

Актуальные вопросы выбора антигипертензивных препаратов

Т.Е.Морозова[✉], О.А.Вартанова, С.С.Андреев

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В условиях постоянно расширяющегося рынка лекарственных препаратов практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора при назначении лекарственных препаратов. В статье обсуждаются практические вопросы последовательных этапов выбора антигипертензивных препаратов, особое внимание уделяется вопросам выбора оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств, а также клиническим и фармакоэкономическим преимуществам оригинального препарата бисопролола (Конкор).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакотерапия, антигипертензивные препараты, эффективность, безопасность, оригинальные лекарственные средства, воспроизведенные лекарственные средства, генерики, бисопролол, Конкор.

[✉]temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Андреев С.С. Актуальные вопросы выбора антигипертензивных препаратов. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 17–22.

Current issues in the choice antihypertensive drugs

T.E.Morozova[✉], O.A.Vartanova, S.S.Andreev

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

In the context of an ever-expanding market of medicines practitioner is constantly faced with the issue of choosing the proper drug. The paper discusses the practical issues of prescribing antihypertensive drugs and the successive stages of choosing a particular drug in each clinical case. Special attention is paid to the selection of original and/or generic drugs, as well as clinical and pharmacoeconomic benefits of the original drug bisoprolol (Concor).

Key words: arterial hypertension, pharmacotherapy, antihypertensive drugs, efficacy, safety, original drugs, reproduced drugs, generics, bisoprolol, Concor.

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Vartanova O.A., Andreev S.S. Current issues in the choice antihypertensive drugs. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 17–22.

Введение

В условиях постоянно расширяющегося рынка лекарственных препаратов (ЛП) практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора при назначении ЛП. Назначение должного препарата по должным показаниям в адекватном режиме дозирования и по приемлемой цене – основа рациональной фармакотерапии. Алгоритм выбора ЛП представлен на рисунке.

Рассмотрим процесс принятия решения о назначении ЛП на примере назначения рациональной фармакотерапии пациенту, страдающему эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). Вопросы рационального выбора фармакотерапии рассмотрены в национальных рекомендациях и руководствах [1, 2].

Этапы выбора ЛП

I этап – определение показаний и противопоказаний к назначению лекарственной терапии у конкретного пациента в зависимости от степени повышения артериального давления (АД) и категории сердечно-сосудистого риска (ССР). Например, при АГ 1-й степени и низком ССР пациенту следует рекомендовать изменение образа жизни без назначения ему лекарственной терапии при первой встрече с врачом. Назначение антигипертензивных препаратов (АГП) пациенту, не страдающему АГ, даже при высоком ССР ведет к ухудшению кардиоваскулярных исходов, о чем свидетельствуют результаты крупного метаанализа [3]. С другой стороны, у пациента высокого или крайне высокого ССР с АГ 2–3-й степени повышения АД целесообразно назначать комбинированную лекарственную терапию с момента первого обращения [4].

II этап – выбор конкретного класса АГП. Согласно европейским и российским рекомендациям по ведению и лечению АГ в настоящее время в качестве основных рассматриваются 5 классов АГП: тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА (сартаны), антагонисты кальция (АК) и блокаторы β-адренорецепторов (β-адреноблокаторы – β-АБ) [1, 2]. Все они доказа-

Общий принцип выбора фармакотерапии.



ли свою эффективность и безопасность у пациентов, страдающих АГ, однако существуют состояния, при которых тот или иной класс является приоритетным. Выбор в пользу определенного класса препаратов делается с учетом дифференцированного выбора для каждого конкретного пациента с учетом особенностей его состояния, наличия признаков поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, характера коморбидной патологии (нарушения пуринового, углеводного, липидного обмена, сопутствующие болезни легких, сопровождающиеся бронхообструкцией, и пр.). Важно учитывать и другие характеристики пациентов, в том числе пол, индивидуальную лекарственную непереносимость и другие, которые также могут определять выбор того или иного АГП [1, 2]. Клинические ситуации, предпочтительные для применения основных классов АГП, а также абсолютные и относительные показания к ним представлены в таблице.

Показания и противопоказания для основных классов АГП [1]			
Класс АГП	Клинические ситуации, предпочтительные для применения	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
ИАПФ	<ul style="list-style-type: none"> • Нефропатия диабетическая/недиабетическая • Стабильная ИБС • Перенесенный ИМ • ХСН • ГМЛЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Гиперкалиемия • Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки • Ангионевротический отек в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> • Женщины репродуктивного возраста
БРА	<ul style="list-style-type: none"> • Нефропатия диабетическая/недиабетическая • ИБС • ХСН • ГМЛЖ, непереносимость ИАПФ 	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность • Гиперкалиемия • Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки 	<ul style="list-style-type: none"> • Женщины репродуктивного возраста
β-АБ	<ul style="list-style-type: none"> • Перенесенный ИМ (особенно в течение первого года) • Стабильная ИБС • ХСН • Тахикардии • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • Бронхиальная астма • Атриовентрикулярная блокада высоких степеней 	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболический синдром • Нарушение толерантности к глюкозе • Хроническая обструктивная болезнь легких • Спортсмены и физически активные пациенты • Симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей
АК дигидропиридиновые	<ul style="list-style-type: none"> • ИСАГ • АГ у пожилых • Атеросклероз периферических артерий • Цереброваскулярные заболевания • Синдром Рейно • Обструктивные болезни легких • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • Тяжелый аортальный стеноз 	<ul style="list-style-type: none"> • Тахикардии • ХСН
АК недигидропиридиновые	<ul style="list-style-type: none"> • Стенокардия • Атеросклероз периферических артерий • Суправентрикулярные тахикардии • Противопоказания к β-АБ 	<ul style="list-style-type: none"> • Атриовентрикулярная блокада высокой степени, трифасцикулярная блокада • Хроническая сердечная недостаточность 	<ul style="list-style-type: none"> • Брадикардия
Диуретики тиазидные/тиазидоподобные	<ul style="list-style-type: none"> • АГ у пожилых • ИСАГ • ХСН 	<ul style="list-style-type: none"> • Подагра 	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболический синдром • Нарушение толерантности к глюкозе • Беременность • Гиперкальциемия • Гипокалиемия • Хроническая болезнь почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка.

III этап – выбор конкретного АГП внутри каждого класса. Известно, что АГП неоднородны как по своей химической структуре и связанным с ней параметрам фармакокинетики и фармакодинамики, так и по выраженности органопротекции и влиянию на конечные точки по данным клинических исследований. При выборе представителя того или иного класса следует учитывать данные обширной доказательной базы, имеющейся на сегодня в отношении отдельных АГП.

ИАПФ. Предпочтение отдают препаратам длительно действующим, обладающим высоким сродством к тканевой фракции АПФ. К таковым относятся зофеноприл, рамиприл и периндоприл. Также имеются внутриклассовые (препарат-специфичные) различия, касающиеся применения ЛП в разных клинических ситуациях: при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) доказаны протективные эффекты рамиприла и периндоприла, а при нарушении функции почек предпочтительны ИАПФ с печеночным или двойным путем выведения (спираприл, трандолаприл, фозиноприл) [5–7].

БРА. Все представители этой группы продемонстрировали хорошую антигипертензивную и органопротективную активность. Некоторые препараты также имеют свои особенности (например, неконкурентный механизм взаимодействия с рецептором ангиотензина, высокая аффинность к рецепторам и более выраженный эффект для азил-

сартана) и дополнительные свойства (например, урикозурический эффект и улучшение когнитивных функций для азилсартана) [8, 9].

β-АБ. Для лечения АГ в настоящее время предпочтительными являются высокоселективные липофильные, амфифильные длительно действующие β-АБ без внутренней симпатомиметической активности. Предпочтительны биспролол, метопролол, карведилол и небиволол. Из практики терапии АГ уходят неселективные (пропранолол) или β-АБ с коротким периодом полувыведения (такие, как атенолол) в связи с тем, что они продемонстрировали худшее влияние на «жесткие» конечные точки, чем более современные АГП [10].

АК. Из многообразия представленных на рынке выбирают обычно дигидропиридиновые АК III поколения: амлодипин, лацидипин и лерканидипин. Амлодипин – «классический» представитель АК III поколения – в рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрировал не только высокую антигипертензивную активность, но и благоприятные плеiotропные метаболические и антиатеросклеротические эффекты [11].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики – одна из самых «старых» и хорошо изученных групп АГП. В России наибольшее распространение получили гидрохлоротиазид и индапамид, а также хлорталидон, представлен-

ный в составе фиксированных комбинаций (ФК). Ограничениями применения диуретиков являются неблагоприятные метаболические эффекты (отрицательное влияние на углеводный, пуриновый обмен). При выборе представителя этой группы, особенно у коморбидного пациента, предпочтение следует отдавать тиазидоподобным диуретикам – индапамиду (в том числе модифицированного высвобождения) и хлорталидону, о чем свидетельствуют результаты двух больших метаанализов, опубликованных в 2015 г. [12, 13].

У пациентов высокого ССР рациональным выбором является применение **ФК АГП** – это позволяет обеспечить более эффективную органопroteкцию, а также снизить стоимость лечения и повысить приверженность пациентов терапии. Одной из рациональных ФК является сочетание β-АБ и дигидропиридинового АК. В оригинальном препарате бисопролол/амлодипин (Конкор® АМ, «Такеда») реализованы благоприятные для пациента эффекты: кардиопротективное действие β-АБ и вазоселективное действие амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления), что в итоге способствует снижению количества приступов стенокардии, предотвращает ремоделирование миокарда левого желудочка, улучшает кровоснабжение головного мозга и пр. Предпочтительно применение такой ФК у пациентов, которым рекомендована комбинированная терапия АГ, следующих групп:

- стабильная ИБС и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе (комбинация оказывает не только антигипертензивное, но и антиангинальное действие);
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- цереброваскулярные заболевания;
- изолированная систолическая АГ (ИСАГ) и АГ у пожилых пациентов.

Эффективность и безопасность применения ФК бисопролол/амлодипин (Конкор® АМ) была продемонстрирована на больших когортах пациентов как в зарубежных исследованиях, так и в российской популяции [14, 15].

Еще одним несомненным достоинством указанной ФК является линейка доз (соотношение бисопролола и амлодипина 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг в 1 таблетке), позволяющая индивидуализировать проводимую терапию.

Итогом III этапа является выбор ЛП и/или их комбинации и определение режима дозирования для конкретного пациента.

IV этап – выбор конкретного торгового наименования ЛП. Согласно Приказу Минздрава России от 20.12.2012 №1175н (редакция от 30.06.2015) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» с июля 2013 г. выбор конкретного торгового наименования ЛП не входит в компетенции лечащего врача, который должен выписывать ЛП только по международному непатентованному наименованию [16].

В соответствии с данным приказом решение о выборе оригинального или генерического наименования, о смене оригинального препарата на генерик и обратно или смене одного генерика на другой принимает пациент. Тем не менее ответственность за лечение и его результаты остается за лечащим врачом. В связи с этим каждый практикующий врач должен иметь четкие представления о том, что такое оригинальный и воспроизведенный препарат, в чем состоят сходства и различия между ними, что такое взаимозаменяемость и пр.

Оригинальные и воспроизведенные ЛП в России: законодательная база

Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (редакция от 29.12.2015) содержит следующие определения оригинальных/референтных и вос-

произведенных лекарственных средств (ЛС) и способов оценки их эквивалентности: «Оригинальное лекарственное средство – лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

В действующей редакции 61-ФЗ отсутствует понятие **оригинального ЛС**, оно заменено на «референтное» – ЛП, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических исследований ЛС и клинических исследований ЛП, проведенных в соответствии с требованиями федерального законодательства, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) ЛП [17].

Воспроизведенный ЛП (генерик, «многоисточниковое ЛС») – ЛП, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный ЛП, и биоэквивалентность или терапевтическая эквивалентность которого референтному ЛП подтверждена соответствующими исследованиями [17].

Таким образом, основными отличиями оригинального препарата являются: инновационность и полный цикл клинических исследований – доклинических и клинических, в которых были продемонстрированы его эффективность и безопасность. Именно на оригинальных препаратах проводятся рандомизированные контролируемые исследования, показывающие влияние терапевтического вмешательства на «жесткие» конечные точки. Автоматический перенос данных рандомизированных контролируемых исследований на воспроизведенные ЛС не всегда корректен.

Взаимозаменяемый ЛП – ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения [17].

Сегодня в России зарегистрировано большое количество качественных генериков, которые применяются в качестве альтернативы оригинальным препаратам с целью экономии денежных средств. Так как в РФ отсутствуют справочники взаимозаменяемости ЛС, подобные «Оранжевой книге» (регистр ЛС, разрешенных к применению Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, содержащий в том числе информацию о терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости генерических ЛС), лечащему врачу самостоятельно следует оценивать качество воспроизведенного ЛС. Основными критериями качественного генерика являются:

- истечение срока патентной защиты (в отличие от копий, которые могут попадать на лекарственный рынок нелегально);
- производство препарата в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики;
- регистрация в стране-производителе;
- регистрация в странах с развитой системой фармаконадзора (страны Северной Америки и Западной Европы);
- наличие исследований, проведенных в соответствии с нормами надлежащей клинической практики, продемонстрировавших фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату.

Согласно мнению экспертного сообщества, при несоблюдении требований к генерикам финансовые выгоды при закупке препарата оборачиваются дополнительными затратами, связанными с необходимостью применения более высоких доз ЛС, внеплановыми визитами к врачу, госпитализациями, лечением побочных эффектов и т.д.

В качестве примера можно привести ряд исследований с различными препаратами бисопролола – высококардиоселективного β -АБ. Так, в ходе сравнительного исследования терапевтической эквивалентности оригинального и 2 генерических препаратов бисопролола было продемонстрировано, что наряду с сопоставимыми антиишемическим и антигипертензивным эффектами оригинального бисопролола (Конкор®, «Такеда») и его генериков Биола и Бипрола частота развития побочных реакций в виде негативного влияния на проходимость бронхов была выше при применении генериков. Также оригинальный препарат Конкор® продемонстрировал большую степень улучшения функции эндотелия и большую клиническую эффективность, особенно в плане реализации долгосрочных сердечно-сосудистых эффектов [18].

В настоящее время все чаще проводятся исследования с применением фармакоэкономического анализа. Фармакоэкономический анализ способствует рациональному расходованию бюджета и пациента, и здравоохранения в целом и является важнейшим инструментом управления качеством медицинской помощи. Теоретически более низкая стоимость генерика должна повысить доступность лечения и сдерживать цены на оригинальные препараты, но, как показывают фармакоэкономические исследования, лечение генериками не всегда является более экономичным, чем применение оригинальных препаратов [19]. В частности, лечение, основанное на оригинальном бисопрололе, обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимого с генерическими препаратами эффекта [20–22].

Таким образом, приоритетными препаратами для лечения столь социально важных заболеваний, как АГ и ИБС, остаются оригинальные препараты с большой доказательной базой.

Заключение

Таким образом, в условиях постоянно расширяющегося рынка ЛП практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора при назначении ЛП. Приоритеты рационального выбора АГП в разных клинических ситуациях представлены в национальных рекомендациях и руководствах по лечению. При выборе конкретного препарата наиболее сложным является выбор между оригинальным и воспроизведенным ЛС. Более низкая стоимость генериков должна повысить доступность лечения и сдерживать цены на оригинальные препараты, но, как показывают фармакоэкономические исследования, лечение генериками не всегда является более экономичным, чем применение оригинальных препаратов. В частности, лечение, основанное на оригинальном бисопрололе, обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимого с генерическими препаратами эффекта и является более безопасным у пациентов с коморбидной патологией. Приоритетными препаратами для лечения столь социально важных заболеваний, как АГ и ИБС, остаются оригинальные препараты с большой доказательной базой.

Литература/References

1. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii»*, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]

2. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
3. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i717> (Published 25 February 2016)
4. Ettehad D et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01225-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8)
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
6. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
7. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В., Кузьмина Е.Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла. *Терапевт. арх.* 2014; 9: 115–8. / Morozova T.E., Gontarenko S.V., Kuz'mina E.R. Printsipy vybora ingibitora angiotenzinprevrashchayushchego fermenta. Osobennosti perindopriila. *Terapevt. arkh.* 2014; 9: 115–8. [in Russian]
8. Bönner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27 (8): 479–86.
9. Wright JW, Harding JW. The angiotensin AT4 receptor subtype as a target for the treatment of memory dysfunction associated with Alzheimers disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9: 226–37.
10. Danlof B, Devereux RB, Kieldsen SE et al for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
11. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.В. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертонии: возможности амлодипина. *Лечащий врач.* 2013; 2: 7–12. / Morozova T.E., Andrushchishina T.V. Sovremennyye aspekty farmakoterapii arterial'noi gipertenzii: vozmozhnosti amlodipina. *Lechashchii vrach.* 2013; 2: 7–12. [in Russian]
12. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 1041–6.
13. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Review Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol* 2015; 11 (2): 203–17.
14. Hostalek U, Czarnicka D, Koch EMW. Treatment of Hypertensive Patients with a Fixed-Dose Combination of Bisoprolol and Amlodipine: Results of a Cohort study with More Than 10,000 Patients. *Cardiol Therapy* 2015; 4 (Issue 2): 179–90.
15. Чесникова А.И., Сафроненко В.А., Коломацкая О.Е. Оценка эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина в амбулаторном лечении больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2014; 9: 30–6. / Chesnikova A.I., Safronenko V.A., Kolomatskaia O.E. Otsenka effektivnosti fiksirovannoi kombinatsii bisoprolola i amlodipina v ambulatorem lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei i ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Kardiologiya.* 2014; 9: 30–6. [in Russian]
16. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 №1175н (ред. от 30.06.2015) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». / *Prikaz Minzdrava Rossii ot 20.12.2012 №1175n (red. ot 30.06.2015) «Ob utverzhdenii poriadka naznachenii i vypisyvaniia lekarstvennykh preparatov, a takzhe form retsepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, poriadka oformleniia ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniia»*. [in Russian]
17. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств». / *Federal'nyi zakon ot 12.04.2010 №61-FZ (red. ot 29.12.2015) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv»*. [in Russian]
18. 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; 3: 10–86. / Grigor'eva N.Yu. Otsenka terapevticheskoi ekvivalentnosti original'nogo preparata bisoprolol i ego dzhenerikov u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa s soputstvuiushchei khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Kardiologiya.* 2012; 3: 10–86. [in Russian]
19. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазиды: рениприла ГТ и ко-ренитека у больных мягкой и умеренной АГ. *Рацион. фармакотерапия в*

- кардиологии. 2005; 3: 29–34. / Martsevich S.Iu., Lukina Iu.V., Deev A.D. i dr. Sravnitel'noe izuchenie kombinirovannykh preparatov enalaprila maleata i gidrokhloridazida: reniprila GT i ko-reniteka u bol'nykh miagkoi i umerennoi AG. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2005; 3: 29–34. [in Russian]
20. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 3–7. / Tarlovskaja E.I., Chudinovskikh T.I. Farmakoeconomicheskii analiz ispol'zovaniia pul'surezhaiushchikh preparatov u patsientov s ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2016; 12 (1): 3–7. [in Russian]
21. 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 гипертонией. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2007; 3: 15–21. / Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Iu. Sravnitel'noe izuchenie effektivnosti i perenosimosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika u bol'nykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2007; 3: 15–21. [in Russian]
22. Григорьева Н.Ю., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Анализ эффективности затрат при применении препаратов бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 78–82. / Grigor'eva N.Iu., Belousov D.Iu., Afanas'eva E.V., Efremova E.A. Analiz effektivnosti zatrat pri primenenii preparatov bisoprolola u patsientov so stabil'noi stenokardiei. Consilium Medicum. 2013; 15 (5): 78–82. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Вартанова Ольга Анатольевна – доц. каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Андреев Сергей Сергеевич – ординатор каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова