

Первый российский дженерик бисопролола с полной терапевтической эквивалентностью: данные, основанные на клинических исследованиях

Профессор М.Н. Мамедов

ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в Российской Федерации. β -адреноблокаторы (β -АБ) – одна из основных групп сердечно-сосудистых препаратов, обладающих антигипертензивным и антиишемическим действием и имеющих широкую доказательную базу. В настоящее время предпочтение в использовании отдается селективным β_1 -АБ с пролонгированным действием, что обусловлено не только простотой режима их применения, но и высоким профилем безопасности. При длительном применении доступность сердечно-сосудистых препаратов имеет важное значение, в связи с чем появление новых дженериков рассматривается положительно.

В статье приведен обзор данных о дженериках β -блокаторов, представленных на российском рынке, с анализом клинических исследований по изучению эффективности различных дженериков бисопролола. Представлен обзор литературы, посвященный особенностям применения при ССЗ первого российского дженерика бисопролола – препарата Арител, выпускаемого в соответствии с требованиями GMP. Приведены данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования о полной терапевтической эквивалентности (наряду с биологической эквивалентностью) препарата Арител оригинальному препарату бисопролола.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, β -адреноблокаторы, бисопролол, дженерик.

Для цитирования: Мамедов М.Н. Первый российский дженерик бисопролола с полной терапевтической эквивалентностью: данные, основанные на клинических исследованиях // РМЖ. 2017. № 20. С. 1463–1465.

ABSTRACT

The first Russian generic of bisoprolol with full therapeutic equivalence: data based on clinical studies

Mamedov M.N.

National Medical Research Center of Preventive Medicine, Moscow

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the Russian Federation. β -adrenoblockers (β -AB) are one of the main groups of cardiovascular drugs with antihypertensive and anti-ischemic action and a wide evidence base. Currently, the preference is given to the selective β_1 -ABs with prolonged action not only because of the simplicity of their regimen, but also due to the high safety of these drugs. The availability of the cardiovascular drugs with prolonged use is very important. Thus, the appearance of new generics is considered to be positive.

A review of the literature devoted to the peculiarities of the application of the first Russian generic of bisoprolol in CVD is presented. The article provides an overview of data on generics of β -blockers available in Russia, with an analysis of clinical studies on the efficacy of various generics of bisoprolol. Arilil is a domestic bisoprolol generic, manufactured according to GMP requirements. Along with the biological equivalence of the original drug, there is data from a multicenter, randomized clinical trial on the complete therapeutic equivalence of Arilil to the original preparation of bisoprolol.

Key words: cardiovascular diseases, β -adrenoblockers, bisoprolol, generic.

For citation: Mamedov M.N. The first Russian generic of bisoprolol with full therapeutic equivalence: data based on clinical studies // RMJ. 2017. № 20. P. 1463–1465.

Обзор дженериков β -блокаторов на российском рынке

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают более 50% в структуре смертности взрослых лиц в Российской Федерации. В последнее время отмечается положительная динамика в снижении темпов смертности, что, безусловно, связано с реализацией программы первичной и вторичной профилактики, а также оказания высокотехнологичной медицинской помощи населению. Лекарственная терапия остается базовым видом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), т. к. доказана ее эффективность в улучшении прогноза и каче-

ства жизни пациентов [1]. При длительном применении препаратов их доступность наряду с хорошим качеством имеют важное значение. В связи с этим появление новых дженериков на рынке рассматривается положительно. Как известно, дженериком называется копия оригинального препарата, содержащая то же самое действующее вещество, что и оригинальный препарат. Главным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком – возможное неполное соответствие по клиническим свойствам. В ряде клинических исследований наблюдалось полное или почти полное со-

ответствие эффективности, в других случаях, несмотря на довольно хороший терапевтический эффект, такого соответствия выявить не удалось [2–4].

Бета-адреноблокаторы (β -АБ) являются одной из основных групп антигипертензивных и антиишемических препаратов, имеющих доказательную базу. В настоящее время предпочтение отдается селективным β_1 -АБ с пролонгированным действием, что обусловлено не только простотой режима применения, но и высоким профилем безопасности данных препаратов [5].

Селективные β -АБ не влияют на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также на метаболизм глюкозы. Одним из наиболее эффективных, хорошо переносимых и удобных в применении является селективный β_1 -АБ бисопролол. Еще одной важной чертой бисопролола является его выраженный пульс-урежающий эффект, что является важным показателем в терапии пациентов с ИБС. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, именно урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) является одним из важнейших направлений терапии ИБС [1].

Бисопролол давно используется в России в качестве антигипертензивного и антиангинального средства [6]. В настоящее время зарегистрировано более 20 дженериков бисопролола. Эти препараты показали свою биоэквивалентность оригинальному бисопрололу. Однако не у всех присутствует достоверная доказательная база по терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

Анализ клинических исследований по изучению эффективности различных дженериков бисопролола

В ряде клинических исследований было проведено сравнение терапевтической эквивалентности дженериков бисопролола у больных с факторами риска ССЗ и ИБС. Ниже приводится краткий обзор результатов опубликованных работ.

С целью изучения клинической эффективности двух препаратов бисопролола у больных с сохранной фракцией выброса, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) с исходом в стабильную стенокардию, было проведено сравнительное исследование применения двух препаратов – оригинального бисопролола и дженерического препарата Нипертен. С этой целью в исследование были включены 60 больных после ОКС, не достигшие целевой ЧСС 55–60 уд./мин в покое, средний возраст – 60,28±8,03 года. Все пациенты были рандомизированы в группы А или Б. Пациенты группы А получали оригинальный бисопролол, пациенты группы Б – дженерический препарат. Длительность наблюдения составила 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. В ходе исследования было установлено, что в количественном выражении в обеих группах было зафиксировано достоверное урежение ЧСС к концу наблюдения. Однако оригинальный бисопролол урежал ЧСС более выраженно в сравнении с дженериком. Сумма установочных 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. Авторы пришли к заключению, что при сравнении двух β -АБ – оригинального бисопролола и дженерика у

пациентов после ОКС первый препарат значительно превосходит второй по пульс-урежающему эффекту, тогда как по безопасности препараты не различаются между собой [7].

В другом исследовании по клинико-экономической эффективности проводился анализ оригинального бисопролола и его дженерика Коронала. В исследование был включен 61 пациент после ОКС. Длительность наблюдения составила 6 нед. В исследовании изучали динамику ЧСС, оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, рассчитывали соотношение затраты/эффективность. В течение 2 нед. в стационаре проводили титрацию дозы по уровню ЧСС, артериального давления (АД), переносимости и эффективности. В качестве критериев эффективности принимали урежение ЧСС до 60 уд./мин и менее, увеличение толерантности к физической нагрузке. В отсутствие достижения целевой ЧСС и возможности увеличить дозу β -АБ к терапии добавляли ивабрадин. По результатам исследования оба препарата проявили достоверный пульс-урежающий эффект. Однако в группе оригинального препарата по сравнению с группой дженерика максимальная ЧСС при нагрузке была значительно меньше. Больных, которые достигли целевой ЧСС за 6 нед. терапии, в группе оригинального препарата было 86%, в группе дженерика – 79%. Кроме того, оригинальный бисопролол продемонстрировал более значимую экономическую эффективность по сравнению с дженериком. Стоимость увеличения объема выполненной работы (МЕТ) на 1% в группе А составила 12,93 руб., в группе С – 19,3 руб., стоимость увеличения общей продолжительности нагрузки на 1% в группе А – 28,38 руб., в группе С – 30,25 руб., стоимость уменьшения времени восстановительного периода на 1% в группе А – 26,57 руб., в группе С – 39,31 руб. Оба препарата (оригинальный бисопролол и дженерик) достоверно снизили ЧСС и увеличили адаптацию пациентов к физической нагрузке. Однако по сравнению с дженерическим препаратом оригинальный оказался более клинически эффективным при 6-недельном лечении пациентов после ОКС [8].

В клиническом исследовании проф. Н.Ю. Григорьевой изучалась терапевтическая эквивалентность оригинального бисопролола и двух его дженериков (Бипрол и Биол) у больных стабильной стенокардией II и III функциональных классов (ФК). В исследование были включены 102 пациента: в 1-й группе (n=36) был назначен оригинальный бисопролол, во 2-й группе (n=36) – его дженерик Бипрол, в 3-й группе (n=30) – дженерик Биол. Инфаркт миокарда ранее перенесли 49% пациентов, длительность стабильной стенокардии составляла от 3 до 10 лет. Больные каждой группы получали один из препаратов бисопролола по 10 мг/сут. Эффективность терапии оценивалась на протяжении 12 нед. по следующим параметрам: по нормализации уровня АД < 130/80 мм рт. ст., достижению целевой

Таблица 1. Сравнительная клиническая эффективность оригинального бисопролола, Биола и Бипрола (по данным Григорьевой Н.Ю., 2012 г. (9))

Показатели эффективности	Оригинальный бисопролол 10 мг/сут	Бипрол 10 мг/сут	Биол 10 мг/сут
Достижение целевых цифр ЧСС, %	100	25	50

ЧСС, а также по увеличению показателей эндотелий-зависимой вазодилатации. В результате было продемонстрировано, что в отношении влияния на АД достоверных различий между тремя препаратами выявлено не было. Тем не менее было показано, что при использовании терапии оригинальным препаратом доля пациентов, достигших на фоне лечения целевой ЧСС (100%), статистически значимо превышала долю таких пациентов, получавших терапию Бипролом (25%) и Биолом (50%) (табл. 1) [9].

Достижение целевого уровня ЧСС при лечении пациентов с ИБС является одним из важнейших показателей эффективности β -АБ, т. к. ведет к снижению потребности миокарда в кислороде и, как следствие, влияет на развитие ишемии миокарда.

Обзор трех клинических исследований позволяет сделать вывод об эффективности 4-х дженериков бисопролола у пациентов с ИБС. Однако несмотря на наличие биоэквивалентности в сравнительных исследованиях, у оригинального препарата были выявлены преимущества по достижению целевых показателей ЧСС.

Терапевтическая эквивалентность отечественного препарата Арител

Арител является отечественным дженериком бисопролола, производится в соответствии с требованиями GMP компанией «Канонфарма». Имеются данные многоцентрового клинического исследования с соблюдением всех правил рандомизированных клинических исследований о полной терапевтической эквивалентности (наряду с биоэквивалентностью) препарата Арител оригинальному препарату Конкор.

Клиническое исследование было инициировано секцией рациональной фармакотерапии ВНОК (руководитель секции – профессор С.Ю. Марцевич, ГНИЦ ПМ) для решения вопроса, относящегося к повседневной клинической практике и касающегося эффективности и безопасности не только отдельных дженериков. В нем оценивался сразу весь комплекс имеющихся на сегодняшний день методов длительного медикаментозного лечения пациентов со стабильной стенокардией.

Целью клинического исследования КАРДИОКАНОН было сравнить два варианта комплексной терапии, основанной на применении оригинальных препаратов и их дженериков у пациентов со стабильно протекающей ИБС. Многоцентровое открытое рандомизированное исследование провели в двух параллельных группах, в которое были включены 120 человек (93 мужчины и 27 женщин в возрасте от 40 до 72 лет со стабильной стенокардией II–III ФК (II ФК определен у 117 (97,5%), III ФК – у 3 (2,5%) больных). После рандомизации 59 человек получали терапию оригинальным препаратом, 61 – препаратом Арител. Обе группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим показателям [10]. Эффективность проводимой терапии определяли по частоте достижения целевых показателей АД < 130/80 мм рт. ст., ЧСС 55–60 уд./мин в покое, а также по степени уменьшения количества приступов стенокардии, потребности в нитратах короткого действия и ФК стенокардии. Длительность лечения составила 12 нед.

В результате различия между изучаемыми препаратами по степени выраженности антигипертензивного эффекта не были выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по завершении исследования. Целевая ЧСС была достигнута с одинаковой частотой как при использовании

основного препарата, так и дженерика: 51 и 53% соответственно, $p=0,66$. Значимых различий по течению стабильной стенокардии за время исследования не выявлено. Частота и дозы назначения оригинального препарата и дженерика были практически одинаковыми [10].

Использованный в исследовании КАРДИОКАНОН дженерик бисопролола Арител продемонстрировал полную клиническую эквивалентность оригинальному препарату по достижению целевого уровня ЧСС.

Заключение

Таким образом, для снижения распространенности ССЗ и их осложнений ввиду клинической эффективности и безопасности дженерика бисопролола могут применяться как в монотерапии, так и в составе комплексной терапии для длительного лечения ИБС.

Анализ результатов клинического многоцентрового исследования, проведенного по протоколу авторитетной медицинской школы, продемонстрировал, что отечественный дженерик бисопролола Арител имеет полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. Его использование может обеспечить такие же эффективность и качество терапии, что и при назначении оригинального препарата у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС в сочетании с различными соматическими заболеваниями.

Литература

1. Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ent296.
2. Мешковский А.П. Место генериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. 2003. № 3. С. 103–104 [Meshkovskij A.P. Mesto generikov v lekarstvennom obespechenii // Farmateka. 2003. № 3. S. 103–104 (in Russian)].
3. Шашкова Г.В., Лепехин В.К., Бешлиева Е.Д. Справочник синонимов лекарственных средств. М.: Фармединфо, 2015 [Shashkova G.V., Lepahin V.K., Beshlieva E.D. Spravochnik sinonimov lekarstvennykh sredstv. M.: Farmedinfo, 2015 (in Russian)].
4. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (в ред. федеральных законов от 22.12.2014 № 429-ФЗ, от 13.07.2015 № 241-ФЗ) «Об обращении лекарственных средств». <http://base.consultant.ru> [Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ (v red. federal'nykh zakonov ot 22.12.2014 № 429-FZ, ot 13.07.2015 № 241-FZ) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». <http://base.consultant.ru> (in Russian)].
5. Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Оригинальный бисопролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам? // PMJ. Медицинское обозрение. 2016. № 12. С. 749–775 [Maksimov M.L., Ermolaeva A.S. Original'nyj bisoprolol i dzheneriki. Mozhno li slepo doverjat' vosproizvedennym lekarstvennym preparatam? // RMZh. Medicinskoe obozrenie. 2016. № 12. S. 749–775 (in Russian)].
6. Верткин А.Л., Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность – что стоит за терминами // Неотложная терапия. 2004. № 1. С. 16–17 [Vertkin A.L., Talibov O.B. Generiki i jekvivalentnost' – chto stoit za terminami // Neotlozhnaja terapija. 2004. № 1. S. 16–17 (in Russian)].
7. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2016. № 5. С. 12–17 [Tarlovskaja E.I., Chudinovskih T.I. Sravnitel'noe kliniko-jekonomicheskoe prospektivnoe issledovanie original'nogo i genericheskogo bisoprolola u pacientov s ishemiceskoy bolezn'ju serdca // Kardiologija. 2016. № 5. S. 12–17 (in Russian)].
8. Тарловская Е.И. Фармакоэкономический анализ использования пульс-урежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12 (№ 1). С. 40–44 [Tarlovskaja E.I. Farmakoeconomicheskij analiz ispol'zovanija pul's urezhajushchih preparatov u pacientov s ishemiceskoy bolezn'ju serdca // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2016. T. 12 (№ 1). S. 40–44 (in Russian)].
9. Григорьева Н.Ю. Оценка терапевтической эквивалентности оригинального препарата бисопролол и его дженериков у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. 2012. Т. 52 (№ 3). С. 10–14 [Grigor'eva N. Ju. Ocenka terapevticheskoy jekvivalentnosti original'nogo preparata bisoprolol i ego dzhenerikov u bol'nyh ishemiceskoy bolezn'ju serdca s soputstvujushhej hronicheskoj obstruktivnoj bolezn'ju legkih // Kardiologija. 2012. T. 52 (№ 3). S. 10–14 (in Russian)].
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., Матюшин Г.В., Скибичкий В.В., Соколова Л.А., Деев А.Д. от имени участников исследования КАРДИОКАНОН. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. № 8(2). С. 2–5 [Marcevic S. Ju., Kutishenko N. P., Ginzburg M. L., Matjushin G. V., Skibickij V. V., Sokolova L. A., Deev A. D. ot imeni uchastnikov issledovanija KARDIOKANON. Issledovanie KARDIOKANON: sposob reshenija voprosa o klinicheskoy jekvivalentnosti original'nyh i vosproizvedennyh preparatov // Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2012. № 8(2). S. 2–5 (in Russian)].