиксирована более низкая (на 30%) смертность в течение 18 мес. периода наблюдения, чем в группе, получавшей первичную монотерапию ИАПФ ($p=0,44$) [12]. Также было продемонстрировано благоприятное влияние бисопролола на, так называемый, “спящий” (hibernating) миокард у больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии, даже без одновременного использования в лечении ИАПФ [13].

В последнее время на фармацевтическом рынке увеличилось количество генерических препаратов бисопролола. Из-за низкой стоимости генерики большинству пациентов доступнее оригинального препарата бисопролола. Но не всегда генерические препараты обладают такой же эффективностью, как оригинальные.

При сравнении оригинального бисопролола с генерическим по терапевтической эквивалентности было показано, что генерик статистически значимо снижает АД, однако в меньшей степени, чем оригинальный бисопролол. В этом исследовании лечение более дорогим оригинальным препаратом было дешевле, чем лечение генерическим из-за более слабой терапевтической активности последнего [14]. Аналогичные данные были получены в исследовании [15]. Было показано, что только Конкор позволил достичь целевого уровня ЧСС у 100% пациентов. Более того, отмечено, что оригинальный препарат значительно в меньшей степени влиял на функцию внешнего дыхания пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, чем генерический препарат. Полученные данные, в общем, соответствуют данным похожего сравнительного исследования, где снижение ЧСС под влиянием оригинального бисопролола также было больше, чем под влиянием генерика [16].

Таким образом, представленное исследование по сравнению клинических эффектов бисопролола производства компании “Мерк” (Германия) — Конкора и генерика Нипертена показало, что оригинальный бисопролол превосходит генерический препарат по пульс-урежающему эффекту.

Заключение

Данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о том, что с точки зрения эффективности оригинальный бисопролол является предпочтительнее генерического. С точки зрения безопасности, препараты не различаются между собой, и являются безопасными для достижения целевой ЧСС.

Литература

1. Everly MJ, Heaton PC, Cluxton RJ. Beta-blocker under use in secondary prevention of myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (2): 286-93.
2. Tarlovskaya EI. Beta-adrenoblockers and heart-rate-lowering therapy: practitioner's view. *Russian Heart Journal* 2014; 6: 383-8. Russian (Тарловская Е.И. Бета-адреноблокаторы и пульс-урежающая терапия: взгляд практического врача. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2014; 6: 383-8).
3. National guidelines on rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases (First edition). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8(6), Suppl. 4. Russian (Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (первое издание). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(6), Приложение 4).
4. Yakusevich VV. Assessment of quality of generics in cardiology: reality and possibilities. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2005; 1: 13-8. Russian (Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005; 1: 13-8).
5. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease 2013. *Russ J. Cardiol* 2014; 77:79. Russian (Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. *Российский кардиологический журнал* 2014; 7: 7-79).
6. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (forth revision). *Russian Heart Failure Journal* 2013; 14(7): 379-472. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) *Журнал Сердечная Недостаточность* 2013; 14(7): 379-472).
7. Kozhanova, IN, Romanova IS, Napaljuk AV, et al. Basics of pharmacoepidemiologic and pharmaco-economic analysis of drug use in chronic diseases: ucheb.-metod. posobie. — Minsk: БелМАПО, 2006. 38 p. Russian (Кожанова, И.Н., Романова И.С., Хапалюк А.В. и др. Основы фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учеб.-метод. пособие. — Минск: БелМАПО, 2006. 38 с).
8. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. *TTBBS Investigation Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. Eur Heart J* 1999; 20(1): 38-50.
9. Ferguson JD, Ormerod O, Lenox-Smith AJ. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000; 54(6): 360-3.
10. Oganov RG, Lepakhin VK, Fitiliev SB, et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP — angina treatment pattern. *Kardiologija* 2003; 43(5): 9-15. Russian (Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование — ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 43(5): 9-15).
11. Oganov RG, Pozdnyakov YM, Karpov YA. New approaches to the treatment of patients with stable coronary artery disease. *Kardiologija* 2004; 44(10): 95-101. Russian (Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Карпов Ю.А. Новые подходы к лечению больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2004; 44(10): 95-101).
12. Willenheimer R, Lechat P, van Veldhuisen DJ, et al. Effect on survival and hospitalization of initiation of treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril compared to the opposite sequence: results of the randomized CIBIS-III trial. *Abstract ESC, Stockholm, 2005.*
13. Ivanenko VV, Riazantseva NV, Tarasov DL. Effect of beta-Blocker Bisoprolol on Function of Hibernating Myocardium in Patients With Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology. *Kardiologija* 2004; 44(7): 57-61. Russian (Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л. и др. Эффект бета-блокатора бисопролола на функцию спящего миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология* 2004; 44(7): 57-61).
14. Tolpygina SN, Shilova EV, Martsevich SY. Comparative evaluation of efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in patients with arterial hypertension 1-2 grade. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007; 3: 15-21. Russian (Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1-2 степени. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 3: 15-21).
15. Grigorieva NYu, Sharabrin EG, Kuznetsov AN. Comparison of clinical efficacy of original bisoprolol and its generic drug in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6(4): 498-501. Russian (Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010; 6(4): 498-501).
16. Martsevich SYu, Tolpygina SN, Voronina VP, et al. A comparative study of the efficacy and tolerability of original and generic bisoprolol in monotherapy or in combination with S-amlodipine and indapamide in patients with arterial hypertension 1-2 degrees. Results of the clinical randomized crossover study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011; 7(2): 167-73. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Воронина В.П. и др. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального и дженерического препаратов бисопролола в виде монотерапии или комбинации с S-амлодипином или индапамидом у больных с артериальной гипертензией 1-2-й степени. Результаты клинического рандомизированного, перекрестного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2011; 7(2): 167-73).

Об использовании сокращений в научных статьях, подаваемых в редакцию журнала “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”:

1. При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раз.
2. Первое упоминание сокращения всегда сопровождается полным написанием сокращаемого понятия, а сокращение указывается в скобках. Например: артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС).
3. Для обозначения сокращения чаще используются заглавные буквы.
4. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку.
5. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раз).