

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор® Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231–8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353; 9–13.

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор® Кор), 5 або 10 (Конкор®) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор:

АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання,

діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

UA-CONC-PUB-012021-034

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості

UA-CONC-00003

Ю.С. Рудик, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань
ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків



Ю.С. Рудик

Терапевтичні властивості високоселективних β -блокаторів у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями

Високоселективні β -блокатори є препаратами вибору та широко використовуються при низці серцево-судинних захворювань, зокрема за серцевої недостатності (СН), ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ). На перший погляд, ці препарати можуть здаватися взаємозамінними, утім, вони мають певні фармакокінетичні відмінності, різні доказову базу та представленість у сучасних міжнародних настановах. Чим бісопролол відрізняється від інших високоселективних β -блокаторів, а насамперед від небівололу? Спробуємо надати відповідь на це запитання в нашому огляді.

Який препарат є селективнішим до β_1 -адренорецепторів?

Препарати класу β -блокаторів відрізняються за селективністю щодо адренорецепторів. Прототип усіх β -блокаторів пропранолол (як і низка інших лікарських засобів цього класу – карведилол, лабеталол, соталол тощо) не демонструє клінічно значимих відмінностей у селективності щодо β_1 - та β_2 -адренорецепторів; деякі з них блокують також α -адренорецептори. Інші β -блокатори (наприклад, атенолол, бісопролол, метопролол, небіволол тощо) тією чи іншою мірою є селективними щодо β_1 -адренорецепторів, представлених переважно в серці. Саме тому такі β -блокатори називають кардіоселективними.

Селективність до β_1 -адренорецепторів має велике клінічне значення, адже блокада β_2 -адренорецепторів може зумовлювати різноманітні небажані наслідки. Так, блокада β_2 -адренорецепторів периферичних артерій спричиняє їхнє звуження з появою відчуття холоду в кінцівках і погіршенням перебігу патології цих судин (Marshall A.J. et al., 1976; Fonseca V.A., 2010; Hirst J.A. et al., 2015). Натомість у контрольованому клінічному дослідженні L.L. Van de Ven і співавт. (1994) застосування бісопрололу у пацієнтів з АГ та супутньою проміжною кульгавістю не зумовило ніякого занепокоєння щодо погіршення ішемії кінцівок.

Чимало повідомлень стосувалися погіршення глікемічного контролю під час лікування β -блокаторами, тоді як використання кардіоселективного засобу допомагає мінімізувати ці ефекти (Fonseca V.A., 2010; Hirst J.A. et al., 2015). Доведено, що бісопролол не асоціюється з погіршенням показників вуглеводного та ліпідного обміну (Janka H.U. et al., 1986).

Блокадою β_2 -адренорецепторів у неспосмогваних м'язах дихальних шляхів може бути посилений бронхоспазм у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень або бронхіальною астмою (Lipworth B. et al., 2016). Неселективні β -блокатори збільшують ризик загострень астми, тоді як селективні не мають такого негативного впливу (Morales D.R. et al., 2017). За допомогою нещодавнього рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження M.R. Bennett і співавт. (2020) продемонстровано, що бісопролол не погіршує відповіді на салбутамол при індукованій бронхоконстрикції.

Застосування неселективних β -блокаторів пов'язане з виникненням або посиленням еректильної дисфункції (Espinola-Klein C. et al., 2011), тоді як бісопролол не погіршував сексуальну функцію у чоловіків з АГ (Broekman C.P. et al., 1992; Mustafaev I.I. et al., 2013).

Цікавим є питання щодо ступеня селективності в т. зв. високоселективних β -блокаторів. Іноді зазначається, що небіволол має вищу селективність (порівняно з бісопрололом), але насправді дослідження з порівнянням цих препаратів продемонстрували суперечливі результати. Зокрема, існують експериментальні дані щодо більшої селективності бісопрололу порівняно з небівололом (Maack C. et al., 2001). Так, у цій роботі в культурі ізолятованих клітин міокарда людини була показана 3-4-кратна β_1 -селективність небівололу та 16-20-кратна бісопрололу.

Фармакокінетичні відмінності та їхні клінічні наслідки

Суттєвою відмінністю небівололу від бісопрололу є екстенсивний та варіабельний метаболізм при першому проходженні через печінку (AlHabeeb W. et al., 2021). Різниця в швидкості метаболізму небівололу в різних людей зумовлює відмінності у фармакокінетиці, зокрема в часі досягнення максимальної концентрації та тривалості періоду напіввиведення. Існує приблизно 8-кратна різниця в біодоступності та 15-кратна в експозиції небівололу між «хорошими» й «поганими» метаболізаторами препарату. За допомогою нещодавнього дослідження продемонстровано, що коефіцієнт варіації площі під кривою «концентрація – час» у плазмі після перорального прийому є значно більшим для небівололу, метопрололу,

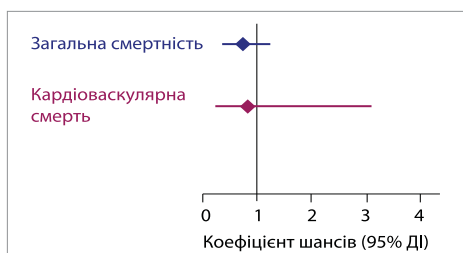


Рис. Порівняння впливу бісопрололу та небівололу на загальну смертність і кардіоваскулярну смерть у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за допомогою мережевого метааналізу (адаптовано з Chatterjee S. et al., 2013)

Примітка. Коефіцієнт шансів <1 надає перевагу бісопрололу.

пропранололу та карведилолу порівняно з бісопрололом чи атенололом (Ågesen F.N. et al., 2019). Бісопролол не піддається такому значному метаболізму при першому проходженні печінки, тому він має прогнозовану фармакокінетику, отже, й передбачуваніший терапевтичний ефект. Окрім того, екстенсивний метаболізм небівололу в печінці зумовлює ще одну проблему – значний потенціал лікарських взаємодій з іншими інгібіторами цитохрому CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин, тербінафін, бупропіон, хлорохін тощо) (AlHabeeb W. et al., 2021).

Порівняння бісопрололу та небівололу за ІХС і СН

Наразі не проведено жодного прямого порівняльного рандомізованого дослідження бісопрололу та небівололу у пацієнтів з ІХС або СН, однак кожен із препаратів був добре вивчений (порівняно із плацебо) у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (бісопролол у програмі досліджень CIBIS і небіволол у випробуванні SENIORS), що надало змогу провести мережевий метааналіз для непрямого порівняння (Chatterjee S. et al., 2013). Що стосується впливу на смертність, то достовірної різниці між препаратами не було, хоча при застосуванні бісопрололу спостерігалася тенденція до меншої загальної смертності та серцево-судинної смертності (рис.).

Варто зазначити, що, на відміну від бісопрололу, небіволол відсутній в оновлених американських рекомендаціях із ведення СН (ACC, 2021). У європейських настановах із ведення гострої та хронічної СН (ESC, 2021) небіволол поки що згадується, але із застереженням про відсутність доказів щодо зниження кардіоваскулярної чи загальної смертності в пацієнтів із СН (або принаймні не гіршої ефективності порівняно з лікуванням, яке має такі докази).

Порівняння бісопрололу та небівололу за АГ

За допомогою декількох досліджень порівнювали бісопролол і небіволол у лікуванні АГ та не виявили суттєвої різниці в зниженні артеріального тиску (Czuriga I. et al., 2003; Simova I.I. et al., 2009). Однак варто зазначити, що ці випробування мали або невелику тривалість (до 16 тиж), або малу популяцію пацієнтів.

Цікавий аспект терапії АГ – вплив на частоту серцевих скорочень; її зменшення в стані спокою – важлива детермінанта покращення прогнозу в пацієнтів з ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків, які отримують кардіоселективні β -блокатори (Chen Y.D. et al., 2020). Під час проведення рандомізованого випробування NEBIS спостерігалася значна тенденція ($p=0,06$) до більшого зниження частоти серцевих скорочень через 3 год після введення бісопрололу (середня зміна – 24 уд./хв) порівняно з небівололом (середня зміна – 15 уд./хв) (Czuriga I. et al., 2003).

Також з огляду на недостатню кількість прямих порівняльних випробувань цікаво проаналізувати інші рандомізовані дослідження бісопрололу та небівололу з активним контролем. Так, небіволол продемонстрував зрівняну з атенололом ефективність за есенціальної гіпертензії (Simon G. et al., 1993; Badar V.A. et al., 2011), ізолюваної систолічної гіпертензії (Badar V.A. et al., 2011), АГ у хворих на цукровий діабет 2 типу (Fogari R. et al., 1997), у пацієнтів з АГ при виконанні ізометричних вправ (Arosio E. et al., 2002). Водночас бісопролол при порівнянні з атенололом продемонстрував більше зниження АТ (Lewis R. et al., 1988; Bühler F.R. et al., 1986), центрального АТ (Zhou W.J. et al., 2013), АТ у людей похилого віку та в нечорношкірих пацієнтів з АГ (Neutel J.M. et al., 1993), більший вплив на середньодобовий АТ (Neutel J.M. et al., 1993), а також АТ у положенні стоячи (Dixon M.S. et al., 1990). Так само порівняно з метопрололом небіволол продемонстрував схожу ефективність (Germino F.W. et al., 2012), бісопролол – більший вплив на АТ під час фізичних навантажень у пацієнтів з АГ (Haasis R. et al., 1987).

Ефективність бісопрололу в умовах реальної клінічної практики

На особливу увагу заслуговують результати тривалого (до 14 років) когортного дослідження з вивчення ефективності бісопрололу порівняно з іншими препаратами в >7500 пацієнтах зі стенокардією в умовах реальної клінічної практики (Sabidó M. et al., 2019). Лікування бісопрололом асоціювалося із суттєвим зниженням смертності порівняно з об'єднаними даними щодо інших β -блокаторів (відносний ризик (BP) 0,45; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,34-0,61), а також з не- β -блокаторами (BP 0,50; 95% ДІ 0,38-0,66). Для небівололу таких вражаючих даних в умовах реальної клінічної практики отримано не було.

UA-CONC-PUB-092021-060
UA-CONCO-00009

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку оригінальний бісопролол представлено препаратом Конкор (фармацевтична компанія «Асіно») в широкому спектрі дозувань – Конкор (5, 10 мг), а також унікальний Конкор КОР (2,5 мг). На сьогодні бісопролол є одним з найбільш досліджених представників β -адреноблокаторів, який продемонстрував високу безпеку й ефективність у >70 клінічних дослідженнях.

Добре відомо, що фармакологічні властивості β -адреноблокаторів обумовлені активністю їхніх ізомерів. Так, (S)-ізомер за β -блокувальними властивостями зазвичай у 50-100 разів перевершує (R)-форми, а т. зв. неспецифічні (наприклад, внутрішня симпатомімітична активність) характерні для (R)-стереоізомеру. Слід підкреслити, що молекула бісопрололу має декілька стереохімічних ізомерів, які відрізняються фармакодинамікою та метаболізмом. Конкор складається з (S)- і (R)-ізомерів у суворо визначених пропорціях. У цьому контексті стає зрозумілим, чому оригінальний препарат бісопрололу характеризується доведеною високою кардіоселективністю і безпекою.