

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПУЛЬСУРЕЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.И. Тарловская¹, Т.И. Чудиновских^{2*}

¹ Нижегородская государственная медицинская академия
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

² Кировская государственная медицинская академия. 610998, Киров, ул. Карла Маркса, 112

Цель. Сравнить эффективность оригинального и дженерического бисопролола в достижении целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ишемической болезнью сердца, а также затратную эффективность (cost/effectiveness ratio) двух альтернативных медицинских вмешательств.

Материал и методы. Больные ишемической болезнью сердца (n=60; 36 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 35 до 75 лет включены в исследование. Пациенты были рандомизированы в группу А (получали терапию, основанную на оригинальном бисопрололе) и в группу В (получали терапию, основанную на дженерическом бисопрололе). При недостаточном эффекте добавлялся ивабрадин. Длительность наблюдения составила 6 нед. Изучали динамику ЧСС на фоне приема препаратов. Проводился расчет соотношения затраты/эффективность.

Результаты. В обеих группах зафиксировано значимое урежение ЧСС к концу наблюдения. В группе А исходно ЧСС составила 70,0±5,6 уд/мин, а через 6 нед – 58,1±3,8, в группе В – 69,5±5,2 и 60,5±3,9 уд/мин, соответственно. В группе А урежение ЧСС было значимо больше по сравнению с группой В. Для достижения целевой ЧСС у 1 больного за 6 нед терапии в группе А необходимо было потратить 663,75 руб., в группе В – 1093,58 руб. Для урежения ЧСС на 1 удар в группе А потребовалось 48,46 руб. против 69,40 руб. в группе В.

Заключение. Пульсурежающий эффект терапии, основанной на оригинальном бисопрололе, превосходил таковой при использовании дженерического бисопролола. Фармакоэкономический анализ выявил, что для урежения ЧСС более выгодным с экономической точки зрения было лечение, основанное на оригинальном бисопрололе.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, дженерик, фармакоэкономика, пульсурежающая терапия, ишемическая болезнь сердца.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):40-44

Pharmacoeconomic analysis of heart rate slowing drugs in patients with ischemic heart disease

E.I. Tarlovskaya¹, T.I. Chudinovskikh^{2*}

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minina and Pozharskogo pl., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

² Kirov State Medical Academy. K. Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russian Federation

Aim. To compare the efficacy and cost/effectiveness ratio of the original and generic bisoprolol in achieving target heart rate (HR) in patients with ischemic heart disease.

Material and methods. Patients with ischemic heart disease (n=60; 36 males and 24 females) aged from 35 to 75 years were included into the study. Patients were randomized into group A (received therapy based on the original bisoprolol) or into group B (received therapy based on generic bisoprolol). Ivabradine was added, if the effect was insufficient. The duration of follow-up was 6 weeks. The HR dynamics was assessed during the study period. Cost/effectiveness ratio was calculated.

Results. Significant HR slowing was found in both groups by the end of observation. In group A baseline HR was 70.0±5.6 beats/min and in 6 weeks - 58.1±3.8 beats/min, while in group B - 69.5±5.2 and 60.5±3.9 beats/min respectively. HR slowing was significantly higher in group A than that in group B. Direct costs in order to achieve a target HR in 1 patient for 6 weeks of therapy in group A were 663.75 rubles, while this in group B - 1093.58 rubles. Direct costs for HR deceleration by 1 beat in group A were 48.46 rubles vs 69.40 rubles in group B. The effect of therapy based on the original bisoprolol, is superior to that when generic bisoprolol used.

Conclusion. HR-slowing effect of therapy based on the original bisoprolol was superior to that when generic bisoprolol was used. Pharmacoeconomic analysis revealed that HR deceleration was more economically profitable in treatment based on the original bisoprolol.

Keywords: beta-blockers, generic, pharmacoeconomics, heart rate slowing therapy, ischemic heart disease.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):40-44

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tanuha_07@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни лидируют среди всех причин смертности в России. На их долю приходится, соответственно, 29,1% и 16,9% от смертей по всем причинам [1]. Несмотря на успехи в профилактике и лечении ИБС за последние годы, она по-прежнему представляет собой одну из актуальных проблем современной кардиологии. Ишемическая болезнь сердца является одной из основных причин инвалидизации и смертности преимущественно среди лиц молодого и трудоспособного возраста [2,3]. Именно это и является важнейшей про-

блемой отечественного здравоохранения. Основную сложность в ее решении представляет лекарственное обеспечение кардиологических больных [4]. Сложность состоит в увеличении перечня лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Российской Федерации, появление большого количества дженерических препаратов, недостаточная информированность медицинских работников о фармакологических свойствах новых лекарственных препаратов [5].

Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются антиангинальными препаратами первой линии у пациентов со стабильной ИБС. В Европе преимущественно используются селективные БАБ, такие как метопролол, бисопролол, атенолол или небиволол [6]. Бисопролол обладает высокой кардиоселективностью и используется в клинической практике с 1992 г. На Российском рынке су-

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НижГМА

Чудиновских Татьяна Ивановна – очный врач-аспирант кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА

ществуют более 10 доступных по цене дженериков бисопролола [7]. В целом использование дженериков позволяет существенно экономить средства. На сегодняшний день они составляют 80% рынка фармпрепаратов в России. Дженерик – это препарат, обладающий доказанной взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом в отношении эффективности и безопасности [8,9]. Врачу часто приходится решать проблему выбора препарата, основываясь не только на данных о его клинической эффективности, но и на его реальной стоимости [10-12]. В действительности дженерические препараты очень распространены как среди врачей, так и среди пациентов. Считается, что они не уступают по эффективности оригинальному лекарству, однако официальных данных насчет этого недостаточно. Если говорить о доказательной базе эквивалентности дженерических препаратов, один из наиболее показательных и надежных источников – мета-анализ 30 сравнительных исследований оригинальных и дженерических лекарственных средств, применяемых при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы [13]. Результаты показали отсутствие различий в терапевтической эффективности как в целом, так и в отдельных классах препаратов. Однако необходимо отметить, что количество найденных сравнительных исследований с надежным дизайном очень невелико, в частности для БАБ – всего 6 исследований [14]. Следовательно, результаты данного исследования нельзя применить ко всем дженерикам, присутствующим на российском рынке.

В Российской Федерации доля расходов на здравоохранение за 2013 г. составила 6,3% от ВВП (по данным ВОЗ). Расходы на здравоохранение в нашей стране в расчете на душу населения существенно ниже, чем в большинстве развитых стран. Именно поэтому снижение затрат на лекарственные средства является актуальным [14].

Необходимость проведения фармакоэкономического анализа с целью оптимизации терапии ИБС хорошо обоснована в ряде работ [15-17].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности оригинального и дженерического бисопролола в достижении целевого уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных ишемической болезнью сердца, а также затратную эффективность (cost/effectiveness ratio) двух альтернативных медицинских вмешательств.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического комитета (ЛЭК) при Кировской ГМА от 07 ноября 2012 г. (протокол №12-13 от 07.11.2012 г.). В исследование были включены 60 больных ИБС (36 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 35 до 75 лет.

Критерии включения:

- Пациенты с ИБС через 14 дней после острого коронарного синдрома (эпизода нестабильной стенокардии или острого инфаркта миокарда без Q), со стабилизацией в I-II функциональный класс (ФК)
- Отсутствие достижения целевой ЧСС 55-60 ударов в минуту в покое;
- Хроническая сердечная недостаточность 1-3 ФК NYHA.
- Возраст старше 18 лет;
- Артериальная гипертензия 1-2 степени.

Функциональный класс стенокардии устанавливался согласно классификации степени тяжести стенокардии, предложенной канадским Сердечно-сосудистым обществом [6]. Стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН) устанавливалась на основании классификации хронической сердечной недостаточности, ФК ХСН – согласно классификации сердечной недостаточности [18]. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии невключения в исследование: ЧСС < 60/мин; инфаркт миокарда с Q-зубцом в анамнезе; атриовентрикулярная блокада 2-3 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 IV ФК; бронхиальная астма и хронический обструктивный бронхит; тяжелые нарушения функции печени (АЛТ и/или АСТ более 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 дней 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.

Все пациенты исходно принимали БАБ, отмывочный период не допускался. В течение 2 нед в стационаре проводилась титрация дозы по уровню ЧСС, артериальному давлению (АД), переносимости и эффективности. В качестве критериев эффективности считалось урежение ЧСС до 60 и менее уд/мин, и количество пациентов с достигнутым целевым значением офисной ЧСС. В случае недостижения целевой ЧСС и отсутствия возможности увеличить дозу БАБ к терапии добавлялся ивабрадин (Кораксан, Servier, Франция).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа А (n=30)	Группа Б (n=30)
Возраст, лет	61,2±7,5	59,4±8,5
Мужчины, n (%)	17 (56,7)	19 (63,3)
АГ 1/2 ст, n	4/26	4/26
ФВ ЛЖ, %	62,2±4,0	60,0±7,0
ИМТ, кг/м ²	28,4±5,0	26,9±3,1
ЧСС, уд/мин	70,0±5,6	69,5±5,2
САД, мм рт.ст.	128,2±10,4	129,8±12,5
ДАД, мм рт.ст.	79,7±6,3	81,5±5,6

Для всех показателей $p > 0,05$
 АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

Измерение АД проводилось аускультативным методом выслушивания тонов Короткова при помощи тонометра и фонендоскопа. Электрокардиограмма выполнялась на электрокардиографе Fukuda FX-7302 6-канальный (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях. Исследование проводилось исходно, через 2 и 6 нед.

Пациенты были рандомизированы (методом конвертов) в группу А или Б. Исходно пациентам группы А назначался оригинальный бисопролол (Конкор, Мерк КГаА, Германия), пациентам группы Б – дженерический препарат (Нипертен, КРКА-Рус ООО, Россия). Сопроводительная терапия была сопоставима во всех группах и проводилась согласно клиническим рекомендациям. Согласно протоколу исследования все назначенные препараты пациенты приобретали сами.

Для фармакоэкономического анализа применялся метод затраты/эффективность. Соотношение затраты/эффективность рассчитывались по формуле: $CER = DC / Ef$, где: CER – соотношение затрат и эффективности (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты (direct costs); Ef – эффективность лечения (effectiveness) [19].

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 из-

менений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. По данным таблицы видно, что группы были сопоставимы между собой.

Ко 2 нед терапии все пациенты (100%) достигли целевой ЧСС. Однако в группе А монотерапию БАБ получали 26 человек (86,7%), а в группе Б – 23 человека (76,7%; $p > 0,05$). При этом средняя суточная 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 дополнительно назначить ивабрадин потребовалось 4 пациентам (13,3%), а в группе Б – 7 пациентам (23,3%).

В количественном выражении в обеих группах было зафиксировано достоверное урежение ЧСС к концу наблюдения (табл. 2). Однако при оценке степени снижения ЧСС ($\Delta\%$ ЧСС) было выявлено, что в группе А урежение ЧСС было более значимым в сравнении с группой Б.

Через 6 нед терапии в группе А ЧСС ≤ 60 уд/мин сохранили 26 человек (86,7%), в группе Б – 17 человек (56,7%; $p < 0,05$).

В фармакоэкономическом анализе при определении затрат была учтена только стоимость препаратов, так как в обеих группах проводились одинаковые лечебно-диагностические мероприятия. Для расчета средней стоимости используемых лекарственных средств анализировались цены 5 аптечных сетей г. Кирова на 07.09.2015 (табл. 3).

Затраты на фармакотерапию рассчитывались за 6 нед наблюдения на всех представителей данной группы с учетом изменения дозировок и по необходимости – добавления ивабрадина.

Для каждого препарата был произведен расчет стоимости суточной дозы.

Общая стоимость пульсурежающей терапии за 6 нед терапии всех пациентов, а также расчет соотношения затраты-эффективность пульсурежающими препаратами, когда эффективность выражали количеством больных с целевой ЧСС, представлены в табл. 4.

Меньшее соотношение «затраты/эффективность» получено у терапии оригинальным препаратом. То есть, чтобы добиться целевой ЧСС у 1 больного, необходимо потратить 663,75 руб. за 6 нед.

Таблица 2. Динамика ЧСС на фоне терапии в исследуемых группах

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

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением в той же группе; † $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным значением в группе А

Таблица 3. Перечень исследуемых препаратов и их стоимостная характеристика

Название препарата	Торговая фирма	Количество препарата в упаковке	Цена упаковки, руб.
Конкор	Мерк КГаА, Германия	Бисопролол 5/10 мг №30	223,73/332,53
Нипертен	КРКА-Рус ООО, Россия	Бисопролол 5/10 мг №30	135/208,95
Кораксан	Servier, Франция	Ивабрадин 5/7,5 мг №56	1120,67/1152,33

Таблица 4. Фармакоэкономическая эффективность достижения целевой ЧСС

Параметр	Группа А (n=30)	Группа Б (n=30)
Затраты всех пациентов в течение курса, руб.	17257,53	18590,85
Пациенты, достигшие целевого АД через 6 нед, n (%)	26 (86,7)	17 (56,7)
Коэффициент стоимость/эффективность	663,75	1093,58

Таблица 5. Клинико-экономическая эффективность урежения ЧСС

Параметр	Группа А (n=30)	Группа Б (n=30)
Средние затраты на лекарственные препараты за 6 нед, руб/чел	575,25	619,7
ΔЧСС, уд/мин	11,87	8,93
Коэффициент стоимость/эффективность	48,46	69,40

Для анализа «затраты-эффективность», где в качестве критерия эффективности выступала величина урежения ЧСС (ΔЧСС) в абсолютных величинах, мы рассчитали среднюю стоимость терапии на 1 больного за 6 нед лечения.

За 6 нед терапии в группе А ЧСС уменьшилась с $70,0 \pm 5,6$ до $58,1 \pm 3,8$ уд/мин ($p < 0,05$), в группе Б – с $69,5 \pm 5,2$ до $60,5 \pm 3,9$ уд/мин ($p < 0,05$). Средняя стоимость 6-нед лечения на 1 человека: в группе А – 575,25 руб., группе Б – 619,7 руб. (табл. 5). Средняя стоимость 6-нед лечения 1 больного в группе А была меньшей.

Ниже представлены расчеты соотношения затраты/эффективность (CER) в группах:

$$CER_A = 575,25 / 11,87 = 48,46 \text{ руб.}$$

$$CER_B = 619,7 / 8,93 = 69,4 \text{ руб.}$$

При проведении расчетов оказалось, что соотношение «затраты/эффективность» меньше в группе А. То есть, для урежения ЧСС на 1 удар у пациента группы А потребовалось 48,46 руб. против 69,40 руб. в группе Б.

Таким образом, оба варианта фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» по степени урежения ЧСС и по количеству больных с положительным клиническим эффектом выявили, что наименьшее соотношение «затраты/эффективность» получено для оригинального бисопролола.

Обсуждение

Оригинальным бета-адреноблокатором бисопролола является Конкор производства компании «Мерк» (Германия). Его свойства и эффекты хорошо изучены и были доказаны в рандомизированных исследованиях [20,21].

В данном проспективном рандомизированном исследовании как оригинальный, так и дженерический бисопролол значительно уменьшили ЧСС в сравнении с исходными данными. Однако лучший пульсурежающий эффект отмечен при лечении, основанном на применении оригинального бисопролола.

В литературных источниках встречаются данные по сравнению терапевтической эффективности оригинального бисопролола с дженерическими препаратами [22]. Результаты свидетельствуют о том, что несомненным лидером по терапевтической эффективности является оригинальный препарат.

Именно влияние на ЧСС является одним из важных показателей эффективности БАБ. Имеется очень тесная связь между высокой ЧСС и внезапной сердечно-сосудистой смертью у мужчин, причем, независимо от других факторов риска. При этом урежение на каждые 10 уд/мин от исходной ЧСС > 70 уд/мин приводит к снижению летальности на 20%. Кроме того, уровень ЧСС достоверно коррелирует с размерами инфаркта миокарда, летальностью и частотой повторных инфарктов миокарда [23]. Также в исследовании BEAUTIFUL было выявлено, что у больных со стабильной стенокардией ЧСС > 70 уд/мин является независимым предиктором инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых осложнений [24]. Именно поэтому достижение целевой ЧСС так важно для пациента с ИБС. Задачей каждого врача является помочь пациенту выбрать более эффективный и экономически выгодный препарат.

В последнее время все чаще встречаются исследования с применением фармакоэкономического анализа. Фармакоэкономический анализ помогает рационально расходовать бюджет пациента и здравоохранения в целом, и является важнейшим инструментом управления качеством медицинской помощи.

Теоретически более низкая стоимость дженерика должна повысить доступность лечения и сдерживать цены на оригинальные препараты, но проведенный нами фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность» выявил, что лечение, основанное на

оригинальном бисопрололе обеспечивает меньшие затраты на урежение ЧСС у одного больного за 6 нед лечения, чем лечение дженерическим препаратом.

В литературе встречаются подобные исследования о сравнении фармакоэкономической эффективности различных препаратов бисопролола. По результатам одного из исследований у пациентов со стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких оригинальный бисопролол обладал более высокой фармакоэкономической эффективностью в сравнении с дженериками [25]. Таким образом показатели экономической оценки эффективности пульсурежающих препаратов должны являться критериями более рационального использования ограниченных ресурсов, выделяемых на здравоохранение. При регистрации дженериков в нашей стране не требуется фармакоэкономическое исследование [26], в связи с этим возможна «парадоксальная» ситуация: эффек-

тивное лечение оригинальным препаратом дешевле, чем лечение менее эффективным дженериком, хотя теоретически все должно быть наоборот.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что лечение, основанное на оригинальном препарате бисопролола и дженерике у больных ИБС обладают пульсурежающим эффектом в разной степени в пользу первого.

Проведенный в данной работе фармакоэкономический анализ выявил, что для урежения ЧСС у пациентов с ИБС с экономической точки зрения более выгодно применение оригинального бисопролола.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании Такеда. Однако, это не оказало влияния на результаты и собственное мнение авторов.

Литература

1. The Demographic Yearbook of Russia (2015). Moscow: Rosstat; 2016. In Russian Демографический ежегодник России (2015). Москва: Росстат; 2016).
2. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular disease mortality in the Russian Federation during the second half of the 20th century. *Kardiologia* 2000; (6): 4-6. In Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия: тенденции, возможные причины, перспективы. *Кардиология* 2000; (6): 4-8).
3. The Burden of cardiovascular disease mortality in Europe, Task force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; (18): 1231-48.
4. Drummond M, Dubois D, Garattini L, et al. Current trends in the use of pharmacoconomics and outcomes research in Europe. *Value Health* 1999; 2(5): 323-32.
5. Alekseev N.A., Alekseev M.N. Optimization of drug supply in a multidisciplinary hospital-based pharmaco-economic analysis. *Экономика здравоохранения* 2007; (1): 42-45. In Russian (Алексеев Н.А., Алексеев М.Н. Оптимизация лекарственного обеспечения в многопрофильной больнице на основе фармакоэкономического анализа. *Экономика здравоохранения* 2007; (1): 42-5).
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
7. Reference Vidal. Medicines in Russia, M., AstraFarmServis. Russian (Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: справочник. М: АстраФармСервис 2013).
8. Hot spots of modern cardiology: honest answers to pointed questions. Interactive discussion. Russian National Congress "Man and Medicine". Press release. *Consilium Medicum* 2010; 12 (5): 98-100. In Russian (Болевые точки современной кардиологии: добросовестные ответы на острые вопросы. Интерактивная дискуссия. Русский государственный конгресс «Человек и Лекарство». Пресс-релиз. *Consilium Medicum* 2010; 12(5): 98-100).
9. Meshkovskiy A.P. Place of generics in the pharmaceutical supply. *Farmateka* 2003; 3: 103-4. In Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3: 103-4)
10. Liutov N.G. Generics in the pharmaceutical market of Russia. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2001; 9 (24): 1118-9. In Russian (Лютлов Н.Г. Дженерики на фармацевтическом рынке России. *Русский Медицинский Журнал* 2001; 9(24): 1118-9).
11. Mnushko Z., Grekova I., Khizhnyak T., Skryleva N. Study of consumer and physician preferences in choosing chemotherapy drugs. *Provizor* 2000; (1): 12-5. In Russian (Мнушко З., Грекова И., Хижняк Т., Скрылева Н. Изучение потребительских и врачебных предпочтений при выборе химиотерапевтических препаратов. *Провизор* 2000; (1): 12-5).
12. Podkolozina M.V., Nemchenko A.S. Pharmaco-economic analysis: the problem of accessibility of cardiovascular drugs. *Provizor* 2000; (6): 20-2. In Russian (Подколозина М.В., Немченко А.С. Фармакоэкономический анализ: проблемы доступности сердечно-сосудистых лекарственных средств. *Провизор* 2000; (6): 20-2).
13. Kesselheim A., Misono A., Lee J. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (21): 2514-26.
14. Rudakova A.V. Original drugs and generics: the ambiguity of choice. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2012; 112(6): 32-34. In Russian (Рудакова А.В. Оригинальные препараты и дженерики: неоднозначность выбора. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова* 2012; 112(6): 32-4).
15. Martsevich SY, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. Efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *RSSC guidelines. Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (5) suppl: 1-22. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Толпыгина С.Н., и др.

- Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 7(5) приложение: 1-22).
16. Kalinina AM, Kontsevaya AV. Primary prevention of myocardial infarction in men of middle age (15-year follow-up): clinical and economic aspects of the problem. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (2): 134-46. In Russian (Калинина А.М., Концевая А.В. Первичная профилактика инфаркта миокарда у мужчин среднего возраста (15-летнее наблюдение): клинико-экономические аспекты проблемы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(2): 134-46).
 17. Kontsevaya AV, Kalinina AM, Koltunov IE, Oganov RG. Socio-economic impact of acute coronary syndrome in the Russian Federation. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (1): 158-66. In Russian (Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е., Оганов Р.Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011; 7(1): 158-66).
 18. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (forth revision). *Serdchnaya Nedostatochnost'* 2013; 14 (7): 379-472. In Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2013; 14 (7): 379-472).
 19. Vorobyev PA, ed. Clinical and economic analysis. Moscow: Nyudiamed; 2008. In Russian (Воробьев П.А., ред. Клинико-экономический анализ. Москва: Ньюдиамед; 2008).
 20. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112(16): 2426-2435.
 21. Weber F, Schneider H, von Armin 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.
 22. Grigorieva N.Yu., Sharabrin E.G., Kuznetsov A.N. Comparison of clinical efficacy of original bisoprolol and its generic drug in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Ration Pharmacother Cardiol* 2010; 6(4): 497-501. In Russian (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(4): 498-501).
 20. Britov A.N., Pozdnjakov Ju.M., Volkova Je.G. et al. Cardiovascular prevention. National guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2011; 6 suppl 2: 1-64. In Russian (Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 6: Приложение 2: 1-64).
 21. Bruguera Cortada J, Varela A. Role of heart rate in cardiovascular diseases: how the results of the BEAUTIFUL study change clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (1) (Suppl.): 9-12.
 22. Grigorieva N. Yu, Belousov D. Y, Afanas'yeva E. V., Efremova E. A. Cost effectiveness analysis in the use of drugs of bisoprolol in patients with stable angina. *Consilium Medicum* 2013; (5): 78-82. In Russian (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; (5): 78-82).
 23. Tarlovskaya E. I. Generics in clinical practice. *Arterial'naya gipertoniya* 2009; 15(4): 512-515. In Russian (Тарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике. *Артериальная гипертония* 2009; 15(4): 512-515).

Поступила: 12.01.2016

Принята в печать: 18.01.2016