

На правах рукописи

ЧУДИНОВСКИХ
ТАТЬЯНА ИВАНОВНА

**КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тарловская Екатерина Иосифовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая научным отделом клинической
кардиологии Тюменского кардиологического
научного центра – филиала Томского НИИМЦ РАН

Гапон Людмила Ивановна

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ

Чесникова Анна Ивановна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, с авторефератом на сайте ВАК РФ <http://vak.ed.gov.ru>, на сайте университета <http://www.psma.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Смертность от болезней системы кровообращения в России составляет 55,4 % среди всех причин смерти и является одной из самых высоких в мире. Более того, можно говорить о сверхсмертности мужчин, уровень смертности которых превышает уровень смертности женщин от болезней системы кровообращения в целом в 4,7 раза, от ишемической болезни сердца (ИБС) – в 7,2, от инфаркта миокарда – в 9,1 и от цереброваскулярных болезней – в 3,4 раза (The Demographic Yearbook of Russia, 2010).

Ишемическая болезнь сердца – группа заболеваний, обусловленных абсолютной или относительной недостаточностью коронарного кровообращения. Она выделена как самостоятельное заболевание Всемирной организацией здравоохранения в 1965 г. в связи с большой социальной значимостью. Опасность ИБС заключается в скоростижной смерти. На долю ее приходится примерно 2,3 млн смертей в год (ВОЗ, 2016).

Применение экономических критериев оценки эффективности антиишемической терапии представляет особый интерес на современном этапе в связи с высокой распространенностью ИБС, несмотря на успехи в ее профилактике и лечении за последние годы.

В качестве препаратов первой линии антиангинальной терапии при ИБС применяются бета-адреноблокаторы (БАБ), а у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) для улучшения прогноза. Их значение в медицине настолько велико, что ученым, принимавшим участие в их создании, была вручена Нобелевская премия в 1988 г. (Houston M.C., Hodge R., 1988).

С целью экономии бюджета очень часто происходит замена оригинального препарата генериком. Производители генериков акцентируют внимание на том, что их препараты ничем не отличаются от оригинальных, кроме цены, которая в несколько раз ниже. Сложность состоит в увеличении перечня лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке, появлении большого количества генерических средств, недостаточной информированности медицинских работников о фармакологических свойствах новых копий лекарственных препаратов.

Кроме врачей, интерес к проблемам экономической оценки эффективности лечения проявляют и организаторы здравоохранения. Этот интерес обусловлен появлением альтернативных методов терапии, большого количества новых дорогостоящих медицинских технологий, лекарственных препаратов, повышением стоимости медицинских услуг, а также относительной ограниченностью денежных средств, выделяемых на здравоохранение. Фармакоэкономика является тем самым инструментом, который позволяет оценить стоимость единицы клинического эффекта и правильно расставить приоритеты (Ягудина Р.И., Куликов А. Ю., Тихомирова А.В., 2009).

В современной медицине очень важно из всех возможных стратегий лечения выбрать оптимальную как по цене, так и по клинической результативности (Арина Е.Е., Рашид М.А., 2011). Поэтому сделать правильный выбор без проведения клинико-экономических исследований невозможно (Проценко М.В., Королева Н.И., 2012).

Бесспорно, что оригинальные препараты всегда будут противопоставляться генерическим. Тем не менее их конкуренция на фармацевтическом рынке должна быть основана на строгом соблюдении требований к качеству производства и оригинальных, и воспроизведенных лекарственных средств, на результатах анализов биоэквивалентности, а также данных клинических исследований.

Всё это определяет актуальность настоящей работы.

Степень разработанности темы

В России работы по изучению клинико-экономической эффективности препаратов немногочисленны. С позиции пациента, врача и здравоохранения в целом в условиях с ограниченными ресурсами важно выбрать оптимальное медицинское вмешательство с точки зрения фармакоэкономики. В большинстве отечественных работ оценивается клинико-экономическая эффективность антигипертензивной терапии (Тарловская Е.И. и др., 2011; Мальчикова С.В. и др., 2008; Остроумова О.Д. и др., 2008). К сожалению, недостаточно информации о сравнительной пульсурежающей, антиаритмической эффективности оригинального бисопролола и его генерических форм у пациентов после ОКС. В литературе встречается сравнительный анализ терапевтической эффективности бисопролола и воспроизведенных препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца (Григорьева Н.Ю. и др., 2016), однако нет данных их сравнительного клинико-экономического анализа. Вопрос оригинальных препаратов и их аналогов требует более широкого освещения, так как медицинские последствия, сопряженные с неадекватным контролем симптомов, приводят к финансовым потерям, так как приходится увеличивать объем медикаментозного и немедикаментозного вмешательства. Потому вопрос оригинальных препаратов и их аналогов требует более широкого освещения. Фармакоэкономика является тем самым инструментом, который позволяет оценить стоимость единицы клинического эффекта и правильно расставить приоритеты.

Цель исследования

Провести сравнительный клинико-экономический анализ применения оригинальной и генерических форм бисопролола у пациентов, перенесших ОКС.

Задачи исследования

1. Оценить антиишемическую и антиаритмическую эффективность терапии (оригинального бисопролола и двух его генерических форм) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром.

2. Оценить безопасность использования трех вариантов бисопролола у пациентов, перенесших ОКС.
3. Оценить качество жизни при использовании трех вариантов бисопролола.
4. Сравнить клинические эффекты трех препаратов бисопролола с применением анализа «затраты – эффективность».
5. Оценить стоимость года качественной жизни в процессе использования трех вариантов бисопролола с применением анализа «затраты – полезность».
6. На основании результатов клинико-экономического анализа разработать рекомендации по включению различных форм бисопролола в перечень лекарственных препаратов направления «Ишемическая болезнь сердца» для лечебно-профилактических учреждений.

Научная новизна исследования

1. Проведен проспективный сравнительный клинико-экономический анализ эффективности терапии оригинальным бисопрололом и его генерическими формами, когда в качестве критерия эффективности использовали не только пульсурежающий эффект, но и увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) с использованием метода тканевой доплерографии, качество жизни пациентов с обоснованием экономически наиболее выгодного варианта лечения.
2. Проведен анализ «затраты – эффективность» трех вариантов бисопролола у пациентов, перенесших ОКС.
3. На основании полученных данных рекомендован наиболее экономически выгодный бисопролол для лечения пациентов, перенёсших ОКС.

Теоретическая и практическая значимость

1. Результаты проведённого исследования непосредственно относятся к практической медицине.
2. Научно обосновано применение оригинального бисопролола в качестве наиболее оптимального и фармакоэкономически выгодного варианта терапии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром.
3. Составлены рекомендательные письма для лечебно-профилактических учреждений об экономических преимуществах включения изученных БАБ в формулярные списки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оригинальный бисопролол обладает большим пульсурежающим, антиаритмическим и антиишемическим эффектами и более выраженным влиянием на толерантность к физической нагрузке у пациентов после острого коронарного синдрома.

2. Оригинальный и генерические препараты бисопролола безопасны и не оказывают отрицательного влияния на функцию почек, углеводный и липидный обмен у пациентов, перенесших острый коронарный синдром.

3. Оригинальный бисопролол является самым экономичным для достижения основных клинических эффектов согласно анализу «затраты – эффективность» и наименее затратным в улучшении качества жизни.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации темы – 115021010132 от 10 февраля 2015 года.

Соответствие работы паспорту специальности

Работа связана с изучением медикаментозной и немедикаментозной терапией сердечно-сосудистых заболеваний коронарных артерий, что соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проведен поиск отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, лично был осуществлен отбор пациентов в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. Автор самостоятельно проводила физикальное обследование пациентов, оценку клинического состояния, анализ лабораторных и инструментальных обследований, статистическую обработку данных, обобщение и анализ полученных результатов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения неотложной кардиологии КОГБУЗ «Кировская городская клиническая больница №1», терапевтического отделения клиники ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России. Материалы диссертации используются для преподавания на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Апробация

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на следующих конференциях и форумах: III Международная конференция Евразийской ассоциации терапевтов (Пермь, 2015); IV Международная конференция Евразийской ассоциации терапевтов (Нижний Новгород, 2016); XI Научно-практическая конференция (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии (Москва, 2015); X Научно-практическая конфе-

рениция «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии (Москва, 2013); 83rd EASCongress (Glasgow, 2015); 84th EASCongress (Innsbruck, 2016); V конференция юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» (Ростов-на-Дону, 2016); XX Юбилейный международный кардиологический форум «Кардиология XXI века: наши успехи» (Нижний Новгород, 2016); всероссийская конференция «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и международный форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества (Рязань, 2016); Heart Failure 2016, and the 3rd World Congress on Acute Heart Failure 2016; IV Международная конференция Евразийской ассоциации терапевтов (Нижний Новгород, 2016). Кроме того, получены диплом за III место в конкурсе научных работ молодых ученых по специальности «Кардиология» в рамках XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2016) и диплом за III место в конкурсе стендовых докладов, прошедшем в рамках IV Международной конференции ЕАТ (Нижний Новгород, 2016).

Апробация работы проведена на совместном заседании научного координационного совета по кардиологии и терапии и кафедр госпитальной терапии № 1 и пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России 4 апреля 2017 года (протокол № 3/1).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК МОН РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, 2 конкурсные работы, отмеченные призовыми местами, 3 доклада на зарубежных конгрессах, тезисы.

Объем и структура диссертации

Материалы работы изложены на 128 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 184 литературных источника, из них 92 отечественных и 92 зарубежных. Диссертация содержит 30 таблиц, 9 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Клиническое исследование проводилось на базе клиники ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России от 07 ноября 2012 г. (протокол № 12–13 от 07.11.2012 г.).

Длительность исследования составляла 6 недель, из них 2 недели стационарного лечения и 4 недели самостоятельного приема препаратов подобранной терапии амбулаторно. В течение первых 2 недель в стационаре проводилась титрация дозы БАБ по уровню частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериальному давлению, переносимости и эффективности. В случае недостижения целевой ЧСС и невозможности увеличить дозу БАБ к терапии добавлялся ивабрадин («Кораксан», Servier, Франция).

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); сохранная фракция выброса более 50 %; отсутствие достижения целевой ЧСС 55–60 уд. в минуту в покое; хроническая сердечная недостаточность I–IIА стадии, I–III функционального класса (классификация ХСН ОССН 2002); возраст старше 18 лет; артериальная гипертензия 1-й и 2-й степени повышения артериального давления (АД); наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента.

Критерии исключения: ЧСС менее 60 в минуту, инфаркт миокарда с Q в анамнезе; исходно имеющаяся атриовентрикулярная блокада высокой степени; синдром слабости синусового узла; выраженная синоатриальная блокада; артериальная гипертензия 3-й степени; стенокардия III–IV ФК; инсульт в течение 6 месяцев до включения в исследование; сердечная недостаточность IIБ–III ст. и 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-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; гемодинамически значимые пороки; наличие искусственного водителя ритма.

Критерии преждевременного завершения исследования: развитие серьезного нежелательного явления; решение врача; отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; непереносимость исследуемого препарата; несоблюдение протокола исследования.

В соответствии с целью и задачами работы в исследование были включены 93 пациента в возрасте от 35 до 78 лет (средний возраст составил $61,0 \pm 8,0$ г.). Среди них мужчин – 54 (58,1 %); женщин – 39 (41,9 %). В данном исследовании проводилась рандомизация методом конвертов.

Все пациенты были рандомизированы на три группы: А, В и С. Пациенты группы А принимали оригинальный бисопролол – «Конкор» (Мерк КГаА, Германия), пациенты группы В принимали «Нипертен» (КРКА-Рус ООО, Россия) и пациенты группы С – «Коронал» (Зентива а.с., Словацкая Республика).

Пациенты трёх групп были сопоставимы по исходным данным – табл. 1.

Методы исследования

На каждом визите производили оценку жалоб, физикальное обследование по стандартной общепринятой схеме, без каких-либо особенностей. Вся информация вносилась в индивидуальную карту больного.

Лабораторная диагностика включала в себя определение общего холестерина и липидного спектра, уровня сахара крови, скорости клубочковой фильтрации. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ. Данная формула рекомендуется в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации (KDIGO, 2013; Национальные рекомендации: хроническая болезнь почек, 2012).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n=93$)

Показатель	Группа А ($n=30$)	Группа Б ($n=30$)	Группа С ($n=33$)
Возраст	61,2±7,5	59,4±8,5	62,3±7,9
Пол муж./жен.	17/13	19/11	18/15
Гипертоническая болезнь 1–2-й ст.	4/26	4/26	8/25
Фракция выброса левого желудочка, %	62,2±4,0	60,0±7,0	61,6±3,6
Индекс массы тела, кг/м ²	28,4±5,0	26,9±3,1	30,0±4,5
ЧСС, уд/мин	70,0±5,6	69,5±5,2	70,1±6,2
САД, мм рт. ст.	128,2±10,4	129,8±12,5	127,1±11,2
ДАД, мм рт. ст.	79,7±6,3	81,5±5,6	80,5±6,4
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	85,8±13,1	85,0±16,9	85,1±13,5

Примечание. Для всех показателей $p>0,017$.

Инструментальная диагностика: измерение АД с помощью стетофонендоскопа и сфигмоманометра; электрокардиографию (ЭКГ) регистрировали на электрокардиографе Fukuda FX-7302, 6-канальный в 12 общепринятых отведениях. Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли на аппарате Vivid E9 производства General Electric (США) в М-модальном (одномерная ЭхоКГ), В-модальном (двухмерная ЭхоКГ) и доплеровском режимах с помощью датчиков 3,5 МГц в постоянном и импульсном режимах с расчетом основных показателей структуры и функции сердца в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии. Оценивали следующие структурные показатели: массу миокарда левого желудочка, г; переднезадний конечный

диастолический размер левого предсердия, мм; конечный диастолический объем левого предсердия, мл; индекс конечного диастолического объема левого предсердия, мл/м²; переднезадний конечный диастолический размер левого желудочка, мм; толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, мм; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, мм; индекс массы миокарда левого желудочка; индекс относительной толщины; фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %.

Для определения диастолической функции левого желудочка проводили оценку показателей трансмитрального кровотока, таких как: отношение пиковых скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (E/A, м/с), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс), период изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс) в режиме PW. Для этого доплеровский контрольный объем устанавливали в приносящем тракте левого желудочка сразу над местом смыкания створок митрального клапана параллельно кровотоку.

Скорость движения латеральной части кольца митрального клапана рассчитывалась с использованием метода тканевой доплерографии, которая имеет неоспоримые преимущества перед использованием традиционной импульсно-волновой доплерографии, так как она в меньшей степени зависит от преднагрузки и при повышении давления наполнения левого желудочка сопровождается увеличением значения показателя E/e.

Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с использованием аппаратно-программного комплекса с цифровой записью «Кардиотехника-04-8» («Инкарт», Санкт-Петербург) с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ в 12 отведениях. Чтение проводилось с помощью компьютерной диагностической системы для суточного мониторирования «Инкарт». Все результаты автоматического анализа контролировались и редактировались врачом функциональной диагностики для исключения ошибок в заключениях исследования.

Тредмил-тест проводили на аппарате SCHILLER. Для теста использовали модифицированный протокол Брюса (Mod. R. Bruce). Критериями остановки теста служили: достижение субмаксимальной ЧСС, ангинозный приступ без ишемических изменений ЭКГ, ишемическое смещение сегмента ST (депрессия или подъем на 1 мм) без ангинозной боли; угрожающие жизни нарушения ритма сердца; усталость или одышка пациента, препятствующая продолжению пробы; отказ пациента от продолжения выполнения пробы; падение систолического артериального давления (САД) на 10–20 мм рт. ст. при увеличении мощности следующей ступени нагрузки; повышение САД более 220 мм рт. ст., если диастолическое артериальное давление (ДАД) достигает 110 мм рт. ст.; симптомы нарушения функции нервной системы (нарушение координации движений, головокружение, бледность, тошнота); признаки недостаточной периферической перфузии (интенсивные боли в икроножных мышцах); появление резкой слабости и усталости пациента. Анали-

зировали следующие параметры тредмил-теста: общая продолжительность нагрузки, объем выполненной работы, которые выражаются в метаболических эквивалентах (MET), наличие, степень и продолжительность депрессии сегмента ST (с), продолжительность восстановительного периода (с). В работе оценивали следующие гемодинамические параметры тредмил-теста: максимальную ЧСС, максимальные САД и ДАД. Для оценки качества жизни использовали валидированную версию международного опросника EuroQol-5D (EQ-5D).

Для расчета клинико-экономических показателей в данной работе применяли анализ «затраты – эффективность» по формуле

$$CER = DC / Ef,$$

где CER – соотношение затрат и эффективности (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты (direct costs); Ef – эффективность лечения (effectivness), и анализ «затраты – полезность»

$$CUR = DC / Ut,$$

где CUR – соотношение затрат и полезности альтернативы; DC – прямые затраты (direct costs); Ut – показатель полезности (utility), QALY.

Для расчёта средней стоимости используемых лекарственных средств анализировались цены по 5 произвольно выбранным аптекам аптечных сетей г. Кирова на 07.09.2015 – расчет затраченных средств выполнялся как произведение средней стоимости 1 мг препарата на его среднесуточную дозу и длительность лечения.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Исследованные величины представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения средней величины; медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me[LQ;UQ]). Для проверки на нормальность распределения использовала критерий Шапиро-Уилка. Для ряда данных гипотеза о нормальности распределения была отвергнута. Если показатели имели нормальное распределение, применяли методы параметрической статистики. При сравнении трех групп для оценки достоверности межгрупповых различий количественных показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, применяли дисперсионный анализ с критерием Ньюмана-Кейлса. В случае распределения количественных признаков, отличного от нормального, значимость различий между группами проверялась с помощью критерия Крускала-Уоллиса, для качественных – критерий χ^2 . Отличия между группами были достоверными при значении $p < 0,017$. Для оценки показателей в динамике, применяли парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На разных этапах наблюдения из исследования выбыло 2 человека из группы С по причине невозможности соблюдения протокола. Поэтому оценивали эффективность и безопасность препаратов у пациентов, завершивших исследование.

Через 14 дней все пациенты (100 %) в группе А и В достигли целевой ЧСС. В группе С на 14-й день у 1 пациента была зафиксирована ЧСС более 60 уд/мин. С целью урежения синусного ритма ему была увеличена доза БАБ. Также в группе С на 3-й день у другого пациента отмечалась брадикардия с ЧСС менее 50 уд/мин, сопровождающаяся слабостью и головокружением. Доза БАБ была уменьшена.

Нескольким пациентам потребовалось назначение ивабрадина. В группе А комбинации БАБ + ивабрадин получали 4 пациента (13,3 %), в группе В и С – по 7 пациентов (23,3 и 22,6 % соответственно). К окончанию исследования целевую ЧСС сохранили 68 пациентов (75,8 %) из 91. Из них в группе А ЧСС 55–60 уд/мин сохранили 26 человек (86,7 %), в группе В – 17 человек (56,7 %), в группе С – 25 человек (80,6 %) ($p=0,018$). В группе А через 6 недель терапии целевая ЧСС без изменения начальной дозы сохранилась у 18 пациентов (69,2 %) из 26, при увеличении дозы – у 5 (19,2 %), при комбинации БАБ + ивабрадин – у 3 пациентов (11,5 %). В группе В: 11 пациентов (64,7 %) из 17 сохранили целевую ЧСС без изменения начальной дозы, при увеличении дозы – 2 (11,8 %), при комбинации БАБ + ивабрадин – 4 пациента (23,5 %). В группе С: 14 пациентов (56 %) из 25 без изменения первоначальной дозы, при увеличении дозы – 5 пациентов (20 %) и при комбинации БАБ + ивабрадин – 6 (24 %).

В абсолютных значениях достоверное урежение ЧСС к 6-й неделе терапии было зарегистрировано во всех трех группах (табл. 2). Достоверных отличий по степени урежения ЧСС между группами выявлено не было ($p=0,076$).

Таблица 2 – Динамика офисной ЧСС в процессе лечения

Показатель	Группа А (N=30)		Группа В (N=30)		Группа С (N=31)	
	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.
ЧСС, уд/мин	70,0±5,6	58,1±3,8 *	69,7±5,2	60,5±3,9*	70,5±6,1	59,2±2,9*
ΔЧСС, уд/мин Me[LQ;UQ]	11,0 [8,0;15,0]		9,0 [4,0;13,0]		11,0 [7,0;14,0]	
Δ ЧСС, % Me[LQ;UQ]	16,7 [12,9;20,3]		13,5 [6,1;18,6]		15,9 [10,8;19,7]	

Примечание: * – различия с исходным значением достоверны ($p<0,001$).

Нами был проведен расчет средней ЧСС через 6 недель у пациентов, находящихся на монотерапии БАБ и получающих различные дозы оригинального бисопролола и его генерических форм. При приеме одинаковой дозы бисопролола (10 мг) ЧСС без достоверных различий между группами. Получены достоверные различия между группами по степени динамики ЧСС

($p=0,016$), в группе А она составила 20,2%, что достоверно больше, чем в группе С – 12,8% ($p=0,016$). В группе В данный показатель составили 11,7 %, что достоверно не отличалось от показателя в группах А и С ($p=0,019$ и $p=0,716$ соответственно). Все это свидетельствует о большем пульсурежающем эффекте оригинального БАБ.

Средняя доза БАБ в группе А составила $7,1\pm 3,0$ мг, в группе В – $8,3\pm 2,6$ мг, в группе С – $9,2\pm 1,7$ мг.

Все нежелательные явления, зарегистрированные на визитах, не потребовали отмены исследуемой терапии. Отмечено в группе А 2 случая тошноты, 1 случай запора, в группе В – 2 случая тошноты, 1 случай диареи, в группе С – 3 случая тошноты, 2 случая метеоризма. Достоверных различий по количеству нежелательных явлений между группами не выявлено.

По результатам СМЭКГ к 6-й неделе удалось добиться достоверного снижения суточной ЧСС во всех группах ($p<0,05$). В группе А данное снижение достоверно больше, чем в В ($p=0,008$), без достоверных различий с группой С ($p=0,035$) (рис. 1).

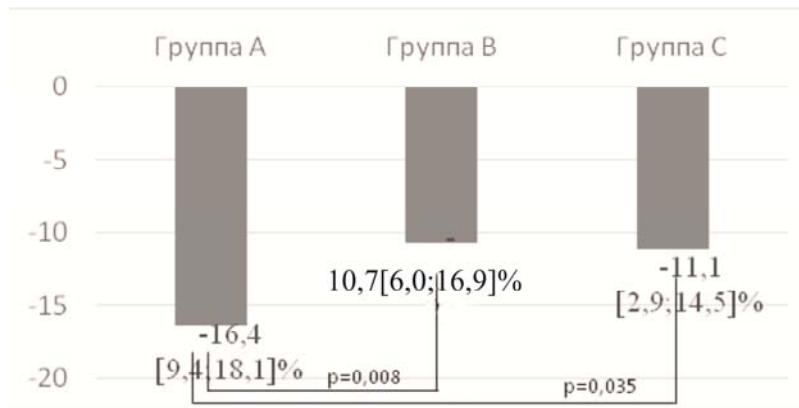


Рисунок 1 – Снижение суточной ЧСС в зависимости от группы лечения, %

Нами отмечены также достоверные межгрупповые различия по средней дневной ЧСС ($p<0,001$). Через 6 недель терапии средняя дневная ЧСС составила в группе А $62,9\pm 6,0$ уд/мин, в группе В – $65,9\pm 6,5$ уд/мин, в группе С – $68,3\pm 4,7$ уд/мин. При этом достоверные отличия зарегистрированы между группами А и С ($p<0,001$), тогда как между группами А и В, В и С достоверных различий не выявлено.

В процессе исследования отмечалось статистически значимое уменьшение количества как наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС), так и желудочковых экстрасистол (ЖЭС) во всех группах. При оценке конечных результатов в отношении НЖЭС и ЖЭС достоверных различий оригинального препарата в сравнении с генериками нипертемом и короналом не выявлено. Однако, если оценивать степень уменьшения количества экстрасистол ($\Delta\%$), то оригинальный бисопролол достоверно эффективнее нипертена ($p=0,012$) и коронала ($p=0,009$) в отношении НЖЭС. Что касается ЖЭС, то здесь достоверных различий по степени динамики не выявлено ($p=0,046$) (рис. 2).

Ишемические изменения миокарда (депрессия сегмента ST более 1 мм) в группе А не регистрировались. В группе В к 6 неделе исследования по данным СМЭКГ у двух пациентов было зарегистрировано смещение сегмента ST, сопровождалось болевым синдромом, купировано нитроглицерином в течение 5 минут; в группе С у 1 пациента зарегистрирована безболевого ишемия миокарда. Достоверных отличий между группами по количеству ишемических изменений миокарда не выявлено.

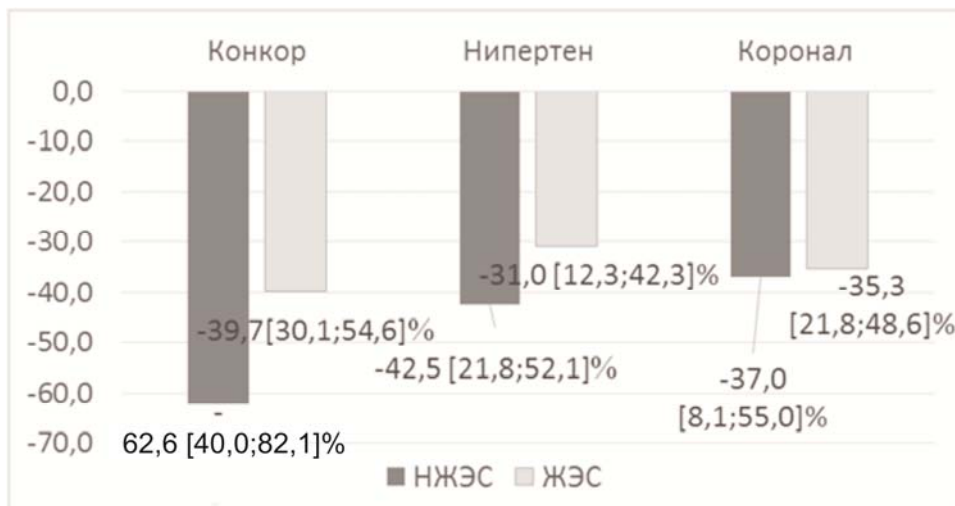


Рисунок 2 – Снижение количества НЖЭС и ЖЭС в зависимости от группы лечения, %

У всех пациентов исходно и через 6 недель определяли толерантность к физической нагрузке с помощью тредмил-теста (табл. 3).

Как видно из представленных данных, в результате лечения у пациентов всех трех групп отмечается достоверное увеличение продолжительности нагрузки, поскольку они выполняли больший объем работы (МЕТ) в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$). По данным проведенного исследования в группе А продолжительность нагрузки увеличилась на 21,3 %, в группе В на 17,6 %, в группе С на 23,9 %. Объем внешней работы в группе А увеличился на 44,5 %, в группе В на 18,0 %, в группе С на 30,3 %. Также нами было проанализировано время восстановительного периода (с). На фоне лечения через 6 недель отмечается достоверное уменьшение времени восстановления во всех трех группах ($p < 0,05$): в группе А на 21,7 %, в группе В на 19,2 %, в группе С на 16,4 %.

При оценке гемодинамических показателей при нагрузочном тесте из таблицы видно, что максимальная ЧСС и максимальное САД на высоте нагрузки были меньше в сравнении с исходными данными ($p < 0,05$). Максимальная ЧСС при нагрузке достоверно снизилась в группе А и В ($p < 0,001$ и $p = 0,012$ соответственно), в группе С различия между первичной и повторной оценкой не достигли статистической значимости ($p = 0,074$).

Из приведенных данных следует, что толерантность пациентов к физической нагрузке к концу наблюдения увеличилась.

В результате нашего исследования получены результаты об антиишемической эффективности как оригинального бисопролола, так и генерических форм: в группе А количество пациентов с депрессией сегмента ST через 6 недель терапии уменьшилось с 8 (26,7 %) до 2 человек (6,7 %), в группе В – с 6 (20 %) до 4 человек (13,3 %), в группе С – с 7 (22,6 %) до 4 человек (12,9 %). Достоверное снижение зафиксировано только в группе лиц, принимавших оригинальный бисопролол ($p=0,038$).

Нами был проведен сравнительный анализ результатов между группами (табл. 4).

Таблица 3 – Показатели толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочного теста на тредмиле у больных группы А, В и С до и после лечения

Показатель	Группа А (N=30)		Группа В (N=30)		Группа С (N=31)	
	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.
ОПН, сек	606,3±152,8	685,3±79,3	595,0±173,2	662,6±123,4	596,4±156,4	672,5±72,2
<i>p</i>	0,004		0,002		0,030	
ПВП, сек	265,4±57,7	200,1±48,4	264,7±56,5	207,0±27,5	268,6±35,1	220,9±29,7
<i>p</i>	<0,001		<0,001		<0,001	
ОВВР, МЕТ	5,4±1,9	6,7±0,9	5,8±1,5	6,5±1,0	5,5±1,7	6,6±1,0
<i>p</i>	0,001		0,003		0,004	
ЧСС исх, уд/мин	72,5±4,8	60,5±6,0	71,5±6,8	63,3±4,4	71,0±5,0	61,6±5,3
<i>p</i>	<0,001		<0,001		<0,001	
ЧСС макс, уд/мин	105,7±11,2	96,9±8,8	104,4±9,7	100,9±9,3	104,7±8,8	101,5±6,9
<i>p</i>	<0,001		0,012		0,074	
САД _{исх} , мм рт. ст	123,1±8,4	117,4±6,5	124,0±8,1	120,7±5,8	122,0±6,7	119,4±5,3
<i>p</i>	0,003		0,02		0,064	
ДАД _{исх} , мм рт. ст.	80,3±4,7	77,5±4,5	80,2±5,3	78,5±4,0	79,0±4,2	78,5±3,7
<i>p</i>	0,049		0,113		0,486	
САД _{макс} , мм рт. ст.	156,3±18,9	146,9±11,6	159,2±14,0	154,3±6,8	160,6±13,3	153,8±8,9
<i>p</i>	0,006		0,010		0,014	
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	90,0±8,1	87,1±4,6	89,5±3,7	87,9±3,7	91,8±6,3	88,9±5,0
<i>p</i>	0,106		0,099		0,033	

Примечание. Здесь и в табл. 4: *p* – достоверность внутригрупповых различий ($p<0,05$ – различия достоверны); ОПН – общая продолжительность нагрузки; ПВП – продолжительность восстановительного периода; ОВВР – объем выполненной внешней работы; ЧСС_{исх} – ЧСС исходно; ЧСС_{макс} – ЧСС максимальная; САД_{исх} – САД исходное; САД_{макс} – САД максимальное; ДАД_{исх} – ДАД исходное; ДАД_{макс} – ДАД максимальное. Здесь и в табл. 4, 5 жирным шрифтом обозначены достоверные результаты исследования.

При сравнении результатов между группами через 6 недель терапии отмечено, что в группе оригинального препарата в сравнении с генериками максимальное САД при нагрузке значимо меньше ($p=0,009$), достоверные отличия с группой В ($p=0,015$).

Таким образом, в результате 6 недельного лечения как оригинальным бисопролом, так и его генериками отмечается достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке. Однако при сравнении данных через 6 недель между группами, оригинальный препарат показал большую эффективность в отношении гемодинамического показателя при нагрузке, такого как максимального САД. Стоит отметить, что объем выполненной внешней работы в группе А вырос на 44,5%, в то время как в группах В и С на 18,0 % и 30,3 % соответственно.

Анализ полученных данных в аспекте гипотензивного эффекта показал, что на фоне терапии во всех группах отмечается достоверное снижение как САД, так и ДАД. При оценке межгрупповых различий достоверной разницы не установлено. Так, в группе А САД снизилось на 9,1 %, ДАД на 5,3 %, в группе В – САД на 8,5 %, ДАД на 4,9 %, в группе С – САД на 7,3 %, ДАД на 3,9 %.

Таблица 4 – Сравнительный анализ показателей толерантности к физической нагрузке у пациентов всех трех групп после лечения

Показатель	Группа А (N=30)	Группа В (N=30)	Группа С (N=31)	Достоверность <i>p</i>			
				Р	А и В	А и С	В и С
ОПН, с	685,3±79,3	662,6±123,4	672,5±72,2	0,474	0,792	0,371	0,478
Δ% ОПН, Ме[LQ; UQ]	21,3 [0,0; 22,9]	17,6 [0,0; 37,0]	23,9 [1,6; 36,4]	0,716	1,000	1,000	1,000
ПВП, с	200,1±48,4	207,0±27,5	220,9±29,7	0,024	0,568	0,019	0,475
Δ% ПВП, Ме[LQ; UQ]	24,4 [12,0; 30,7]	17,4 [5,3; 35,2]	16,0 [2,0; 29,6]	0,229	0,956	0,262	1,000
ОВВР, МЕТ	6,7±0,9	6,5±1,0	6,6±1,0	0,606	1,000	1,000	1,000
Δ% , ОВВР, Ме[LQ; UQ]	44,5 [0,4; 52,2]	18,0 [0,1; 31,4]	30,3 [0,6; 52,1]	0,488	0,835	1,000	1,000
ЧСС _{исх} , уд. мин	60,5±6,0	63,3±4,4	61,4±5,3	0,028	0,032	1,00	0,151
Δ%, ЧСС _{макс} , Ме[LQ; UQ]	11,7 [2,0; 15,1]	2,7 [1,0; 5,9]	4,0 [3,1; 8,5]	0,064	0,132	0,121	1,000
САД _{макс} , мм рт. ст.	146,9±11,6	154,3±6,8	153,8±8,9	0,009	0,015	0,043	1,000
Δ%, САД _{макс} , Ме[LQ;UQ]	4,8 [3,7; 12,6]	5,7 [03; 6,5]	3,0 [1,8; 11,1]	0,657	1,000	1,000	1,000
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	87,1±4,6	87,9±3,7	88,9±5,0	0,375	0,68	0,703	1,000
Δ% , ДАД _{макс} , Ме [LQ; UQ]	2,4 [0,5; 4,1]	1,7 [1,0; 3,8]	2,8 [0,7; 5,0]	0,226	0,263	1,000	0,970
Количество пациентов с депрессией сегмента ST	2 (6,7%)	4 чел. (13,3%)	4 (12,9%)	>0,017			

По данным ЭхоКГ на фоне 6-недельной терапии морфофункциональные параметры сердца не достигли статистической значимости во всех трех группах, между группами достоверных отличий не было выявлено.

Через 6 недель терапии определяются достоверные изменения показателей диастолической функции левого желудочка (табл. 5).

При сравнении данных через 6 недель более значимый прирост показателя Е/А отмечается в группе А (Δ%) (Δ 5,9 [3,1; 8,0] %) по сравнению с группой В (Δ 1,4 [0,2; 2,9] %) ($p<0,001$) и группой С (Δ 2,5 [0,4; 5,4] %) ($p=0,005$).

Оригинальный и генерические препараты бисопролола продемонстрировали безопасность в отношении функции почек, углеводного и липидного обменов у пациентов, перенесших ОКС.

Таблица 5 – Динамика показателей трансмитрального кровотока у пациентов до и после лечения

Показатель	Группа А (n=30)		Группа В (n=30)		Группа С (n=31)	
	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.	исходно	через 6 нед.
Е/А	0,88±0,23	0,93±0,21	0,88±0,19	0,90±0,18	0,87±0,19	0,90±0,19
<i>p</i>	<0,001		0,058		<0,001	
IVRT, мс	103,7±4,7	102,2±4,8	102,9±5,7	101,6±5,3	102,4±6,6	100,8±5,9
<i>p</i>	<0,001		<0,001		0,001	
ДТ, м/с	240,8±16,6	235,4±17,2	233,4±21,6	231,3±20,9	243,8±22,0	240,9±22,1
<i>p</i>	<0,001		<0,001		<0,001	

Примечание: *p* – достоверность внутригрупповых различий ($p < 0,05$ – различия достоверны).

Исследование качества жизни

При включении в исследование пациентов и через 6 недель лечения проводился анализ качества жизни (КЖ) с использованием опросника EQ-5D. Ответы пациентов были представлены в виде количественного показателя индекса здоровья EQ-5Q-utility. Достоверные результаты в повышении КЖ по индексу здоровья были получены при терапии во всех группах (в группе А с $0,60 \pm 0,16$ до $0,74 \pm 0,17$ ($p < 0,001$), в группе В с $0,58 \pm 0,21$ до $0,71 \pm 0,18$ ($p = 0,003$), в группе С с $0,52 \pm 0,22$ до $0,75 \pm 0,19$ ($p < 0,001$).

По степени динамики EQ-5D –индекса выявлено, что положительная динамика в группе В менее выражена в сравнении с группами А и С: в группе А $\Delta\%$ – 33,9 [4,8; 34,3], в группе В – 13,9 [0,7; 47,8]%; в группе С – 64,2 [14,5; 92,7]%. При этом достоверная разница определяется между группами, получающими генерик, – группы В и С ($p = 0,006$), достоверных различий между группами А и В ($p = 0,949$) и А и С ($p = 0,109$) не выявлено.

Кроме того, исходно и через 6 недель все пациенты определяли состояние своего здоровья в баллах по визуально-аналоговой шкале («ВАШ»-термометр) опросника EuroQol-5D. Лучший результат продемонстрирован в группе А (см. рис. 3).

Сравнительный клинико-экономический анализ пульсурежающей терапии

Для анализа использовали только прямые затраты. За 6 недель терапии стоимость лечения в группе А составила 17 257,53 руб., в группе В – 18 590,85 руб., в группе С – 19 588,36 руб.

Изначально для анализа «затраты – эффективность» в качестве показателя Ef использовали величину снижения ЧСС (Δ ЧСС, уд/мин). По результатам анализа стоимость урежения ЧСС на 1 уд/мин в группе А меньше в сравнении с группами В и С и составляет 52,3 руб., в группе В – 68,9 руб., в группе С – 57,4 руб.

Далее в качестве критерия эффективности использовали количество пациентов с целевой ЧСС в каждой группе. Наименьший показатель «затраты – эффективность» получен в группе А как через 2 недели, так и через 6 недель. Стоимость достижения целевой ЧСС за 2 недели составила в группе А 180,1 руб., в группе В 187,2 руб., в группе С 203,3 руб. Через 6 недель терапии соотношение «затраты – эффективность» также меньше у оригинального бисопролола и составляет 663,75 руб., а в группе В необходимо затратить 1105,34 руб., в группе С – 783,53 руб.

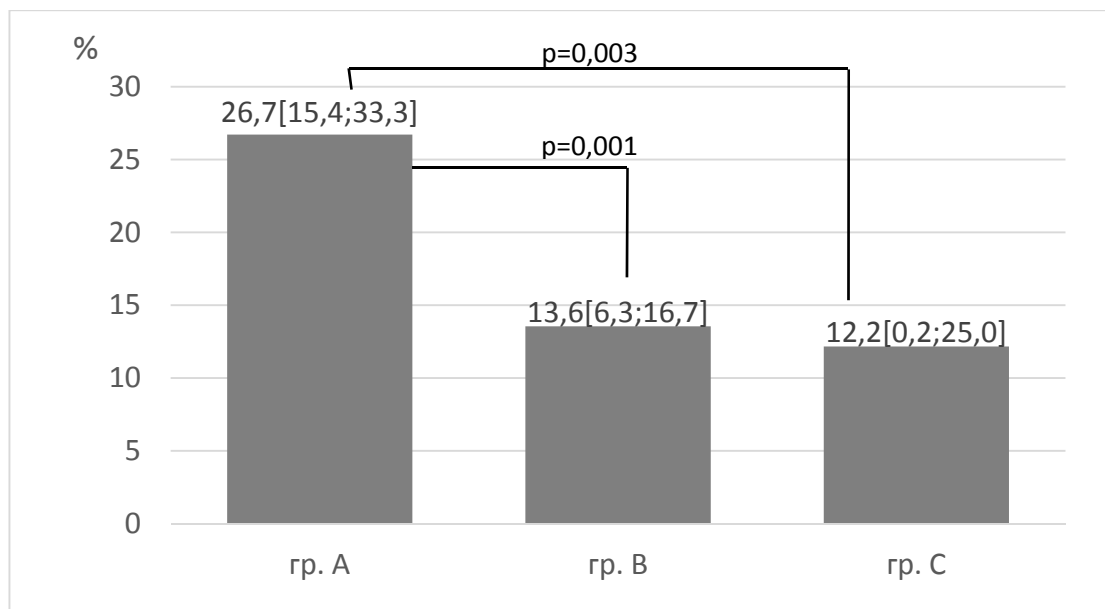


Рисунок 3 – Динамика качества жизни по ВАШ-термометру, %

Офисная ЧСС не может быть единственным критерием эффективности терапии. Выполнив расчеты, установили, что оригинальный бисопролол экономичнее генериков по влиянию на среднюю суточную ЧСС и среднюю дневную ЧСС. Стоимость урежения среднесуточной и среднесуточной ЧСС на каждый 1% в группе А составила 35,1 и 36,4 руб. В группах сравнения СЕР больше и в группе В составляет 57,9 и 56,9 руб., а в группе С – 56,9 и 51,4 руб.

При расчете клинико-экономической эффективности лечения нарушений ритма сердца определяется преимущество оригинального бисопролола. При проведении расчетов выявлено, что для уменьшения количества НЖЭС на каждый 1 % в группе А необходимо затратить 9,2 руб., что почти в 2 раза меньше в сравнении с группами В и С, где для уменьшения НЖЭС на каждый 1 % необходимо затратить 14,6 руб. в группе В и 17,1 руб. в группе С. Аналогичные результаты получены и для ЖЭС. Установлено, что для снижения ЖЭС на каждый 1 % в группе А необходимо затратить 14,5 руб., в то время как в группе В показатель «затраты – эффективность» составляет 20,0 руб., в группе С – 17,9 руб.

Для увеличения толерантности к физической нагрузке наименьшей «затратной-эффективностью» обладает препарат группы А. Установлено, что для снижения максимальной ЧСС при нагрузке на каждый уд/мин требуется 46,0 руб. при лечении в группе А, что почти в 3

раза меньше в сравнении с группами В и С, где необходимо затратить 206,5 руб. в группе В и 158 руб. в группе С.

Далее в фармакоэкономическом анализе в роли критерия эффективности использовали максимальное САД при нагрузке на тредмил-тесте. Генерик группы В оказался немного экономичнее оригинального бисопролола. Препарат группы С оказался практически в 2 раза дороже оригинального бисопролола и генерика группы В. (А – 119,8 руб., В – 108,7, С – 210,6 руб.).

При расчете клинико-экономической эффективности лечения, когда в роли меры эффективности выступает динамика уменьшения восстановительного периода после нагрузочного теста, было выявлено, что для уменьшения восстановительного периода на 1 % требуется 23,6 руб. при лечении препаратом группы А, 35,6 и 39,5 руб. – препаратами групп В и С соответственно.

Оригинальный бисопролол экономичнее генериков для улучшения диастолической дисфункции. Для «Конкора» получено наилучшее соотношение CER в случае, когда мерой эффективности выступает динамика показателя Е/А (для увеличения показателя Е/А на каждый 1 % в группе А потребовалось затратить 97,5 руб. вместо 442,6 руб. в группе В и 252,8 руб. в группе С).

Анализ «затраты – эффективность» по КЖ по данным опросника EQ-5D

При расчете CER, когда в роли эффективности выступает динамика индекса состояния здоровья по опроснику EQ-5D, оказалось, что для улучшения индекса на каждый 1 % рационально использовать БАБ группы С, так как CER для данной группы равен 17,5 руб., затем А и В (CER для данных групп 31,6 и 92,5 руб. соответственно). Результаты фармакоэкономического анализа по данным ВАШ-термометра свидетельствуют, что доминантным является БАБ группы А, так как для улучшения состояния здоровья на каждый 1 % по данной шкале необходимо затратить 21,5 руб., в то время как при использовании БАБ группы В необходимо затратить 40,2 руб., группы С – 44,5 руб.

Анализ «затраты – полезность»

При расчете показателя полезности необходимо определить количество лет качественной жизни, при этом показатель КЖ должен быть выражен одной цифрой от 0 до 1. Основным критерием эффективности в анализе CUR считается показатель количества лет качественной жизни QALY. Нами было принято допущение, что ближайший 1 год жизни больные проживут с достигнутым качеством. Лучший показатель полезности наблюдался в группе С, затем в группе А, хуже – в группе В. Однако терапия препаратом группы А обладает наименьшей стоимостью (1 QALY – 6218,9 руб.), в то время как в группе В – 6982,5 руб. за 1 QALY и 6740,3 руб. в группе С. Таким образом, терапия оригинальным бисопрололом обеспечивает меньшую стоимость 1 года качественной жизни.

ВЫВОДЫ

1. Пульсурежающий эффект оригинального бисопролола превышает таковой генерических препаратов. Оригинальный бисопролол в большей степени, чем препараты сравнения обеспечил снижение среднесуточной, среднедневной ЧСС, уменьшение количества наджелудочковых экстрасистол, увеличение толерантности к физической нагрузке (уменьшение максимального САД) у больных, перенесших ОКС.

2. Оригинальный и генерические препараты бисопролола показали в равной степени безопасность в отношении функции почек, углеводного и липидного обменов у пациентов, перенесших ОКС.

3. Во всех группах больных на фоне лечения бисопрололом было отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов, более значимое наблюдалось на фоне лечения оригинальным бисопрололом.

4. Самым экономичным для достижения основных клинических эффектов согласно анализу «затраты – эффективность» является оригинальный бисопролол, менее выгодным – «Коронал» и неэкономичным – «Нипертен».

5. Анализ «затраты – полезность» выявил, что оригинальный бисопролол является наименее затратным в улучшении качества жизни, обеспечивая экономию стоимости 1 года качественной жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использовать результаты сравнительного клинико-экономического анализа препаратов бисопролола при составлении формуляров различных уровней. Выбор самого «дешевого» лечения на основании стоимости упаковки в конечном итоге удорожает терапию за счет повышения доз, использования дополнительных препаратов для усиления действия и не всегда позволяет добиться наилучшей клинической эффективности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные теоретические и клинические результаты позволяют сформулировать перспективы дальнейшей разработки темы диссертации:

– изучение качества жизни у пациентов после ОКС на фоне длительного приема бисопролола (оригинального и генериков);

– оценка влияния бисопролола (оригинального и генериков) на смертность, количество предотвращенных осложнений у пациентов, перенесших ОКС;

– клинико-экономический анализ влияния длительного приема бисопролола (оригинального и генериков) на морфофункциональные параметры сердца и эндотелиальную функцию.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ:

1. Чудиновских, Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14. – №6. – С. 29–35.
2. Чудиновских, Т.И. Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 1. – С. 40–44.
3. Чудиновских, Т.И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская // Кардиология. – 2016. – Т. 56. – № 5. – С. 5–11.

Работы, опубликованные в других изданиях:

1. Чудиновских, Т.И. Анализ назначения β -адреноблокаторов при лечении хронических форм ишемической болезни сердца в реальной клинической практике / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская, М.В. Казаковцева // Тезисы X Научно-практической конференции «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». – М., 2013. – С. 98–99.
2. Чудиновских, Т.И. Эффективность применения оригинального бисопролола в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сохранной фракцией выброса / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская, Я.В. Вахренева, С.В. Мальчикова // Материалы XI Научно-практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии». – М., 2015. – С. 100.
3. Чудиновских, Т.И. Результаты сравнительного анализа оригинального и дженерического бисопрола у пациентов, перенесших острый коронарный синдром / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская // Материалы международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. – Пермь, 2015. – С. 14.
4. Чудиновских, Т.И. Сравнение оригинального и генерического бисопролола по эффективности воздействия на толерантность к физической нагрузке и с позиции фармакоэкономики / Т.И. Чудиновских // Тезисы XX юбилейного международного кардиологического форума «Кардиология XXI века: наши успехи». – Н. Новгород, 2016. – С. 126–127.
5. Чудиновских, Т.И. Сравнительный фармакоэкономический анализ оригинального бисопролола и его генерика в достижении целевой частоты сердечных сокращений у пациентов с ишемической болезнью сердца / Т.И. Чудиновских // Тезисы XX юбилейного международного кардиологического форума «Кардиология XXI века: наши успехи». – Нижний Новгород, 2016. – С. 128–129.

6. Чудиновских, Т.И. Сравнительный фармакоэкономический анализ оригинального и генерического бисопролола / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская // Материалы всероссийской конференции «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и 4-го международного форума молодых кардиологов РКО. – Рязань, 2016. – С. 155.

7. Чудиновских, Т.И. Экономическая оценка пульсурежающей терапии у пациентов после острого коронарного синдрома / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская // Материалы международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. – Нижний Новгород, 2016. – С. 22.

8. Чудиновских, Т.И. Сравнительный анализ влияния оригинального бисопролола и его генериков на диастолическую функцию левого желудочка / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская // Материалы международной конференции Евразийской Ассоциации терапевтов. – Нижний Новгород, 2016. – С. 24.

9. Чудиновских, Т.И. Сравнительный клинико-экономический анализ оригинального бисопролола и его генерика у пациентов с ишемической болезнью сердца / Т.И. Чудиновских, Е.И. Тарловская // Материалы V конференции юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности». – Ростов-на-Дону, 2016. – С. 121.

10. Chudinovskikh, T. Application of b-blockers in treatment coronary heart disease in clinical practice / T. Chudinovskikh, E. Tarlovskaya, Y. Vahrenева, M. Kazakovtseva // Abstracts of the 83rd EASCongress. – Glasgow, 2015. – P. 153.

11. Chudinovskikh, T. Evaluation of actual consumption of pulse reducing drugs in patients after acute coronary syndrome / T. Chudinovskikh, E. Tarlovskaya // Abstracts of the 84th EASCongress. – Innsbruck, 2016. – P. 167.

12. Chudinovskikh, T. Two drugs comparasion of bisoprolol in efficiency influence on the heart rate from a position of pharmacoeconomics / T. Chudinovskikh, E. Tarlovskaya // Abstracts of the Congress HeartFailure 2016. – Florence, 2016. – P. 235.

13. Чудиновских, Т.И. Эффективность применения оригинального бисопролола в лечении пациентов с ИБС с сохранной фракцией выброса / Т.И. Чудиновских // Материалы международной конференции Евразийской ассоциации терапевтов. – Нижний Новгород, 2016. – С. 14. (диплом за III место.)

14. Чудиновских, Т.И. Клинико-экономический анализ оригинального и генерических форм бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца / Т.И. Чудиновских // Конкурс научных работ молодых ученых по специальности «Кардиология» имени профессора Арабидзе Гурами Григорьевича в рамках XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2016. – С. 161 (диплом за III место).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

БАБ – бета-адреноблокаторы

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КЖ – качество жизни

ЛЖ – левый желудочек

НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия

ОВВР – объем выполненной внешней работы

ОКС – острый коронарный синдром

ОПН – общая продолжительность нагрузки

ПВП – продолжительность восстановительного периода

САД – систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

QALY – quality-adjusted life years – количество лет качественной жизни

ВАШ-термометр – визуально-аналоговая шкала

CER – cost-effectiveness ratio – соотношение «затраты – эффективность»

CUR – cost-utility ratio – соотношение «затраты – полезность»

DT – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ

IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ

Подписано в печать 23.01.2018. Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1,0.
Тираж 100 экз. Заказ № 12/2018.

Отпечатано в типографии издательства «Книжный формат»
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.