

Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола

Г.А.Батищева¹, О.А.Мубаракшина^{✉1}, Е.И.Курбатова²

¹ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;

²БУЗ ВО Воронежская городская клиническая поликлиника №7. 394051, Россия, Воронеж, ул. Писателя Маршак, д. 1

При назначении практикующим врачом фармакотерапии всегда встает выбор между оригинальным препаратом и его воспроизведенными копиями. Поэтому крайне важными являются вопросы взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов, нюансы исследования их фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности. На примере анализа сравнительных исследований оригинального и воспроизведенного бисопролола показано, что, несмотря на одинаковое международное непатентованное наименование, основные и нежелательные эффекты бренда и генериков могут отличаться. Приоритет при лечении социально важных кардиологических заболеваний следует отдавать оригинальным препаратам с хорошей доказательной базой.

Ключевые слова: оригинальный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, бренд, генерик, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, бисопролол, Конкор.

[✉]mubarakshina@mail.ru

Для цитирования: Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Курбатова Е.И. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 50–54.

Original and reproduced drugs in cardiology: the problem of interchangeability of bisoprolol

G.A.Batishcheva¹, O.A.Mubarakshina^{✉1}, E.I.Kurbatova²

¹Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Studencheskaia, d. 10;

²Voronezh City Clinic №7. 394051, Russian Federation, Voronezh, ul. Pisatel'ia Marshaka, d. 1

The medical practitioner should always choose between the original drugs and the reproduced copies when appointing pharmacotherapy. The issues concerning the interoperability between original and generic drugs, the results of pharmaceutical, pharmacokinetic and therapeutic equivalence studies were extremely important. We showed that, despite the identical international nonproprietary name, the main side effects of the brand name and generics might differ according to the analysis of comparative studies of the original and reproduced bisoprolol. The priority in the treatment of important cardiac diseases should be given to the original drugs, based on the principles of evidence-based medicine.

Key words: the original drug, reproduced drug, brand, generics, bioequivalence, therapeutic equivalence, bisoprolol, Concor.

[✉]mubarakshina@mail.ru

For citation: Batishcheva G.A., Mubarakshina O.A., Kurbatova E.I. Original and reproduced drugs in cardiology: the problem of interchangeability of bisoprolol. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 50–54.

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к широкому использованию воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) вместо оригинальных. Считается, что применение генерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение.

Однако в настоящее время существуют некоторые противоречия между требованиями, предъявляемыми к воспроизведенным лекарственным средствам (ЛС) врачами и пациентами, и рекомендациями регуляторных органов, регистрирующих ЛС. Европейские эксперты из Европейского агентства по лекарственным средствам определяют генерик как препарат с тем же качественным и количественным составом действующего вещества и в той же фармацевтической форме, что и оригинальный препарат, демонстрирующий биоэквивалентность референтному (эталонному) ЛС при проведении тестов на биодоступность [1].

Используя генерик, врач и пациент предполагают его полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату [2]. При этом производители воспроизведенных препаратов также ссылаются на данные исследований эффективности и безопасности оригинальных препаратов. Предполагается, что возможное расхождение эффектов будет клинически незначимо. Однако основное отличие оригинального ЛС от генерика в большинстве случаев состоит именно в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эффективности и безопасности препарата [3]. Разрешение на выпуск и

распространение генерического ЛС основывается на предположении, что его терапевтическая эффективность и безопасность будут воспроизведены при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим и фармакокинетическим признакам: всасыванию, распределению, метаболизму и выведению активного компонента препарата.

Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентами в том случае, когда они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют один способ введения и одну лекарственную форму [4], но фармацевтический эквивалент может отличаться от оригинала по таким характеристикам, как пространственная конфигурация молекулы, состав вспомогательных веществ, срок хранения. Одним из главных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности является тест на растворимость [5]. Практика показывает, что далеко не все генерические препараты успешно преодолевают данный тест.

В целом создание ЛС, абсолютно идентичного оригинальному препарату, с технологической точки зрения является достаточно сложной задачей. Это связано с возможными различиями в производстве действующего вещества, что может приводить к изменению размера частиц, разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм. Во многих случаях бренды и генерики различаются по составу и количественному содержанию примесей, а также по составу вспомогательных веществ. Могут быть отличия и в процессе производства готовых лекарственных форм. В результате всех этих факторов оригинальные и

воспроизведенные препараты могут серьезно различаться как по терапевтической эффективности, так и по составу. Это подтверждается в ряде сравнительных исследований, проводившихся в последнее годы [2, 6].

Фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность, является основным видом медико-биологического контроля генериков, не отличающихся содержанием действующих веществ и лекарственной формой от соответствующих оригинальных ЛС [6].

Биоэквивалентными признаются два препарата, если они обладают одинаковой степенью и скоростью всасывания, распределения и вывода ЛС из организма в равных экспериментальных условиях. При исследованиях биоэквивалентности учитываются три основных фармакокинетических параметра: биодоступность, максимальная концентрация в плазме крови и время достижения максимальной концентрации от приема препарата. Исследования оригинального и воспроизведенного препаратов производятся при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма [5].

Обычно биоэквивалентность изучают при помощи рандомизированного перекрестного метода на 18–24 здоровых добровольцах. Каждый испытуемый последовательно получает исследуемый препарат и препарат сравнения, или наоборот. Биоэквивалентность, как правило, изучается при однократном введении препарата. Считается, что 90% значений площади под кривой генерика не должны выходить за пределы 80–125% от тех же показателей для оригинального препарата. Для показателей максимальной концентрации в плазме крови, характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляют 75–133%. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности препаратов [6].

К недостаткам исследований биоэквивалентности можно отнести и тот факт, что они проводятся преимущественно на здоровых добровольцах и при однократном применении ЛС. Вместе с тем известно, что фармакокинетические характеристики ЛС могут меняться под влиянием заболевания и индивидуальных особенностей пациента [2]. При определении биоэквивалентности изучается действие разовых доз препаратов, а при регулярном применении параметры фармакокинетики некоторых препаратов могут существенно меняться [7].

Исследование биоэквивалентности не всегда позволяет выявлять все метаболиты лекарственных препаратов. Между тем многие из них могут обладать собственной фармакологической активностью [8]. Обычно при определении биоэквивалентности не учитывается наличие примесей и наполнителей. В то же время содержание их в оригинальном препарате и генерике может быть различным, а значит, возможны нежелательные побочные эффекты ЛС [9].

Таким образом, *исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что воспроизведенные препараты фармакокинетически эквивалентны оригиналу и обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии* [6, 10, 11].

В связи с этими данными в последнее время все чаще высказывается мнение о том, что группа генериков неоднородна, часть из них отлична от оригинальных препаратов, что в ряде случаев требует учета особенностей дозирования. При смене терапии с оригинального препарата на генерик, с генерика на оригинальный препарат или с генерика на генерик у пациентов возможно развитие клинически значимых проблем. **Терапевтически эквивалентными лекарственными препаратами** могут считаться только в том случае, если они фармакокинетически эквивалентны, имеют одинаковый клинический эффект и профиль безопасности при использовании их в соответствии с указаниями инструкции [2, 12].

Особенно велик риск недостаточной терапевтической эффективности и нежелательных побочных явлений в случаях применения очень дешевых препаратов. Лишь надлежащий контроль сырья, процессов производства и готового продукта на разных стадиях обеспечивает адекватное качество генерических средств.

В значительной степени качество генериков определяется качеством субстанции действующего вещества, но свою роль могут играть и вспомогательные вещества. Изменения данных компонентов в скопированных препаратах могут приводить к возникновению токсических, аллергических и других нежелательных реакций, а также лекарственных взаимодействий, нехарактерных для соответствующего оригинального препарата. В ряде исследований также было показано, что вспомогательные вещества не являются индифферентными в отношении эффективности ЛС. В случае несовместимости действующего вещества со вспомогательными компонентами возможно развитие непредсказуемого ответа на прием препарата [6].

Кроме того, неправильно выбранное вспомогательное вещество может снижать стабильность препарата при хранении. Это может приводить как к нежелательным реакциям, вызванным продуктами разрушения препарата, так и к существенному снижению эффективности в результате уменьшения количества действующего вещества [4].

В ряде работ показано, что различия в терапевтической эффективности и переносимости оригинальных и воспроизведенных препаратов могут нивелировать фармакоэкономические преимущества генериков перед оригинальными препаратами. Так, к примеру, ежегодно около 20 тыс. случаев госпитализаций в США и Канаде являются последствием замены оригинального амиодарона на его копии. При этом расходы, связанные с данными дополнительными госпитализациями, могут значительно превышать суммы, сэкономленные при закупке генериков [9].

В Европейском союзе и североамериканских странах в последние годы ужесточаются требования к регулированию состава, качества и количества вспомогательных веществ. Для них разрабатываются отдельные правила надлежащей производственной практики (GMP). Кроме того, для улучшения качества генериков в США в настоящее время разрабатывается программа, предназначенная для внедрения более эффективных методов определения эквивалентности ЛС. Именно поэтому производство по стандартам GMP и контроль за соблюдением этих стандартов являются одним из важнейших залогов качества генерика [13].

В целом проблема взаимозаменяемости оригинальных препаратов и генериков между собой еще недостаточно изучена. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендуют классифицировать генерические препараты на две категории:

- категория А – воспроизведенные препараты, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми ВОЗ препаратами для сравнения;
- категория В – генерики, которые в данный момент по разным причинам нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения.

Подобная классификация генериков в США находится в свободном доступе на сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и публикуется в ежегодных справочниках [2, 12].

В России такая классификация отсутствует, как и база данных по результатам сравнительных исследований генериков между собой и с оригинальными препаратами, поэтому российскому врачу ориентироваться в выборе генериков достаточно затруднительно. Кроме того, производство по стандартам GMP на сегодняшний день внедрено лишь на относительно небольшом количестве отечественных фармацевтических предприятий. Этот факт еще больше затрудняет решение вопроса о взаимозаменяемости

генериков и их фармакоэкономических преимуществах в отношении оригинальных препаратов и друг друга [6].

Таким образом, согласно мнению современных экспертов, при несоблюдении требований к генерикам финансовые выгоды при закупке препарата могут обернуться дополнительными затратами. Они связаны с необходимостью применения более высоких доз препаратов, увеличением сроков госпитализаций, внеплановыми визитами к врачу, лечением нежелательных побочных эффектов ЛС и рядом других факторов [2, 6, 13].

Особенно актуальна **проблема взаимозаменяемости брендов и генериков в кардиологической практике**. Это обусловлено длительными сроками приема препаратов и серьезностью возможных осложнений при недостаточной эффективности фармакотерапии.

Примерами неодинаковой терапевтической эффективности могут быть исследования с различными препаратами кардиоселективного β_1 -адреноблокатора бисопролола.

Исследование «Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» [14] показало, что только при использовании оригинального препарата Конкор достигается целевой диапазон частоты сердечных сокращений (ЧСС) и отмечается улучшение функции эндотелия. Генерик Бипрол не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелийзависимой вазодилатации, а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота.

Исходно у всех больных в этом исследовании имелись нарушения проходимости бронхов. Через 12 нед у пациентов, принимавших оригинальный бисопролол, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено высокой кардиоселективностью бисопролола (1:75). У пациентов, принимавших генерик, через 4 нед лечения значимой динамикой показателей ФВД не отмечалось, однако через 12 нед было зарегистрировано статистически значимое ухудшение показателей ФВД. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме генерика бисопролола могло быть обусловлено качеством субстанции и вспомогательных веществ. Таким образом, с целью предупреждения негативного влияния на бронхиальную проходимость больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезнью легких следует назначать оригинальный бисопролол [14–16].

Не так однозначен и тезис об экономической целесообразности использования генерических препаратов. Об этом говорят современные исследования, проводимые с применением методик фармакоэкономического анализа. Теоретически более низкая стоимость генерика должна повышать доступность лечения. Однако, согласно фармакоэкономическим исследованиям, фармакотерапия воспроизведенными препаратами не всегда экономически выгодна [17]. В частности, лечение с применением оригинального бисопролола (Конкор) обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимого с генерическими препаратами эффекта.

Примером служит исследование терапевтической эквивалентности препаратов бисопролола (Конкор и Бисогамма) у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией в течение 6-недельной терапии [18]. Целевых цифр артериального давления при монотерапии Конкором через 6 нед лечения достигли 84% пациентов, Бисогаммой – 62%. При этом число пациентов, получавших высокую дозу Конкора (10 мг), было меньше в сравнении с генериком. Доля пациентов, которым пришлось добавить 2-й препарат с целью достижения контроля, в группе генерика составила 35%, а в группе Конкора – только 13%. В связи с данным фактом суммарные затраты на обеспечение необходимого гипотензивного эф-

фекта оказались ниже при лечении оригинальным препаратом, чем при применении генерика [18, 19].

В ходе сравнительного исследования терапевтической эквивалентности оригинального препарата бисопролола (Конкор) и двух его генериков Биола и Бипрола было показано, что при применении воспроизведенных ЛС частота развития побочных реакций в виде негативного влияния на проходимость бронхов была выше. Несмотря на то, что антиишемический и антигипертензивный эффекты бренда и генериков были сопоставимы, оригинальный препарат Конкор продемонстрировал большую степень улучшения функции эндотелия и лучшую клиническую эффективность в плане долгосрочных кардиоваскулярных эффектов. Проведенные расчеты позволяют сделать вывод о том, что препарат Конкор обладает и более высокой фармакоэкономической эффективностью по данным оценки таких показателей, как затраты на единицу прироста эндотелийзависимой вазодилатации и затраты на достижение пациентами целевой ЧСС [20].

Проводился также сравнительный клинико-экономический анализ оригинального препарата бисопролола (Конкор) и его генериков (Нипертен, Коронал) у больных с ИБС с фракцией выброса более 50%, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с исходом в стабильную стенокардию в сочетании с артериальной гипертензией 1–2-й степени и хронической сердечной недостаточностью I–IIА стадии I–III функционального класса. Длительность наблюдения составляла 6 нед. В исследовании оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, динамику ЧСС и рассчитывали соотношение затраты/эффективность.

В результате лечения во всех группах по результатам отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы, увеличение продолжительности нагрузки и уменьшение времени восстановительного периода. При этом было выявлено, что Конкор снижал ЧСС более значительно в сравнении с генериками. Средняя доза β_1 -адреноблокатора в группе оригинального бисопролола была меньше, чем в группах генериков ($p < 0,05$). Фармакоэкономические расчеты степени снижения ЧСС и числа больных с положительным клиническим эффектом показали наименьшее соотношение затраты/эффективность для Конкора. Оригинальный бисопролол также оказался более экономически выгодным для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий [21, 22].

Заключение

Таким образом, в условиях большого разнообразия рынка кардиологических лекарственных препаратов практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора между оригинальным и воспроизведенным ЛС. Более низкая стоимость генериков привлекательна, однако фармакоэкономические исследования показывают, что не всегда лечение воспроизведенными препаратами является более экономичным.

В частности, фармакотерапия с применением оригинального бисопролола обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимого с генерическими препаратами эффекта. При этом доказано, что во многих случаях она более безопасна для пациентов с коморбидной патологией. Приоритетными препаратами для лечения столь социально важных заболеваний, как артериальная гипертензия и ИБС, остаются оригинальные препараты с объемной доказательной базой.

Литература/References

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000211.jsp&mid=WC0b01ac0580031b0a
2. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Ушкалова Е.А. и др. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков. Здравоохранение. 2010; 11: 15–29. / Khu-

- bieva M.Iu., Iurgel' N.V., Ushkalova E.A. i dr. Problemy kachestva i terapevticheskoi ekvivalentnosti dzhenerikov. *Zdravookhranenie*. 2010; 11: 15–29. [in Russian]
3. Tschabitscher D, Platzer P, Baumgärtel C, Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120 (3–4): 63–9.
 4. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 1997.
 5. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г. *Клин. фармакокинетика*. 2005; 1: 2–14. / Provedenie kachestvennykh issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv: metodicheskie ukazaniya Ministerstva zdoravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 10.08.2004 g. *Klin. farmakokinetika*. 2005; 1: 2–14. [in Russian]
 6. Марцевич С.Ю. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины. *Кардиология сегодня*. 2014; 1 (17): 9–12. / Martsevich S.Iu. Eshche raz o probleme vzaimozameniamosti lekarstv. Vzgliad na dzheneriki s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Kardiologiya segodnia*. 2014; 1 (17): 9–12. [in Russian]
 7. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. *Клин. фармакология и терапия*. 2005; 14 (3): 48–53. / Drozdetskiy S.I. Original'nye preparaty i dzheneriki v kardiologii s pozitsii klinicheskoi praktiki. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2005; 14 (3): 48–53. [in Russian]
 8. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 1: 67–9. / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Kak prakticheskomu vrachu razobrat'sia v mnogoobrazii dzhenerikov. *Ros. kardiol. zhurn.* 2005; 1: 67–9. [in Russian]
 9. Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. *Вестн. Росздравнадзора*. 2009; 4: 48–51. / Revel'skii I.A. Sposob sravnitel'noi fiziologicheskoi otsenki farmatsevticheskikh substantsiy i preparatov na ikh osnove. *Vestn. Roszdravnadzora*. 2009; 4: 48–51. [in Russian]
 10. Raw AS, Lionberger R, Yu LX. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products. *Pharm Res* 2011; 28 (7): 1445–53.
 11. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 359–68.
 12. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000.
 13. Carrillo Norte JA, Postigo Mota S. Generic drugs: we must cut pharmaceutical spending but undertaking drug quality. *Rev Enferm* 2012; 35 (2): 10–9.
 14. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (1): 3–7. / Tarlovskaya E.I., Chudinovskikh T.I. Farmakoeconomicheskii analiz ispol'zovaniya pul'surezhayushchikh preparatov u patsientov s ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016; 12 (1): 3–7. [in Russian]
 15. 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. *Рациональная 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 bolnykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 3: 15–21. [in Russian]
 16. 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]
 17. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов энalapрила малеата и гидрохлортиазид: рениприла ГТ и ко-ренитека у больных мягкой и умеренной АГ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2005; 3: 29–34. / Martsevich S.Iu., Lukina Iu.V., Deev A.D. i dr. Sravnitel'noe izuchenie kombinirovannykh preparatov enalapрила maleata i gidrokhlor'tiazida: renipрила GT i ko-reniteka u bolnykh miagkoi i umerennoi AG. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2005; 3: 29–34. [in Russian]
 18. 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: 3–21. / Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Iu. Sravnitel'noe izuchenie effektivnosti i perenosimosti original'nogo preparata bisoprolola i ego generika u bolnykh arterial'noi gipertoniei 1–2 stepeni. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2007; 3: 3–21. [in Russian]
 19. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии. *Фарматека*. 2008; 20: 114–20. / Tolpygina S.N., Martsevich S.Iu. Bisoprolol v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Farmateka*. 2008; 20: 114–20. [in Russian]
 20. Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (3): 497–501. / Grigor'eva N.Iu., Sharabrin E.G., Kuznetsov A.N. Sravnenie klinicheskoi effektivnosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika u bolnykh stabil'noi stenokardiei v sochetanii s khronicheskoi obstruktivnoi bolezniyu legkikh. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2010; 6 (3): 497–501. [in Russian]
 21. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2015; 14 (6): 29–35. / Tarlovskaya E.I., Chudinovskikh T.I. Terapevticheskaya effektivnost' i bezopasnost' original'nogo i genericheskogo bisoprolola u patsientov s ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2015; 14 (6): 29–35. [in Russian]
 22. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2016; 5: 12–7. / Tarlovskaya E.I., Chudinovskikh T.I. Sravnitel'noe kliniko-ekonomicheskoe prospektivnoe issledovanie original'nogo i genericheskogo bisoprolola u patsientov s ishemicheskoi bolezniyu serdtsa. *Kardiologiya*. 2016; 5: 12–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко. E-mail: mubarakshina@mail.ru

Курбатова Елена Ивановна – врач-кардиолог БУЗ ВО ВГКП №7. E-mail: vrach@newmail.ru