

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Чудиновских Татьяна Ивановна**

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

14.01.05 – кардиология

**Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Е.И. Тарловская

Киров, 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Определение, распространенность и этиология ИБС	11
1.2. Предпосылки применения бета-адреноблокаторов, у пациентов после острого коронарного синдрома	13
1.3. Показатели оценки эффективности применения бета-адреноблокаторов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром	18
1.4. Оригинальные препараты и генерики: клиническая эквивалентность	22
1.5. Фармакоэкономический анализ как метод оптимизации терапии	26
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1 Структура исследования	29
2.2 Материал исследования	30
2.3 Методы исследования	32
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.1. Сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности оригинального и генерических форм бисопролола	40
3.1.1. Оценка пульсурежающей эффективности и переносимости	40
3.1.2. Оценка показателей суточного мониторирования ЭКГ	44
3.1.3. Оценка показателей нагрузочной пробы на тредмиле	48
3.1.4. Оценка гипотензивного эффекта	51
3.1.5. Оценка показателей эхокардиографического обследования	52
3.1.6. Оценка показателей углеводного и липидного обменов	56
3.1.7. Оценка функции почек	58
3.1.8. Оценка качества жизни в процессе лечения исследуемыми бета-адреноблокаторов	58

3.2. Клинико-экономический анализ пульсурежающей терапии пациентов после ОКС	63
3.2.1. Анализ «затраты-эффективность» по комплексу достигнутых эффектов среди оцениваемых препаратов	63
3.2.2. Анализ «затраты-полезность»	76
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются важной проблемой общественного здравоохранения из-за их высокой распространенности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 16,5 млн человек. Данные последних лет свидетельствуют о неуклонном росте числа больных, страдающих ССЗ [58, 89, 132, 147, 156].

В трудоспособном возрасте смертность от ССЗ составляет треть от всех смертей. Именно на данную категорию людей и ложится основной объем выработки валового внутреннего продукта (ВВП), от которого напрямую зависит благополучие государства. Более того, можно говорить о сверхсмертности мужчин, уровень смертности среди которых превышает уровень смертности среди женщин от БСК 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. [11, 173, 147].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 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. Ишемическая болезнь в настоящее время широко распространена во всем мире, особенно в экономически развитых странах. Опасность ишемической болезни сердца заключается в скоростигшной смерти. На долю ее приходится примерно 2,3 млн смертей в год (ВОЗ,2016). Несмотря на успехи в профилактике и лечении ИБС за последние годы, она по-прежнему представляет собой одну из актуальных проблем современной кардиологии. Увеличение смертности от ССЗ приводит к большому ущербу для экономики России, который в 2008–2009 годах превысил 1 трлн. руб. (3% ВВП страны) [60].

В настоящее время в медицине все чаще используется понятие «рациональное использование лекарственных средств». Оно включает в себя три тесно связанных аспекта: клиническую эффективность, безопасность и экономическую эффективность лечения. В последние годы появились альтернативные методы терапии, большое количество новых лекарственных препаратов, существенно отличающихся друг от друга по стоимости, повысились затраты на медицинские услуги, однако количество денежных средств, выделяемых на здравоохранение по-прежнему ограничено.

Очевидно, что антиангинальные препараты различаются по таким характеристикам как эффективность, безопасность, качество и стоимость. Уменьшить расходы на терапию, пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), позволяет выбор тактики пульсурежающей терапии. Выбор препарата должен основываться на результатах, доказанных в ходе рандомизированных клинических испытаний и результатов сравнительных фармакоэкономических исследований.

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, лекарственных препаратов. Повышенный интерес к проблеме выбора препарата также связан с увеличением стоимости медицинских услуг и недостатком денежных средств, выделяемых на здравоохранение. Фармакоэкономика позволяет

оценить стоимость требуемого клинического эффекта и выбрать необходимый с точки зрения эффективности и экономики препарат.

Результаты, полученные в ходе фармакоэкономических исследований, широко используются в странах с развитой экономикой (Канаде, США, Франции, Австралии, Великобритании). Фармакоэкономический анализ, как метод исследования, заслуживает особого значения, поскольку существуют трудности в лечении распространенных заболеваний, приводящих к потере трудоспособности, инвалидности, увеличению расходов на медико-социальные мероприятия [90].

Комплексная оценка результатов терапии с применением методов клинико-экономического анализа позволяет оптимизировать лечебный процесс с целью уменьшения количества осложнений, сроков госпитализаций, снижения стоимости лечения на госпитальном и амбулаторных этапах.

В связи с этим, вопрос о клинико-экономической эффективности оригинального бисопролола и его генерических форм представляется актуальным.

### **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.

### **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.

### **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 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.

### **Практическая значимость**

1. Результаты проведенного 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.

### **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.

### **Апробация работы**

По теме диссертации представлено 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. Основные положения диссертации изложены и обсуждены на конференциях: III Международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов (г. Пермь, 2015); IV Международная конференция



Евразийской Ассоциации Терапевтов (г. Нижний Новгород, 2016); XI Научно-практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии (Москва, 2015); X Научно-практическая конференция «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» (г. Ростов-на-Дону, 2016); XX Юбилейный международный кардиологический форум «Кардиология XXI века: наши успехи» (г. Нижний Новгород, 2016); Всероссийская конференция «Кардиология в XXI веке: традиции и инновации» и международного форума молодых кардиологов Российского кардиологического общества (г. Рязань, 2016); Heart Failure 2016, and the 3rd World Congress on Acute Heart Failure 2016; диплом за III место в конкурсе научных работ молодых ученых по специальности «Кардиология» в рамках XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (г. Москва, 2016); IV Международная конференция Евразийской Ассоциации терапевтов (г. Нижний Новгород, 2016); Диплом за III место в конкурсе стендовых докладов, прошедшего в рамках IV Международной конференции ЕАТ (г. Нижний Новгород, 2016). Апробация диссертации состоялась на расширенном межкафедральном заседании ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России 17.03.2017 г.

#### **Личное участие автора в получении результатов исследования**

Диссертантом 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.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представляет рукопись на русском языке. Объем диссертации составляет 128 страниц машинописного текста и включает в себя: введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы представлен 184 источниками, из которых 92 отечественных и 92 зарубежных. В работе представлено 30 таблиц и иллюстрировано 9 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Определение и распространенность ишемической болезни сердца на современном этапе.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это заболевание, которое характеризуется эпизодами обратимого несоответствия между потребностями миокарда и их обеспечением, в связи с ишемией или гипоксией, которые обычно индуцируются физической нагрузкой, эмоциональным или иным стрессом [93].

ИБС ведущая причина инвалидности смертности населения во всем мире. Среди причин временной нетрудоспособности населения ИБС составляет 13,3 %, что соответствует 4 месту [72,76]. Несмотря на накопленный в России опыт по реваскуляризации и применению лекарственных препаратов, ежегодная смертность от ИБС остается высокой. В возрасте до 65 лет смертность от ИБС в 3 раза выше у мужчин, чем у женщин, в более старшем возрасте уровни смертности у обоих полов выравниваются. Первыми проявлениями ИБС могут быть как инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная смерть (ВС), так и хроническая форма ИБС. Как показано в Фремингемском исследовании, стенокардия напряжения является первым симптомом ИБС в 40,7% случаев у мужчин, в 56,5% у женщин [139]. Примечательно, что только около половины всех больных стенокардией знают о наличии ее у них болезни и получают необходимую терапию [87,41,26].

ИБС разделяется на стабильную ИБС и ОКС [153]. К стабильной ИБС относя фазы стабильного, бессимптомного состояния после ОКС [93]. Понятие ОКС, объединяет различные формы ИБС: нестабильную стенокардию (НС), инфаркт миокарда (ИМ): ИМ с подъемом ST (ИМпST), ИМ без подъема ST (ИМбпST), и нестабильная стенокардия (НС) [18]. НС и ИМ без подъема ST– состояния очень близкие, имея общий патогенез и схожую клиническую картину, могут отличаться только выраженностью (тяжестью) симптомов. Острый ИМ и НС являются крайними проявлениями ишемии

миокарда, обычно связанными с тромбозом нестабильной атеросклеротической бляшки вследствие разрыва или эрозии ее капсулы. Тромботические отложения на поврежденной поверхности бляшки могут появляться мгновенно, приводя клинически к синдрому нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда и внезапной смерти [7].

Термин ОКС впервые был использован V. Fuster в 1985г. для того, чтобы подчеркнуть общность патофизиологических механизмов, отличающих НС и ИМ от стабильной стенокардии напряжения [126].

По данным проведенных исследований, смертность среди лиц после ОКС приближается к 10-20%. Стоит отметить, что от 4 до 20 % больных погибают в течение первого года после перенесенного ОКС, из них у пациентов старше 65 лет - 35%. [141,170].

Несмотря на то, что после 2003 года в России наблюдается умеренное снижение смертности от ИБС, абсолютные цифры в несколько раз превышают аналогичные показатели многих экономически развитых стран. Рост распространенности ИБС связан с одновременным ростом факторов риска.

Примерно 67% всех инсультов и 50% всех случаев ИБС обусловлены АГ (по данным M. Ezzati et al. (2002) и С.М. Lawes et al. (2006)). По данным ВОЗ повышенное АД является причиной смерти 7,5 млн. человек во всем мире, (12,8% от всех смертельных случаев в год) [150].

Возможности современной медицины предоставляют врачу огромный выбор лекарственных средств для лечения больных со стабильными формами ИБС.

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что ИБС является актуальной и сложной проблемой и для клиницистов, и для государства.

Сложность терапии ИБС заключается в недостаточной эффективности лечения, в том числе по причине неадекватного выбора пульсурежающей терапии – бета-адреноблокаторов (БАБ), их качества.

## **1.2. Предпосылки применения бета-адреноблокаторов, у пациентов после острого коронарного синдрома**

Одним из современных направлений совершенствования лечения больных, перенесших ОКС, является концепция антиишемической терапии с применением пульсурежающих препаратов [29]. При полном или почти полном устранении приступов стенокардии и как следствие этого возвращение пациента к нормальной повседневной активности антиангинальное лечение считается успешным.

Согласно результатам, полученным в ходе исследования АТР-survey (Angina Treatment Patterns) в 2001 году, было установлено, что менее чем 25% пациентов в России для лечения ИБС получают один традиционный антиангинальный препарат, в то время как более чем 75% получают комбинированную терапию. В качестве монотерапии нитраты применяются в 11,9%, БАБ в 7,8% и антагонисты кальция в 2,7% [3].

БАБ широко применяются в кардиологии для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии (АГ), ИБС, при нарушениях ритма сердца. За открытие БАБ англичанину J. W. Black и сотрудникам, которые принимали участие в создании БАБ, в 1988 году была присуждена Нобелевская премия. Нобелевский комитет отметил клиническую значимость этой группы препаратов и назвал это «величайшим прорывом в борьбе с болезнями сердца после открытия дигиталиса 200 лет назад».

Антиишемическое действие БАБ осуществляется за счет снижения потребности миокарда в кислороде благодаря влиянию на бета1-адренорецепторы и урежением ЧСС (отрицательное хронотропное действие) и силы сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие).

Адренорецепторы представляют собой белковые молекулы в клеточных мембранах. Под действием катехоламинов они способны передавать сигнал в клетку. БАБ, воздействуя на  $\beta_1$  – адренорецепторы, за счет снижения активности аденилатциклазы, снижения концентрации цАМФ и закрытия натриевых, калиевых и кальциевых каналов приводят к уменьшению силы

сердечных сокращений и ЧСС, снижению потребности миокарда в кислороде, снижению АД, снижению автоматизма синусового и атриовентрикулярного узлов, стабилизации лизосомальных мембран, угнетению агрегации тромбоцитов, лучшей отдаче кислорода гемоглобином эритроцитов, тем самым повышая ишемическую устойчивость клеток [49,74]. Использование БАБ приводит к снижению общей смертности до 26% и урежению приступов стенокардии, что нашло свое подтверждение в исследовании ASIST в группе атенолола по сравнению с плацебо. При постоянном применении БАБ достоверно снижается стрессовое подавление тонуса блуждающего нерва в следствие чего уменьшается симпатическое воздействие на сердце [33].

На фоне приема БАБ возможны следующие побочные эффекты: брадикардия, тошнота, рвота, головокружения, артериальная гипотония, атриовентрикулярная блокада, эректильная дисфункция, депрессия, аллергические реакции, явления бронхоспазма.

По данным анализа регистра больных ИБС – REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) польза применения БАБ при хронических формах ИБС сомнительна, так как их применение не приводит к снижению частоты развития осложнений ССЗ. Данное утверждение было справедливо в отношении пациентов как с ИБС (независимо от перенесенного ИМ), так и без нее, но с высоким риском развития ИБС [94]. Но результаты исследования не нашли поддержки у ряда авторов из-за разногласий в методах и выводах исследования: не учитывался вариант ИМ (ИМбпST, ИМпST), длительность приема БАБ до начала исследования, выбор и дозировка БАБ, тактика лечения ИМ в острый период, оценка уровня сердечно-сосудистого риска при ИМ. Указывалось, что данные упущения в исследовании могли значительно исказить полученные выводы. Стоит отметить, что результаты данного анализа отличны по доказательности от данных других значимых рандомизированных клинических исследований (РКИ) [85]. По мнению профессора Н.А. Козиоловой надо с осторожностью относиться к внедрению в клиническую практику данных обсервационных исследований (регистров),

поскольку высок процент при их проведении ложных и искаженных данных [40].

По данным результатов РКИ и анализов регистров пациентов с ОКС и ИМ, проведенных в эру реперфузии при ИМ [164, 177], продемонстрировали положительное прогностическое значение БАБ [95, 117, 152].

Сегодня назначение БАБ у пациентов, перенесших ОКС, является оправданным в силу наличия безусловного патогенетического обоснования и большой доказательной базы в отношении применения БАБ у данных категорий больных. Именно БАБ составляют первую линию антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ИБС, в том числе перенесших ИМ. Итак, патогенетический механизм антиангинального эффекта бета-адреноблокаторов сегодня не нуждается в дополнительной аргументации, а позитивный эффект в отношении вторичной профилактики ИМ уже давно превратился в золотой стандарт доказательной медицины.

В одном метаанализе, на фоне приема БАБ снизилась смертность от ССЗ на 30-50%, что больше, чем при применении ИАПФ. [46].

По данным литературных источников нет никаких негативных данных в отношении селективных БАБ и БАБ с вазодилатирующими свойствами.

Одним из кардиоселективных БАБ является бисопролол. Он привлекает внимание особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, что делает его достаточно удобным в практическом применении. Препарат почти на 100% абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, период полувыведения - 10-12 ч, что позволяет его назначать 1 раз в сутки. Бисопролол отличается высокой кардиоселективностью. В терапевтических дозах (2,5-10 мг) не ухудшает бронхиальную проходимость у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Препарат также не нарушает углеводный и липидный обмен.

Оригинальным препаратом бисопролола является Конкор фармацевтическая компания (Merk KGaA). С участием бисопролола проведено много клинических исследований.

Антигипертензивный эффект бисопролола оценивали у пациентов двух групп: моложе 60 лет и старше 60 лет (пожилых пациентов). Значимых различий обнаружено не было. Однако в группе пожилых 60 % пациентов отвечало на низкие дозы, а в группе моложе 60 лет – 53,7%. Частота побочных эффектов существенно не отличалась [178].

В исследовании BISOMET, в котором принимало участие 87 пациентов с АГ в течение 4 недель часть пациентов получали 10 мг бисопролола (Конкора), другая часть 100 мг метопролола. Оценивали эффект по САД и ЧСС препаратов через 3 часа и через сутки после приема препарата. Оказалось, что эффективность бисопролола через 24 часа после приема значимо превосходила эффективность метопролола, в то время как через 3 часа достоверных различий не выявлено. Эффект у бисопролола спустя 24 часа был в 1,5 раза выше чем у метопролола по отношению к 3-х часовому уровню. Таким образом, прием бисопролола 10 мг в сутки обеспечивает достоверное снижение среднего дневного и ночного АД, качественное снижением ЧСС при физической нагрузке [131].

Применение БАБ у пациентов с АГ в сочетании с метаболическим синдромом ограничено, так как в рекомендациях ESC от 2007 года сообщается, что при отсутствии показаний у пациентов с метаболическим синдромом следует избегать применения БАБ, так как они потенцируют развитие СД, а у больных с СД 2 типа могут усиливать инсулинорезистентность, что может привести к увеличению дозы или количества сахароснижающих препаратов. Известно, что при СД 2 типа происходит активация симпатической нервной системы преимущественно за счет инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, что приводит к увеличению ЧСС и АД. Также при СД увеличивается продукция норадреналина, что вызывает некроз кардиомиоцитов, стимуляцию апоптоза и снижение порога фибрилляции желудочков, повышают риск развития атеромы и разрыва бляшки. [39].



По данным британского исследования UKPDS ((U.K. Prospective Diabetes Study Group) обнаружено, что в группе лечения БАБ отмечалась тенденция к снижению как общей смертности, так и от СД, уменьшение частоты всех осложнений СД, ИМ, инсультов и других осложнений [176].

У пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС у БАБ абсолютное показание, даже у пациентов с СД. Применение БАБ у пациентов с перенесенным ИМ в сочетании с СД снижает смертность на 40-50%, без СД на 23%. [103, 140]. У данной категории пациентов необходимо остановить свой выбор на выбор высокоселективных БАБ, поскольку блокирование  $\beta$ -адренорецепторов предотвращает микро- и макрососудистые осложнения, а селективность уменьшает вероятность побочных реакций. По результатам клинических исследований у пациентов с АГ и СД бисопролол продемонстрировал свою эффективность и безопасность, назначение бисопролола в дозе 5–10 мг/сут в течение 24 нед. не привело к значимым отличиям уровней глюкозы плазмы и гликозилированного гемоглобина по сравнению с исходными показателями, тогда как САД, ДАД и среднее АД статистически достоверно снижались [158].

Бисопролол обладает прекрасным антиангинальным эффектом. По литературным данным бисопролол в дозе 10 мг/сут. превышает антиангинальный эффект 60 мг/сут изосорбида динитрат. Данный результат обусловлен уменьшением количества приступов стенокардии, увеличением объема выполненной работы [46]. По данным другого исследования применение бисопролола в качестве монотерапии ИБС способствует уменьшению количества приступов загрудинных болей почти на 90% и на 56% их полному исчезновению. [155].

Назначение бисопролола больным с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса (NYHA), по данным исследования CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), также способствовало существенному снижению общей смертности и частоты внезапной смерти [105].

Также бисопролол (Конкор) продемонстрировал свою антиангинальную эффективность в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study). Уже через 4 недели терапии бисопрололом у пациентов уменьшилось количество эпизодов ишемии миокарда с  $8,1 \pm 0,6$  до  $3,2 \pm 0,4$  и общая продолжительность с  $99,3 \pm 10,1$  до  $31,2 \pm 5,5$  мин [181].

Таким образом, бисопролол обладает высокой эффективностью и безопасностью и может применяться у пациентов после ОКС.

### **1.3. Показатели оценки эффективности применения бета-адреноблокаторов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром.**

По результатам, полученным в ходе эпидемиологических и проспективных исследований, высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое является прогностически неблагоприятным фактором, отягощающим течение ССЗ и значительно влияющих на продолжительность жизни. В исследованиях Framingham Heart Study [138, 109, 102], NHANES I [125] доказана зависимость ЧСС с сердечной и общей смертностью.

Предполагают, что механизмом повышения риска развития ССЗ у людей с высокой ЧСС является увеличение потребности миокарде в кислороде, что влечет за собой истощение энергетических ресурсов и дестабилизацию атеросклеротической бляшки [107, 120].

Одной из важных задач у больных ИБС является коррекция ЧСС с достижением целевых значений, так как благодаря этому достигается антиангинальный эффект [97, 120, 169]. Этому способствуют БАБ, поскольку одним из главных и важных показателей эффективности БАБ у больных, после ОКС, является достижение целевой ЧСС. В связи с этим оценка данного показателя как в стационаре, так и в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения, представляется чрезвычайно важной.

Рекомендации Европейского общества кардиологов рекомендуют поддерживать ЧСС на уровне 55-60 уд/мин. У пациентов с тяжелой клиникой

стенокардии возможно снижение ЧСС до 50 ударов в мин., если брадикардия не вызывает дискомфорта и не развивается АВ-блокада [93].

Достаточно долго не было каких-либо крупных рандомизированных исследований, где бы было возможно оценить влияние пульсурежающих препаратов на прогноз. Можно предположить, что именно низкая информированность и есть причина недооценки важности применения БАБ у пациентов с ИБС. Ученые проанализировали базу данных у пациентов, участвовавших в исследовании INVEST и определили, что у больных с ИБС и АГ повышение ЧСС значимо повышает риск сердечно-сосудистых событий. Данный риск увеличивается уже при ЧСС более 75 уд/мин, которая по имеющимся критериям не расценивается как тахикардия [162].

Данные регистра CASS (Coronary Artery Surgery Study), включившего 24959 пациентов, период наблюдения за которыми составил 14,7 года, продемонстрировали, что общая и сердечно-сосудистая смертность, а также число случаев повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией течения ИБС, увеличивались в зависимости от уровня ЧСС в состоянии покоя [67]. Таким образом, пациенты, у которых на момент включения в исследование ЧСС превышала 83 уд/мин в покое, характеризовались существенно более высоким риском смерти от ССЗ и всех причин [148, 169]. В исследованиях The Chicago People Gas Company Study (Исследование газовой компании Чикаго) и NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey) были представлены подобные результаты. Была выявлена прямая связь ЧСС в покое с клиническими проявлениями ИБС, увеличивающаяся при ЧСС в покое >84 уд/мин [97, 148].

Измерение «офисной» ЧСС - это простой и легко измеряемый показатель. W. Laskey и соавт. в своей работе показали, что «офисная» ЧСС определяет прогноз общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с установленным диагнозом ИБС [143].

На основании накопленных данных в 2007 году была создана Рабочая группа Европейского общества кардиологов по ЧСС. В этом же году В

представленном Европейским обществом кардиологов Руководстве ЧСС покоя впервые признана независимым фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной смертности. На основании анализа проведенных исследований обнаружено, что ЧСС более 60 уд/мин способствует повышению риска [128].

Многочисленные данные о неблагоприятном значении ЧСС в отношении прогноза отражаются в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ (ESC, 2007), где показатель «офисной» ЧСС более 70 уд/мин является фактором риска.

Определение зависимости неблагоприятного исхода от ЧСС изучалось в исследованиях BEAUTIFUL (MorBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricULar dysfunction) [98] и INVEST (INternational VErapamil-SR/trandolapril Study) [171].

Так, в исследовании BEAUTIFUL отражена связь госпитализации по причине фатального и нефатального инфаркта миокарда, коронарного вмешательства от ЧСС [183]. По результатам данного исследования было установлено, что у пациентов с ЧСС более 70 уд/мин риск кардиоваскулярной смерти увеличился на 34%, количество госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 53%, госпитализации по поводу ИМ на 46% и частота коронарной реваскуляризации на 38%.

По данные результатов исследования INVEST [160] установлено, что у пожилых больных с подтвержденным диагнозом ИБС в сочетании с артериальной гипертензией ЧСС в покое связана с повышением риска побочных эффектов и выявлена J-образная зависимость прогноза пациентов от ЧСС. Установлено, что для данных больных оптимальная ЧСС – 59 уд/мин, с минимальной частотой неблагоприятных исходов. Отклонение ЧСС в большую или меньшую сторону приводило к увеличению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [85].

Влияние ЧСС на прогноз ССЗ было доказано во многих эпидемиологических исследованиях. Например, по результатам исследования

Goteborg, в котором участвовали практически здоровые мужчины в возрасте от 45 до 55 лет за 12 лет наблюдения уровень смертности коррелировал с уровнем ЧСС [181].

Урежение ЧСС является важной задачей как для врача, так и для самого пациента, поскольку уменьшение ЧСС на 10 уд/мин снижает риск сердечной смерти на 30%, риск внезапной смерти на 39% и на 20% снижает риск смерти от всех причин [106].

Эффекты БАБ более выражены при физической нагрузке. На фоне этих препаратов нагрузка вызывает не столь значительное, как обычно, повышение частоты и силы сердечных сокращений. Коронарный кровоток при физической и эмоциональной нагрузке растет. Это объясняется увеличением частоты и силы сердечных сокращений, систолического АД под действием катехоламинов, что приводит к росту потребности миокарда в кислороде.

При наличии постоянного стеноза коронарных артерий, имеющегося при ИБС, возникает ишемия миокарда в результате ограниченного коронарного кровотока. БАБ блокируют эффекты катехоламинов. Стоит отметить что способность БАБ повышать конечно-диастолическое давление способствует росту потребности миокарда в кислороде. В целом, под действием БАБ соотношение между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой изменяется в лучшую сторону. Следовательно, у больных ИБС, на фоне приема БАБ, переносимость физической нагрузки растет.

По регрессу гипертрофии левого желудочка старые БАБ уступают препаратам, влияющим на ренин-ангиотензиновую систему, и антагонистам кальция. Новые БАБ (бисопролол) достоверно уменьшают гипертрофию левого желудочка [30].

В последнее время уделяется немалое внимание повышению качества жизни (КЖ) пациентов с различными заболеваниями внутренних органов [13, 24, 44, 79, 96, 166, 168, 179]. Повышение интереса исследованию КЖ в последнее время связывают с тем, что в пациенте видят личность, а не только организм, пораженный болезнью [36]. Отрицательное влияние на КЖ

пациентов после ОКС оказывает неизбежность длительного применения лекарственных средств, риск развития нежелательных явлений. Также на качество жизни пациента оказывает отрицательное влияние необходимость приобретать препараты, заботиться об их регулярном приеме. Таким образом, необходимо, чтобы лечение сводилось к минимальной кратности приема препарата и способствовало улучшению КЖ, уменьшению клинических симптомов и было максимально безопасным. В литературе имеются противоречивые данные по качеству жизни у пациентов, получающих БАБ. Встречаются работы, указывающие на негативное влияние препаратов из этой группы на качество жизни больных АГ и отсутствие метаболической нейтральности [37, 115]. Однако, стоит отметить, что данные результаты получены при оценке эффективности неселективного БАБ. Известные различия между БАБ не позволяют экстраполировать результаты работ, полученные с использованием атенолола, на другие БАБ [6]. В литературе имеются данные по улучшению качества жизни пациентов, принимающих бисопролол [61]. По данным исследования Михайлова Г.В., прием бисопролола достоверно улучшал показатели психического и физического аспекта качества жизни пациентов с АГ [56].

Т.к. ИБС стоит на первом месте среди сердечно-сосудистых причин смерти, необходимо глобально подходить к терапии данного заболевания и применять препараты, которые доказали свою эффективность.

#### **1.4. Проблема клинической эквивалентности оригинальных и генерических препаратов**

В настоящее время в мире выпускается более 300 тыс. наименований лекарственных препаратов (ЛП). Так, например, на фармацевтическом рынке в России выпускается более 22 тыс. препаратов [17, 75].

По данным IMS Health и DSM Group, генерики составляют от 77 до 88 % фармацевтического рынка. В России генерические препараты представлены абсолютным большинством. В докладе Вероники Скворцовой сообщается, что

на 1 января 2013 года в Государственном реестре ЛС было зарегистрировано 20 359 наименований. Если учесть разнообразие лекарственных форм, дозировок и фасовок – более 35 тыс. наименований. На долю оригинальных препаратов приходится 23%. По количеству генериков Россия находится на 3 месте после Китая и Индии. В США на долю генерических препаратов приходится 12% фармрынка, в Канаде – 64%, Японии – 30% [10].

В теории, генерик - это лекарственное средство с доказанной взаимозаменяемостью с оригинальным препаратом в отношении безопасности и эффективности [55, 28].

Согласно данным Директивы Европейского союза 2004/27/ЕС генерик должен иметь такой же качественный и количественный состав активных субстанций, как оригинальный препарат. Биоэквивалентность генерика оригинальному препарату должна быть подтверждена исследованиями [113].

В связи со старением населения и увеличением хронических заболеваний повышается спрос на лекарственные препараты. В связи с этим во всем мире на них увеличиваются расходы, что вынуждает правительство принимать меры, которые направлены на экономию бюджетных средств. Для экономической выгоды потребление ЛС смещается в сторону генериков.

В Европейских странах генерик стоит на 45-60% дешевле оригинального препарата, а в Великобритании даже на 75% [27]. В России цена генерика ниже цены оригинального препарата всего на 5-7%, в некоторых случаях даже превосходя по стоимости оригинал.

Генерик создается только после окончания действия патента на оригинальный препарат. Однако, в России уже на данном этапе имеются нарушения, когда патент не закончился, а у препарата уже имеются воспроизведённые копии [66].

Несоблюдение международных требований к воспроизведенным препаратам в РФ влечет за собой огромные потери от «выгодной» цены вследствие затрат на повторные госпитализации, большие дозы ЛС и лечение побочных эффектов.

Согласно существующим требованиям проведение доклинических и клинических исследований для выведения генерика на рынок не требуется. Необходимым условием для признания тождественности его оригиналу является доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность этих препаратов [42].

На сегодняшний день лучшим, по мнению Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, и наиболее продуманным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) издаётся важный документ – «Разрешённые к применению лекарственные препараты с указанием их терапевтической эквивалентности», или «Оранжевая книга» («Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations» [51, 157]. В данной книге у каждого препарата отражена биоэквивалентность в виде кода А и В: А-терапевтическая эквивалентность установлена, отличия биоэквивалентности от оригинального ЛС не более 3–4%; В – терапевтическая эквивалентность не установлена.

К сожалению, в России нет ни такой книги, ни базы данных по оригинальным препаратам и генерикам, которые так необходимы врачам и провизорам, чтобы получить данные сведения о препарате.

Согласно требованиям ВОЗ, терапевтическая эквивалентность должна подтверждаться с помощью соответствующих исследований [184]. По мнению ЕМЕА (European Medicines Agency) такие исследования предоставляют реальную возможность переноса данных об эффективности и безопасности, полученных для оригинального препарата, на генерик [116].

Несмотря на все давно установленные во всем Мире методы контроля генериков, на фармацевтическом рынке присутствуют препараты, которые не соответствуют оригинальным [137]. Печально, но данная ситуация очень характерна для России [52, 51, 73, 92].

В России с 1995 по 2007 год были опубликованы 224 работы по фармакоэкономическим исследованиям (про данным Лаборатории



фармакоэкономики ММА. им. И.М. Сеченова) [91]. Наибольшая часть исследований (65 работ) была посвящена фармакоэкономическим исследованиям лекарств, применяемых в лечении сердечно-сосудистой патологии.

В России на данный момент зарегистрировано около 20 генериков бисопролола, которые продемонстрировали свою биоэквивалентность оригинальному препарату – Конкору. К ним относятся: Арител, Бидоп, Биол, Бипрол, Бисогамма, Бисомор, Корбис, Кординорм, Коронал, Нипертен и др. Тем не менее, достоверных данных об их терапевтической эквивалентности Конкору нет. В литературе наоборот встречаются данные о разной эффективности и безопасности в сравнении с оригинальным препаратом [47].

Например, при исследовании терапевтической эквивалентности генерического бисопролола оригинальному препарату, выявлено, что генерик статистически значимо снижал САД и ДАД, уступая при этом оригинальному препарату [86]. Так же было выявлено, что при сравнении оригинального бисопролола и генерика («Макиз-фарма», Россия), только при назначении оригинального препарата может быть достигнута целевая ЧСС и улучшение эндотелиальной функции [21, 20].

Все фармпроизводители, предлагающие свою продукцию на территории Российской Федерации, с 2016 года должны получить специальный сертификат GMP в России. Долгое время Россия признавала сертификаты GMP, выданные в других странах. Но с 2016 года соблюдать стандарты российской GMP необходимо не только российским, но и зарубежным производителям, поставляющим продукцию в РФ. В 2016 году это потребуются тем, кто не работал раньше на территории России, а с 2017 года — всем. При этом и само получение сертификатов для российских и зарубежных производителей лекарств проходит по-разному, имеет разную стоимость и проводится разными органами. Так, проверка российских заводов осуществляется государственными инспекторами, проходит на госсредства.

Для выдачи же сертификатов GMP зарубежным производителям в российском ведомстве создано 7 бригад по два человека в каждой. Стоимость выезда такой бригады может составить до 2,8 млн рублей. Все расходы лягут на самого производителя, который подвергается проверке. По оценкам АИРМ, это в разы больше по сравнению со стоимостью подобной инспекции за рубежом. Поэтому фармкомпания говорит о дискриминации зарубежных производителей и создании системы «двойных стандартов». Такая политика может привести к тому, что зарубежные препараты могут исчезнуть с отечественных прилавков. Следовательно, в России необходимо принять международные стандарты, проверенные многолетней практикой.

Таким образом, на сегодняшний день встает под сомнение понятие о взаимозаменяемости оригинального препарата и генериков и становится очевидной необходимость проверки терапевтической эффективности для каждого генерика для соответствующих групп пациентов, чтобы получить желаемый терапевтический эффект.

### **1.5. Фармакоэкономический анализ как метод оптимизации терапии**

Фармакоэкономика – это наука, которая изучает соотношение между медицинской, социальной и экономической эффективностью и затратами на лечение, полученными результатами и безопасностью использования лекарственных препаратов [10].

В мире образовалось перепроизводство лекарственных препаратов. Среди них огромное количество неэффективных, точнее – с недоказанной эффективностью. Появление новых лекарственных препаратов идет, в основном, за счет усовершенствования имеющихся фармакологических классов, а не появления новых, путем увеличения селективности, безопасности, улучшения фармакокинетики, изменения лекарственных форм и способов доставки, производства препаратов-генериков.

Поиск новых подходов и качества заставил активно внедрять методы организации исследований и статистической обработки.

Клинико-экономический анализ подчеркивает взаимосвязь между оценкой клинической и экономической эффективностью всех медицинских вмешательств. Данный анализ позволяет оптимально и целесообразно расходовать бюджет государства, позволяет соотносить клинические результаты с затратами.

В настоящее время имеется реальная потребность в увеличении объемов финансирования здравоохранения. Использование результатов данного анализа помогает выбрать оптимальные с клинико-экономической точки зрения варианты лекарственной терапии [10, 76].

В реальной клинической практике врачи при выборе препарата чаще опираются на его стоимость. Поскольку на упаковке с препаратом всегда рядом с торговым наименованием пишется еще и международное, врачи и пациенты полагаются на их биоэквивалентность и отдают свое предпочтение более дешевым с целью экономии средств. Но на самом деле, хоть препараты и имеют одинаковое действующее вещество, они могут значительно отличаться по терапевтическому эффекту и по безопасности [69, 70]. Но у более дешевой цены есть обратная сторона, которая может обернуться для пациента ростом затрат на увеличившуюся дозу препарата для достижения требуемого эффекта. Пациенту и врачу необходимо знать есть ли преимущества у более дорогого препарата, является ли генерик более экономичным, как это кажется на первый взгляд.

В мировом здравоохранении постепенно получает развитие метод анализа «затраты-эффективность». Данный анализ определяет истинные затраты и исходы, которые встречаются в реальной жизни. Исследования «затраты-эффективность» должны быть проспективными, где пациенты рандомизируются в группы с альтернативными видами лечения, информация о затратах и расходах накапливается в течение всего периода наблюдения. Эффективность - это важнейший элемент клинико-экономического анализа. Без установления факта эффективности невозможно сосчитать стоимость эффективности. Конечной целью любого исследования эффективности

медицинских технологий является определение двух основных характеристик: эффективность и безопасность. В литературе существует огромное множество примеров с участием анализа «затраты-эффективность».

Анализ «затраты-полезность» - это методика экономического анализа, с помощью которой сравниваются две или более альтернативных технологии, когда результаты измеряются в единицах полезности, часто в виде QALY. Данный анализ можно считать «золотым стандартом» методологии оценки эффективности затрат при выборе варианта медицинской помощи.

QALY – это такой универсальный показатель, который может применяться ко всем пациентам и всем заболеваниям. Таким образом, QALY позволяет сравнить соотношение затрат и полезности, полученные в ходе разных исследований. Анализ «затраты-полезность» включает в себя продолжительность жизни и качество жизни. Значение качества жизни можно получить, используя один из индексов многомерной полезности, таких, как Индекс полезности для здоровья, Опросник по качеству жизни EuroQol EQ – 5D или шкала благополучия [136]. Данные методы носят гипотетический характер, их выражают в интервале от 0,00 до 1,00. (0 – соответствует смерти, 1 – состояние полного физического и психического благополучия) [118].

Выбор антиангинального препарата заставляет учитывать не только его эффективность и безопасность, но и стоимость лечения данным препаратом, которая в значительной степени определяет возможность приема препарата различным слоям населения [4].

В реальной медицинской практике выбор между ценой лекарственного препарата и его качеством часто делается в пользу первой. Надеюсь, что в будущем на основании результатов фармакоэкономических исследований, этот выбор сможет сместиться в сторону качества терапии. При определении фармакоэкономической эффективности терапии учитывается не только стоимость одной таблетки, но и клиническая эффективность препарата.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Структура исследования

Для оценки клинико-экономической эффективности оригинального бисопролола и его двух генерических препаратов было проведено проспективное открытое, рандомизированное краткосрочное сравнительное исследование. 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.)

Клиническое исследование проводилось на базе клиники ФГБОУ ВО Кировский ГМУ.

В данном исследовании не использовалась материальная спонсорская помощь, так как источник финансирования может повлиять на результаты исследования.

Данная работа имеет 2 этапа. На первом этапе проводилась сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности трех препаратов: оригинального бисопролола (Конкор, Мерк КГаА, Германия) и его генерических форм (Нипертен, КРКА-Рус ООО, Россия и Коронал, Зентива а.с., Словацкая Республика). Второй этап был посвящен фармакоэкономическому анализу лекарственной терапии.

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

Всего было проведено 5 визитов:

- 0 и 1 – визиты отбор и включение в исследование;
- 2 и 3 – контрольные визиты (3 и 14 день наблюдения);
- 4 визит – завершающий (через 6 недель).

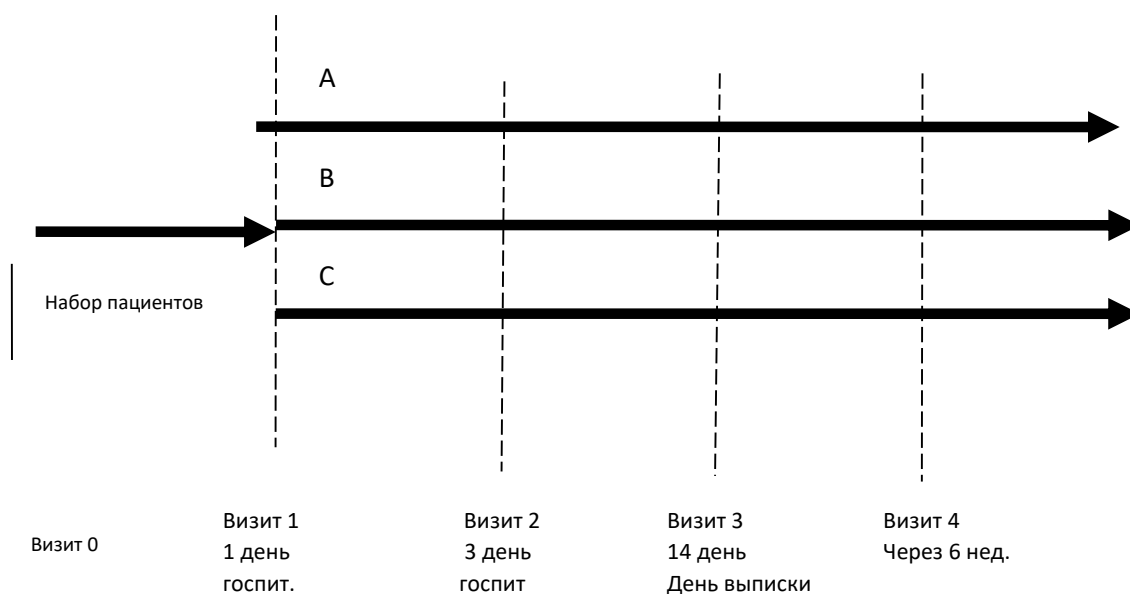


Рисунок 1. Дизайн проспективного исследования

## 2.2. Материал исследования

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

### Критерии включения:

1. Пациенты с ИБС через 14 дней после ОКСбпСТ (эпизода нестабильной стенокардии или ОИМ без Q)
2. Сохранная фракция выброса ЛЖ более 50%.
3. Отсутствие достижения целевой ЧСС 55-60 уд в минуту в покое.
4. Хроническая сердечная недостаточность I-IIА стадии, I-III функционального класса (классификация ХСН ОССН 2002)
5. Возраст старше 18 лет.
6. Артериальная гипертензия 1 и 2 степени повышения АД.
7. Наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента.

### Критерии исключения:

1. ЧСС менее 60 в минуту,
2. Инфаркт миокарда с Q в анамнезе.

3. Исходно имеющаяся атриовентривентрикулярная блокада высокой степени.
4. Синдром слабости синусового узла.
5. Выраженная синоатриальная блокада.
6. Артериальная гипертензия 3 степени.
7. Стенокардия III-IV ФК.
8. Инсульт в течение 6 месяцев до включения в исследование.
9. Сердечная недостаточность II Б- III ст. и IV ФК.
10. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких.
11. Тяжелые нарушения функции печени (АЛТ и/или АСТ более 3 верхних границ нормы), печеночная энцефалопатия.
12. Анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками.
13. Беременность, лактация.
14. эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в фазе обострения
15. Прием других исследуемых препаратов на момент включения в исследование или в течение 30 дней до включения.
16. Наличие в анамнезе непереносимости рекомендуемых препаратов.
17. Креатинин крови  $> 220$  мкмоль/л.
18. Неконтролируемый сахарный диабет 2 типа.
19. Тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические.
20. Гемодинамически значимые пороки.
21. Наличие искусственного водителя ритма.

Критерии преждевременного завершения исследования:

1. Развитие серьезного нежелательного явления.
2. Решение врача.
3. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.
4. Непереносимость исследуемого препарата.
5. Несоблюдение протокола исследования.

В данном исследовании проводилась рандомизация методом конвертов. Все пациенты были рандомизированы в три группы: А, В и С. Пациенты группы А получали Конкор, Мерк КГаА, Германия; пациенты группы В -

Нипертен, КРКА-Рус ООО, Россия; пациенты группы С-Коронал, ЗЕНТИВА а.с., Словацкая Республика.

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

Таблица 1

Клиническая и демографическая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Группа А (n=30)	Группа В (n=30)	Группа С (n=33)
Возраст	61,2±7,5	59,4±8,5	62,3±7,9
Пол м/ж	17/13	19/11	18/15
ГБ 1-2 ст	4/26	4/26	8/25
ФВ ЛЖ, %	62,2±4,0	60,0±7,0	61,6±3,6
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	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
СКФ, мл/мин	85,8±13,1	85,0±16,9	85,1±13,5

Для всех показателей  $p > 0,05$ .

Примечание: n – число больных; % – число больных в процентном отношении к общему количеству больных;  $M \pm \sigma$  – среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

### 2.3. Методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, поступали в терапевтическое отделение клиники ГБОУ ВПО Кировская ГМА для прохождения реабилитации после ОКС. Комплексное обследование проводилось исходно и через 6 недель терапии.

На каждом визите производили оценку жалоб (боль за грудиной, частоту и длительность болевого синдрома), частоту приема нитроглицерина для купирования боли. Так же на каждом визите проводили физикальное обследование по стандартной общепринятой схеме, без каких-либо особенностей.

Исходно проводилась оценка амбулаторных карт, исследуемых для уточнения анамнеза болезни, наличия сопутствующей патологии, предыдущей терапии и ее эффективности, а также анализ выписок из историй болезней стационара.



### *Лабораторная диагностика*

У всех пациентов исходно и на завершающем визите проводилась оценка лабораторных показателей, таких как: ОАК, СКФ, общий холестерин и липидного спектр, глюкоза.

Забор крови производился утром строго натощак с использованием вакуум-содержащей системы. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-ЕPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Данная формула рекомендуется в настоящее время к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки скорости клубочковой фильтрации [80].

На всех визитах производилось измерение АД аускультативным методом, основанным на определении тонов Н.С. Короткова с использованием стетофонендоскопа и сфигмоманометра путем трех измерений через 1–2 минуты с оценкой средних значений полученных измерений.

На каждом визите производилась оценка клинической “офисной” ЧСС в состоянии покоя инструментальным методом при помощи регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). ЭКГ регистрировали на электрокардиографе Fukuda FX – 7302 6-канальный в 12 общепринятых отведениях.

### *Эхокардиографическое исследование*

Исходно и через 6 недель для изучения параметров внутрисердечной гемодинамики была проведена эхокардиография (ЭХОКГ) 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 режиме с расчетом основных показателей структуры и функции сердца в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии.

Определяли структурные показатели: переднезадний конечный диастолический размер левого предсердия (КДРЛП), мм; конечный

диастолический объем левого предсердия (КДО ЛП), мл; индекс конечного диастолического объема левого предсердия (иКДОЛП), мл/м<sup>2</sup>; переднезадний конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), мм; толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗС ЛЖ), мм; толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП), мм; - ММ ЛЖ, грамм, по формуле: ММ ЛЖ в граммах; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ); индекс относительной толщины (ИОТ); фракция выброса левого желудочка по Симпсону (ФВ ЛЖ),%

Индекс относительной толщины (ИОТ) вычислялся по формуле  $(2 * ТЗСд) / КДР$ . ИОТ позволяет отнести увеличение ММЛЖ к концентрической (ИОТ > 0,42) или эксцентрической (ИОТ ≤ 0,42) гипертрофии, и выявить концентрическое ремоделирование с нормальной ММЛЖ при повышенном ИОТ [106]. Для определения наличия ГЛЖ или ее отсутствия, рассчитывали индекс массы миокарда по формуле: ИММЛЖ / площадь поверхности тела (г/м<sup>2</sup>). Нормальные значения для мужчин ИММЛЖ < 115 г/м<sup>2</sup> и < 95 г/м<sup>2</sup> для женщин исходя из рекомендаций ЭХОКГ от 2013 года.

Для определения диастолической функции левого желудочка (ДФЛЖ) проводили оценку показателей трансмитрального кровотока, такие как: отношение пиковых скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е/А, м/с), время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс), период изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT, мс). в режиме PW. Для этого доплеровский контрольный объем устанавливали в приносящем тракте левого желудочка (ЛЖ) сразу над местом смыкания створок митрального клапана параллельно кровотоку. За норму принимали результаты Е/А > 1,0; DTE 150-220 мс; IVRT больше 70-75.

Скорость движения латеральной части кольца митрального клапана рассчитывалась с использованием метода тканевой доплерографии, которая имеет неоспоримые преимущества перед использованием традиционной импульсно-волновой доплерографией, так как она в меньшей степени зависит

от преднагрузки и при повышении давления наполнения левого желудочка сопровождается повышением значения показателя E/e. Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в импульсно-волновом режиме доплеровской визуализации тканей менее 8 м/с обычно свидетельствует о нормальном характере наполнения ЛЖ.

### ***Суточное мониторирование ЭКГ***

Выполнялось исходно на фоне неэффективной ранее терапии (отменить прием БАБ не представлялось возможным по деонтологическим соображениям), и через 6 недель исследуемой терапии всем пациентам 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.

Проводили оценку эффективность терапии каждым БАБ по следующим данным: наличие или отсутствие нарушений ритма сердца и проводимости, ЧСС (минимальная, максимальная, средняя суточная, средняя дневная и средняя ночная), смещение сегмента ST относительно изолинии.

### ***Тредмил-тест***

Исходно и спустя 6 недель проводили нагрузочный тредмил – тест на аппарате фирмы Shiller. 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 ангиной боли; угрожающие жизни нарушения ритма сердца; усталость или одышка пациента, препятствующая продолжению пробы; отказ пациента от продолжения пробы; падение САД на 10-20 мм.рт.ст. при увеличении

мощности следующей ступени нагрузки; повышение САД более 220 мм.рт.ст, если 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. Анализировали следующие параметры тредмил-теста: общая продолжительность нагрузки, объем выполненной работы, которые выражаются в метаболических эквивалентах (МЕТ), наличие, степень и продолжительность депрессии сегмента ST (с), продолжительность восстановительного периода (с). В работе оценивали следующие гемодинамические параметры тредмил-теста: максимальную ЧСС, максимальное САД и ДАД.

### ***Оценка качества жизни***

Для оценки влияния оригинального и генерических форм бисопролола на качество жизни на визите включения и на завершающем визите пациенты заполняли валидированную версию международного опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Опросник EQ-5D был разработан в 1991 году европейскими учеными [173]. В 1995 году русская версия EuroQol-5D (EQ-5D) зарегистрирована Международным обществом по исследованию качества жизни (ISOQOL) [99]. Данный опросник используется с широким спектром состояний здоровья и предназначен для изучения качества жизни как пациентов, так и здоровых людей. Опросник EQ-5D заполнялся самостоятельно пациентами в присутствии врача. На его заполнение требуется лишь несколько минут. Опросник имеет 2 части: первая часть состоит из 5 компонентов, которые оценивают такие аспекты жизни, как: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль или дискомфорт, беспокойство или депрессия. Каждый компонент имеет 3 уровня:

- 1- нет нарушений,
- 2- есть умеренные нарушения,

3- есть выраженные нарушения.

Результаты ответов исследуемых были представлены в виде профиля “состояние здоровья” EQ-5Q-profile и в виде количественного показателя “индекса здоровья” EQ-5Q-utility, взвешенного коэффициента, соотнесенного с популяцией. Комбинирование ответов по пяти компонентам позволяет получить 243 варианта различных состояний здоровья [8]. Вторая часть опросника представлена визуально-аналоговой шкалой – “термометр здоровья”. ВАШ- термометр оценивается от 0 до 100 баллов и используется для индивидуальной оценки своего текущего состояния, связанного со здоровьем. Визуально-аналоговая шкала опросника EuroQol-5D представляет собой 20-сантиметровую вертикальную градуированную линейку, на которой «0» означает самое плохое состояние здоровья, а «100» - самое хорошее.

Получение информации о качестве жизни больного до начала лечения и после окончания с дальнейшим сравнением полученных результатов способствует стандартизации оценки эффективности лечения.

### ***Клинико-экономические методы***

Для развития системы стандартизации в здравоохранении Российской Федерации 27.05.2002 г. был утвержден ОСТ "Клинико - экономические исследования. Общие положения" [63]. В соответствии со стандартом была выбрана аудитория, которой адресованы результаты исследования. Целевой аудиторией являются врачи догоспитального и госпитального звена. Также учитывались экономические интересы пациентов с ИБС.

В данной работе анализировались "затраты-эффективность" и "затраты-полезность".

Метод **«затраты-эффективность»** (CEA – cost-effectiveness analysis) является базисным методом клинико-экономического анализа. Он включает в себя несколько этапов: 1. Анализ различных способов лечения определенного заболевания; 2. Определение размера средних затрат на одного пациента; 3. расчеты коэффициентов эффективности затрат по каждому варианту

лечения; 4. Сравнение коэффициентов эффективности затрат по каждому варианту лечения. Коэффициент затраты/эффективность представляет собой отношение стоимости лечения к достижению показателя эффективности. В представленной работе для каждого БАБ выполняли расчет соотношения затраты/эффективность по формуле:  $CER = DC / Ef$ , где: CER - соотношение «затраты/эффективность»; DC – прямые затраты; Ef – эффективность лечения. Данный анализ применим для оценки затрат и эффективности для нескольких медицинских технологий, которые измеряются в одинаковых единицах и имеют разную эффективность [10].

Так как целевой аудиторией клиничко-экономического исследования выбраны пациенты и врачи, то учитывались только прямые затраты на фармакотерапию – покупку требуемого количества препаратов в розничной аптечной сети города. Были проанализированы цены 5 произвольно выбранных аптек аптечных сетей г. Кирова на 07.09.2015 для расчёта средней стоимости используемых лекарственных средств. Расчет затраченных средств выполнялся как произведение средней стоимости 1 мг препарата на его среднесуточную дозу и длительность лечения. Сравнивая полученные клиничко-экономических показателей можно выявить наиболее предпочтительные из них и определить наиболее оптимальный по соотношению затраты/эффективность метод терапии.

Анализ «затраты-полезность» основывается на определении "полезности". Лучший критерий полезности – сохраненные годы качественной жизни QALY («quality adjusted life years»). В данном виде анализа клиничский эффект терапии переводится в плоскость его полезности, под которой понимают количественные величины, отражающие субъективные предпочтения индивидов (врачей, пациентов) в отношении исходов или способов лечения заболевания в условиях неопределенности. Показатели полезности носят прогностический характер. Этот подход в большей степени отражает «точку зрения» пациента, важность и ценность для него медицинского вмешательства [88].

Для сравнения альтернативных методов лечения применяли формулу:

$CUR = DC / Ut$ , где: CUR – соотношение затрат и «полезности» альтернативы; DC – прямые затраты (direct costs); Ut – показатель полезности (utility), QALY.

Анализируя «затраты-полезность» требуется учитывать не столько достижение тех или иных результатов терапии, сколько мнение пациентов о достигнутых результатах с точки зрения их полезности, определяя предпочтения пациента в выборе метода терапии. Таким образом, нельзя рассматривать экономическую эффективность лечения без учета медицинской эффективности, так как эффективно то, что даёт хороший клинический эффект и приближает пациента к состоянию абсолютного здоровья, то есть «полезности», равной 1,00.

### *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. Для проверки на нормальность распределения использовала критерий Шапиро-Уилка. Если показатели имели нормальное распределение, применяли методы параметрической статистики. 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 критерий Крускала-Уоллиса. Для оценки показателей в динамике, применяли парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона. Качественные данные сравнивали при помощи критерия  $\chi^2$ . При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости  $< 0,05$  [14].

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности оригинального и генерических форм бисопролола

#### 3.1.1. Оценка пульсурежающей эффективности и переносимости

С целью проведения проспективного рандомизированного исследования больные, соответствующие критериям включения, были рандомизированы с использованием методов конвертов в 3 группы. Пациенты группы А получали оригинальный препарат Конкор (Мерк КГаА, Германия), пациенты группы В - генерик Нипертен (КРКА-Рус ООО, Россия), пациенты группы С- генерик Коронал (ЗЕНТИВА а.с., Словацкая Республика ).

Все исследуемые пациенты получали одинаковую сопутствующую терапию ИБС: ИАПФ – периндоприл (Престариум А, Servier, Франция), двойную антиагрегантную терапию – ацетилсалициловая кислота + магния гидроксид (Кардиомагнил 75 мг/сут Никомед, Дания) и клопидогрел (Лопирел 75 мг/сут Actavis Group hf.,Исландия), липидснижающая терапия аторвастатинном 80 мг/сут (Аторис КРКА-Рус ООО, Россия), нитроглицерин в виде спрея (нитроспрей, ОАО «Фармстандарт - Лексредства», Россия). Пациенты всех трех групп были сопоставимы по возрасту, полу, по данным клинических и лабораторных обследований ( $p>0,05$ )

На визите 2, 3 (через 3 дня и 14 дней соответственно) проводилась оценка эффективности и переносимости лечения, коррекция терапии. Через 6 недель (42 дня) от начала терапии проводилась окончательная оценка эффективности терапии. Данный временной промежуток обусловлен фармакологическими характеристиками препаратов, при которых достигается антиангинальное, пульсурежающее, антигипертензивное действия.

В качестве критерия эффективности пульсурежающего эффекта считалось урежение ЧСС до 60 уд/мин и менее и количество пациентов с достигнутой целевой ЧСС к окончанию исследования. В случае недостижения целевой ЧСС и отсутствия возможности увеличить дозу БАБ к терапии



добавлялся ивабрадин (Кораксан, Servier, Франция). Дозу БАБ подбирали индивидуально, ориентируясь на ЧСС, АД и переносимость.

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

Через 14 дней все пациенты (100%) в группе А и В достигли целевой ЧСС. В группе С на 14 день у 1 пациента была зафиксирована ЧСС более 60 уд/мин. С целью урежения синусного ритма пациенту была увеличена доза БАБ. Так же в группе С на 3 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).

Однако, стоит отметить, что к 6 неделе терапии не все пациенты сохранили целевую ЧСС. На фоне проводимой терапии всего у 68 пациентов (75,8%) из 91 регистрировались целевые значения. Так, целевую ЧСС в группе А сохранили 26 человек (86,7%), в группе В 17 человек (56,7%), в группе С - 25 человек (80,6%), что имеет достоверные межгрупповые различия ( $p=0,018$ ). При попарном сравнении достоверные отличия по количеству пациентов, сохранивших целевую ЧСС через 6 недель наблюдения, выявлены между группами А и В ( $p=0,010$ ), В и С ( $p=0,043$ ). Достоверных отличий между группами А и С не определено ( $p=0,525$ ). Таким образом, минимальный пульсурежающий эффект получен в группе В. А также в группе В определяется наименьшая способность сохранять целевую ЧСС при длительном приеме.

В группе А через 6 недель терапии целевую ЧСС на начальной дозе сохранили 18 пациентов (69,2%) из 26, на увеличенной дозе - 5 (19,2%), на комбинации БАБ + ивабрадин 3 пациента (11,5 %).

В группе В: 11 пациентов (64,7%) из 17 сохранили целевую ЧСС на начальной дозе, на увеличенной дозе – 2 (11,8%), на комбинации БАБ + ивабрадин - 4 пациента (23,5%).

В группе С: 14 пациентов (56%) из 25 на первоначальной дозе, на увеличенной дозе 5 пациентов (20%) и на комбинации БАБ + ивабрадин – 6 человек (24%).

В абсолютных значениях достоверное урежение ЧСС к 6 неделе терапии было зарегистрировано во всех трех группах (табл. 2). Однако оригинальный бисопролол урежает ЧСС более значимо в сравнении с генериком Нипертеном ( $p=0,022$ ). Достоверных отличий по степени урежения ЧСС между группами А и С, а также между двумя генериками выявлено не было.

Таблица 2

Динамика «офисной» ЧСС в процессе лечения

Показатель	Группа А (N=30)		Группа В (N=30)		Группа С (N=31)	
	Исходно	ч/з 6 нед	Исходно	ч/з 6 нед	Исходно	ч/з 6 нед
ЧСС, уд/мин	70,0±5,6	58,1±3,8*	69,7±5,2	60,5±3,9* <sup>А</sup>	70,5±6,1	59,2±2,9*
ΔЧСС, уд/мин		11,9±6,2		8,9±6,0		11,3±6,6
Δ% ЧСС, %		16,6±7,6 <sup>В</sup>		12,5±7,5		15,5±7,9

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

<sup>А</sup>- различия с группой А достоверны ( $p=0,022$ )

<sup>В</sup>- различия с группой В достоверны ( $p=0,049$ )

Так же была рассчитана средняя ЧСС через 6 недель у пациентов, находящихся на монотерапии БАБ и получающих различные дозы оригинального бисопролола и его генерических форм (табл. 3).

Таблица 3

## Сравнение «офисной» ЧСС через 6 недель терапии

Доза (мг)	Группа А (N=30)		Группа В (N=30)		Группа С (N=31)		р	А и В	А и С	В и С
		ЧСС (уд/мин)		ЧСС (уд/мин)		ЧСС (уд/мин)				
2,5		56,8±2,6		61±1,4		-	0,092	p>0,05		
5		59,7±5,7		59,3±3,6		59,8±5,5	0,987	p>0,05		
7,5		55,5±2,1		62,0		58,7±1,2	0,110	p>0,05		
10	10	57,4±2,8	13	61,2±4,5	17	59,7±2,7	<b>0,043</b>	<b>0,023</b>	0,090	0,309

Примечание: р – достоверность межгрупповых различий (p<0,05 – различия достоверны).

Из таблицы следует, что при приеме одинаковой дозы бисопролола (10 мг) имеются достоверные межгрупповые различия (p=0,043). При попарном сравнении ЧСС достоверно отличалась (p=0,023) у пациентов групп А и В, и в группе А она была меньшей в сравнении с ЧСС пациентов группы В, что свидетельствует о большем пульсурежающем эффекте оригинального БАБ.

Что касается средней дозы БАБ в каждой группе, то хочется отметить, что имеются межгрупповые различия (p=0,016): в группе А она была значимо меньшей в сравнении с группой С (p=0,045), в то время как со средней дозой в группе В она значимо не отличалась. Так в группе А средняя доза бисопролола составила 7,1±3,0 мг, в группе В 8,3±2,6 мг, в группе С 9,2±1,7 мг.

На всех визитах проводилась оценка на нежелательные явления. Все НЯ, зарегистрированные на визитах, не потребовали отмены исследуемой терапии.

В группе А наблюдалось 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 НЯ между группами не выявлено. Взаимосвязь данных симптомов с изучаемыми препаратами маловероятна. Принимая во внимание, слабую выраженность и частоту встречаемости у данной категории больных, учитывая согласие пациентов, было принято решение продолжить терапию.

По результатам данного сравнения выявлено, что все 3 препарата обладают достоверным пульсурежающим эффектом. Однако в группе А ЧСС уменьшилась более значительно в сравнении с группой В. Так же стоит отметить, что в группе А и С, в сравнении с группой В, большее количество пациентов к окончанию исследования сохранили целевую ЧСС.

Все пациенты продемонстрировали хорошую переносимость изучаемых препаратов. Все НЯ расценены как несерьезные, отмены препаратов не потребовалось.

### 3.1.2. Оценка показателей суточного мониторирования ЭКГ

По результатам многих эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, выявлено, что повышенная ЧСС увеличивает риск смерти от ССЗ [5, 9]. Помимо «офисной» ЧСС для контроля эффективности терапии необходимо оценить суточную ЧСС.

Так, по данным исходного суточного мониторирования ЭКГ, у всех пациентов зарегистрирован синусный ритм. Во всех группах регистрировались сопоставимые величины ЧСС: минимальная ЧСС (ЧСС<sub>мин</sub>); максимальная ЧСС (ЧСС<sub>макс</sub>); средняя суточная ЧСС (ЧСС<sub>сут</sub>); средняя дневная ЧСС (ЧСС<sub>день</sub>); средняя ночная ЧСС (ЧСС<sub>ночь</sub>) (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей суточного мониторирования ЭКГ до и после лечения

Показатель	Группа А		Группа Б		Группа С	
	Исх	ч/з 6 нед	Исх	ч/з 6 нед	Исх	ч/з 6 нед
ЧСС <sub>макс</sub>	109,2±14,1	99,7±13,3	107,9±11,5	95,8±11,1	108,2±12,5	99,5±7,9
р	<b>0,011</b>		<0,001		<0,001	
ЧСС <sub>мин</sub>	53,6±6,8	50,4±5,6	54,3±7,0	50,1±4,3	54,1±5,0	51,5±2,9
р	<b>0,032</b>		0,003		0,002	
ЧСС <sub>сут</sub>	69,8±5,9	58,7±3,2	70,2±5,2	63,1±6,2	72,4±5,5	64,8±3,7
р	<b>&lt;0,001</b>		<0,001		<0,001	
ЧСС <sub>день</sub>	73,1±6,4	62,9±6,0	74,3±6,2	65,9±6,5	76,6±6,0	68,3±4,6
р	<b>&lt;0,001</b>		<0,001		<0,001	
ЧСС <sub>ночь</sub>	62,7±5,3	54,7±3,8	62,4±6,5	56,2±5,4	63,4±4,8	56,7±2,7
р	<b>&lt;0,001</b>		<0,001		<0,001	

Примечание: р – достоверность внутригрупповых различий (р<0,05 –различия достоверны);

Таким образом, средние величины ЧСС в обеих группах к 6 неделе исследования достоверно снизились.

Нами была проведена оценка достоверности различий между группами через 6 недель терапии (табл. 5).

Таблица 5

Сравнительный анализ показателей суточного мониторирования ЭКГ  
обследуемых пациентов после лечения

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Достоверность р			
				р	Попарное сравнение		
					А и В	А и С	В и С
ЧСС <sub>макс</sub> , уд/мин	99,7±13,3	95,8±11,1	99,6±7,9	0,297	р>0,05		
ЧСС <sub>мин</sub> , уд/мин	50,4±5,6	50,1±4,3	51,5±2,9	0,475	р>0,05		
ЧСС <sub>сут</sub> , уд/мин	58,7±3,2	63,1±6,2	64,8±3,7	<0,001	<0,001	<0,001	0,150
ЧСС <sub>день</sub> , уд/мин	62,9±6,0	65,9±6,5	68,3±4,7	<0,001	0,080	<0,001	0,197
ЧСС <sub>ночь</sub> , уд/мин	54,7±3,8	56,2±5,4	56,7±2,7	0,073	р>0,05		
Δ ЧСС <sub>макс</sub> , %	7,3±17,7	10,4±13,1	7,2±9,9	0,545	р>0,05		
Δ ЧСС <sub>мин</sub> , %	4,8±14,0	6,4±12,5	4,4±7,7	0,767	р>0,05		
Δ ЧСС <sub>сут</sub> , %	15,5±6,6	9,9±9,3	10,2±6,5	0,006	0,008	0,035	1,000
Δ ЧСС <sub>день</sub> , %	13,5±10,0	10,8±10,7	10,6±5,8	0,053	р>0,05		
Δ ЧСС <sub>ночь</sub> , %	12,3±7,6	9,2±9,9	10,2±5,4	0,319	р>0,05		

Примечание: р – достоверность межгрупповых различий (р <0,05 – различия между группами достоверны). ЧСС<sub>мин</sub> – минимальная ЧСС за сутки; ЧСС<sub>макс</sub> – максимальная ЧСС за сутки; ЧСС<sub>сут</sub> – средняя суточная ЧСС; ЧСС<sub>день</sub> – средняя дневная ЧСС; ЧСС<sub>ночь</sub> – средняя ночная ЧСС.

При сравнении групп А, В и С они оказались сопоставимы по эффективности снижения максимальной и минимальной ЧСС, а также средней ночной ЧСС (р>0,05).

При дальнейшей оценке показателей ХМЭКГ отмечаются достоверные различия эффективности БАБ по степени урежения средней суточной ЧСС (р<0,001). При этом значимые отличия отмечаются между оригинальным БАБ и обоими генериками, в то время, когда эффективность генериков между собой достоверно не отличается. Уменьшение ЧСС<sub>сут</sub> в этих группах составило соответственно на 15,5%, 9,9%, и 10,2% от исходных величин.

Также нами отмечены достоверные межгрупповые различия по динамике средней дневной ЧСС (<0,001), 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.

Основными типами аритмий, встречающимися у пациентов с ИБС, являются наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии. Преобладают одиночные экстрасистолы. БАБ выделены в отдельный – II – класс антиаритмических средств. В данной работе был проведен сравнительный анализ между оригинальным бисопрололом и его генериками по влиянию на количество НЖЭС и ЖЭС. ЖЭС встречается в основном при коронарной патологии, возможно из-за наличия субстрата для развития аритмии, в виде ишемии миокарда, обуславливающего реципрокные или очаговые триггерные нарушения.

Во всех 3-х группах исходно наблюдалось сопоставимое число НЖЭС и ЖЭС: в группе А  $110,9 \pm 66,2$  и  $270,4 \pm 150,7$ ; в группе В -  $120,1 \pm 69,8$  и  $263,4 \pm 163,1$ ; в группе С  $102,7 \pm 60,7$  и  $258,9 \pm 129,1$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

В процессе исследования отмечалось статистически значимое уменьшение количества как НЖЭС, так и ЖЭС во всех группах (табл.6).

Таблица 6

Сравнительный анализ динамики нарушений ритма сердца  
у пациентов до и после лечения

Показатель	Группа А (N=30)		Группа Б (N=30)		Группа С (N=31)	
	Исх	ч/з 6 нед	Исх	ч/з 6 нед	Исх	ч/з 6 нед
НЖЭС	$110,9 \pm 66,2$	$43,2 \pm 28,1$	$120,1 \pm 69,8$	$68,6 \pm 37,0$	$102,7 \pm 60,7$	$54,8 \pm 36,9$
p	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
ЖЭС	$270,4 \pm 150,6$	$56,3 \pm 115,2$	$263,4 \pm 163,1$	$184,7 \pm 108,7$	$258,9 \pm 129,1$	$168,1 \pm 105,1$
p	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	

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

При конечной оценке результатов определяется достоверное преимущество оригинального препарата в сравнении с генериком нипертенон по количеству НЖЭС. При этом значимых различий как между Конкором и Короналом, так и между двумя генериками - Нипертенон и Короналом не

выявлено. По количеству ЖЭС через 6 недель терапии достоверных отличий между группами нет. Однако, если оценивать степень уменьшения количества экстрасистол ( $\Delta\%$ ), то оригинальный биспролол достоверно эффективнее генериков. Так по степени уменьшения количества НЖЭС оригинальный биспролол значимо эффективнее и Нипертена, и Коронала. Что касается ЖЭС, то здесь Конкор достоверно эффективнее Нипертена. Достоверных различий между генериками по степени уменьшения ЖЭС нет (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительный анализ нарушений ритма сердца у пациентов после лечения

Показатель	Группа А	Группа В	Группа С	Достоверность р			
				р	А и В	А и С	В и С
НЖЭС	43,2±28,1	68,6±37,0	54,8±36,9	<b>0,045</b>	<b>0,039</b>	0,729	0,540
ЖЭС	156,3±115,2	184,7±108,7	168,1±105,1	0,444	p>0,05		
$\Delta$ НЖЭС, %	58,8±23,9	32,7±33,8	37,0±38,4	<b>0,003</b>	<b>0,012</b>	<b>0,009</b>	1,000
$\Delta$ ЖЭС, %	45,6±24,9	26,6±23,8	35,8±18,2	<b>0,046</b>	<b>0,041</b>	0,903	0,438

Примечание: р – достоверность внутригрупповых различий (р <0,05 –различия достоверны).

Эпизоды фибрилляции предсердий по данным ХМЭКГ не зарегистрированы ни в одной из групп.

При суточном ЭКГ-мониторировании ишемические изменения миокарда (депрессия сегмента ST более 1 мм) в группе А не регистрировали. В группе В к 6 неделе исследования по данным СМЭКГ у двух пациентов было зарегистрировано смещение сегмента ST более чем на -1 мм, которое сопровождалось болевым синдромом в области грудины и было купировано нитроглицерином в течение 5 минут. В группе С у 1 пациента по данным СМЭКГ зарегистрирована безболевая ишемия миокарда (депрессия сегмента ST более 1 мм в течение 2 мин 33 сек). Достоверных отличий между группами по количеству ишемических изменений миокарда не выявлено.

### 3.1.3. Оценка показателей нагрузочной пробы на тредмиле

Для оценки прогноза, объема двигательной активности и адекватности медикаментозного лечения всем пациентам проводили нагрузочный тредмил-тест исходно и через 6 недель лечения. Исходно объем выполненной работы, продолжительность нагрузки, восстановительного периода отражают снижение толерантности к физической нагрузке во всех группах. Показатели нагрузочного теста до и после нагрузки отражены в (табл. 8).

Таблица 8

Тредмил-тест: динамика показателей толерантности к физической нагрузке у больных группы А, В и С

Показатель	Группа А (N=30)		Группа В (N=30)		Группа С (N=31)	
	Исх	ч/з 6 нед	Исх	ч/з 6 нед	Исх	ч/з 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
р	<b>0,004</b>		<b>0,002</b>		<b>0,030</b>	
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
р	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
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
р	<b>0,001</b>		<b>0,003</b>		<b>0,004</b>	
ЧСС <sub>исх</sub> , 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
р	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	
ЧСС <sub>макс</sub> , 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
р	<b>&lt;0,001</b>		<b>0,012</b>		<b>0,074</b>	
САД <sub>исх</sub> , 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
р	<b>0,003</b>		<b>0,02</b>		0,064	
ДАД <sub>исх</sub> , 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
р	<b>0,049</b>		0,113		0,486	
САД <sub>макс</sub> , 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
р	<b>0,006</b>		<b>0,010</b>		<b>0,014</b>	
ДАД <sub>макс</sub> , 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
р	0,106		0,099		<b>0,033</b>	

Примечание: р – достоверность внутригрупповых различий (р < 0,05 – различия достоверны).

Как видно из представленных данных, в результате лечения у пациентов всех трех групп отмечается достоверное увеличение продолжительности



нагрузки, поскольку пациенты 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 (сек). 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 ( $p < 0,05$ ). Различия между первичной и повторной оценкой достигли статистической значимости по уменьшению максимального САД во всех трех группах. Максимальная ЧСС при нагрузке достоверно снизилась в группе А и В ( $p < 0,05$ ), 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 чел. (26,7%) до 2 человек (6,7%), в группе В – с 6 человек (20%) до 4 человек (13,3%), в группе С – с 7 человек (22,6%) до 4 человек (12,9%). Достоверное снижение зафиксировано только в группе оригинального бисопролола ( $p = 0,038$ ).

Нами был проведен сравнительный анализ результатов между группами. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9

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 р			
				Р	А и В	А и С	В и С
ОПН, сек	685,3±79,3	662,6±123,4	672,5±72,2	0,507			
Δ%	21,3±36,5	17,6±28,0	23,9±48,4	0,716			
ПВП, сек	200,1±48,4	207,0±27,5	220,9±29,7	<b>0,024</b>	<b>0,568</b>	<b>0,019</b>	0,475
Δ%	21,7±24,3	19,2±16,5	16,4±14,9	0,229			
ОВВР, МЕТ	6,7±0,9	6,5±1,0	6,6±1,0	0,606			
Δ%	44,5±69,3	18,0±26,7	30,3±47,9	0,488			
ЧСС <sub>исх</sub> , уд./мин	60,5±6,0	63,3±4,4	61,4±5,3	<b>0,028</b>	<b>0,032</b>	1,00	0,151
Δ%	16,0±11,5	10,9±7,7	12,3±10,6	0,148			
ЧСС <sub>макс</sub> , уд./мин	96,9±8,8	100,9±9,3	101,5±6,9	<b>0,043</b>	<b>0,207</b>	<b>0,048</b>	1,000
Δ%	7,4±12,1	3,0±7,1	2,6±9,0	0,100	>0,05		
САД <sub>исх</sub> , мм рт. ст	117,4±6,5	120,7±5,8	119,4±5,3	0,129	>0,05		
Δ%	4,3±7,5	2,4±5,7	1,9±6,4	0,360	>0,05		
ДАД <sub>исх</sub> , мм рт. ст.	77,5±4,5	78,5±4,0	78,5±3,7	0,437	>0,05		
Δ%	3,1±8,6	1,8±6,3	0,5±6,6	0,116	>0,05		
САД <sub>макс</sub> , мм рт. ст.	146,9±11,6	154,3±6,8	153,8±8,9	<b>0,009</b>	<b>0,015</b>	<b>0,043</b>	1,000
Δ%	5,1±10,5	2,5±7,7	3,7±8,8	0,551	>0,05		
ДАД <sub>макс</sub> , мм рт. ст.	87,1±4,6	87,9±3,7	88,9±5,0	0,375	>0,05		
Δ%	2,4±11,2	1,7±4,9	2,8±7,2	0,226	>0,05		
Количество пациентов с депрессией сегмента ST	2 (6,7%)	4 чел (13,3%)	4 (12,9%)	>0,05			

Примечание: р – достоверность межгрупповых различий (р <0,05 –различия достоверны).

При сравнении результатов между группами через 6 недель терапии отмечено, что в группе оригинального препарата в сравнении с генериками максимальное САД при нагрузке значительно меньше (р<0,05). Регистрируются достоверные межгрупповые отличия по снижению максимальной ЧСС при нагрузке (р=0,043). При этом достоверные отличия получены между группами

А и С ( $p=0,048$ ), в то время как результаты у группы А и В и В и С достоверно не отличались.

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 гемодинамических показателей при нагрузке, таких как максимальной ЧСС и максимального САД. Так же время восстановительного периода в группе оригинального препарата к концу наблюдения достоверно ниже. 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.

#### **3.4.4. Оценка гипотензивного эффекта**

Нами была проведена сравнительная оценка гипотензивного эффекта оригинального и генерических форм бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца.

При поступлении в клинику у всех больных оценивали офисное АД. Так в группе А целевой уровень АД исходно наблюдался у 24 больных (%), в группе В у 23 больных (%) и в группе С у 23 чел (%). Все пациенты продолжали прием антиагрегантов, иАПФ, статинов.

Критерием оценки гипотензивного эффекта считали достижение уровня АД  $<140/90$  мм.рт.ст., а также число больных с целевым АД к окончанию исследования. К окончанию наблюдения у всех пациентов было зарегистрирован целевой уровень АД. Динамика уровней САД и ДАД отражены в таблице 10.

Таблица 10

## Динамика САД и ДАД у пациентов до и после лечения

Показатель	Гр. А		Гр. В		Гр. С		P <sub>2</sub>
	Исходно	Через 6 нед	Исходно	Через 6 нед	Исходно	Через 6 нед	
САД, мм.рт.ст.	128,2±10,4	116,0±5,2	129,8±12,5	117,8±7,3	127,4±11,6	117,3±4,5	0,709
P <sub>1</sub>	<0,001		<0,001		<0,001		
ДАД, мм.рт.ст.	79,9±6,3	75,0±3,9	81,5±5,6	77,0±4,3	80,3±6,6	77,1±4,4	0,090
P <sub>1</sub>	0,005		<0,001		0,007		
ΔСАД, %	9,1±6,9		8,5±9,8		7,3±7,8		0,688
Δ ДАД, %	5,3±8,5		4,9±6,7		3,9±7,5		0,772

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность внутригрупповых различий (p <0,05 – различия достоверны). P<sub>2</sub>– достоверность межгрупповых различий (p <0,05 – различия достоверны).

Из представленных данных видно, что на фоне терапии во всех группах отмечается достоверное снижение как САД, так и ДАД. При оценке межгрупповых различий достоверной разницы не выявлено. 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%.

### 3.1.5. Оценка показателей эхокардиографического обследования

Исходно и через 6 недель терапии всем пациентам была проведена ЭХОКГ для оценки параметров внутрисердечной гемодинамики. Согласно данным, представленным в таблице 11, исходные величины не отличались между группами.

Таблица 11

## Динамика геометрических характеристик ЛЖ

	Группа А (n=30)		Группа В (n=30)		Группа С (n=31)	
	Исходно	Через 6 нед	Исходно	Через 6 нед	Исходно	Через 6 нед
Норма (n)	7	9	7	8	5	6
КР ЛЖ (n)	17	15	15	14	21	20
КГ ЛЖ (n)	4	4	5	5	5	5
ЭГ ЛЖ (n)	2	2	3	3	0	0

Примечание: КР ЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка, КГ ЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка, ЭГ ЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

Через 6 недель терапии достоверно значимых изменений геометрических характеристик ЛЖ выявлено не было (табл. 12).

Таблица 12

Динамика морфо-функциональных параметров сердца по группам

	Группа А (n=30)		Группа В (n=30)		Группа С (n=31)	
	Исходно	Через 6 нед	Исходно	Через 6 нед	Исходно	Через 6 нед
КДРЛП, мм	42,2±4,1	41,9±4,0	41,1±3,9	40,9±3,6	42,6±3,7	42,5±3,6
ОЛП	50,9±6,6	50,5±6,5	49,7±7,0	49,3±7,0	52,8±7,0	52,2±6,8
ИОЛП	27,1±5,0	26,8±4,9	27,0±3,7	26,7±3,7	28,1±3,8	27,7±3,6
КДРЛЖ, мм	46,8±3,4	46,5±3,5	47,5±3,8	47,4±3,8	46,8±2,3	46,7±2,3
МЖП, мм	10,7±1,3	10,5±1,3	10,7±0,9	10,6±0,9	10,8±0,9	10,6±0,9
ЗСЛЖ, мм	10,2±1,2	10,1±1,1	10,5±0,9	10,4±0,9	10,7±0,9	10,5±0,9
ММЛЖ, г	179,8±36,4	178,8±36,2	184,4±36,0	183,2±35,2	180,0±25,5	179,6±25,8
ОТС	0,45±0,05	0,44±0,04	0,45±0,05	0,45±0,005	0,46±0,04	0,45±0,04
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	94,3±15,2	93,8±15,2	99,0±14,5	98,3±14,0	95,6±10,1	94,7±10,2
ФВ (%)	62,2±4,0	61,2±3,8	60,0±3,6	59,5±4,2	62,1±3,2	61,6±2,8

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

Из данных таблицы видно, что морфо-функциональные параметры сердца за 6 недель терапии во всех группах меняются незначительно, достоверности в полученных результатах не выявлено. Возможно, что при более длительном приеме исследуемых препаратов и при более длительном наблюдении за пациентами изменения будут более выраженными.

Так же, во всех трех группах отмечается снижение ФВ. Причиной данного снижения может быть отрицательное инотропное действие БАБ.

Исходно и через 6 недель терапии проводили оценку показателей трансмитрального кровотока. Анализ показал, что большинство пациентов имели диастолическую дисфункцию I тип (нарушение релаксации): в группе А 25 человек (83,3%), в группе В 22 человека (73,3%), в группе С 24 человека (77,4%). Достоверных различий между группами по количеству пациентов, имеющих диастолическую дисфункцию I типа, не определено. У остальных

пациентов был выявлен псевдонормальный тип диастолической дисфункции: группе А 5 человек (16,7%), в группе В 8 человек (26,7%), в группе С 7 человек (22,6%).

Через 6 недель терапии определяются достоверные изменения показателей ДФЛЖ. Динамика данных показателей отражена в таблице 13.

Таблица 13

Динамика показателей трансмитрального кровотока у пациентов до и после лечения

	Группа А (n=30)		Группа В (n=30)		Группа С (n=31)	
	исходно	ч/з 6 нед.	исходно	ч/з 6 нед.	исходно	ч/з 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
р	<b>&lt;0,001</b>		0,058		<b>&lt;0,001</b>	
ВИВРЛЖ, 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
р	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,001</b>	
ДТЕ, 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
р	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>	

Примечание: р – достоверность внутригрупповых различий (р <0,05 –различия достоверны).

При сравнении данных через 6 недель межгрупповых различий достоверно не выявлено. Однако, более значимый прирост показателя Е/А отмечается в группе А ( $\Delta\%$ ) и составляет  $\Delta 6,12\% \pm 4,7\%$  ( $p < 0,001$ ). При этом его прирост в группе В всего  $\Delta 1,13 \pm 2,3\%$ , в группе С -  $\Delta 2,9 \pm 3,2\%$  (рис. 2)

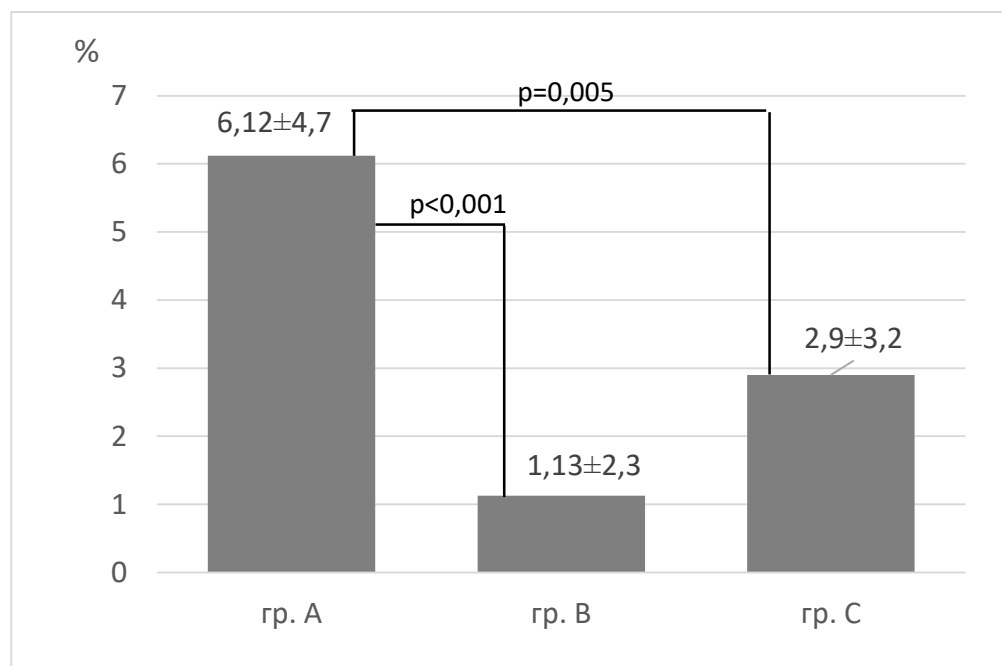


Рисунок 2. Прирост показателя E/A по группам к концу наблюдения

Скорость движения латеральной части кольца митрального клапана рассчитывали с использованием метода тканевой доплерографии.

К 6-ой неделе удалось добиться достоверного снижения показателя E/e во всех группах: в группе А с  $7,8 \pm 1,7$  до  $7,2 \pm 1,5$  ( $\Delta 7,0 \pm 3,5\%$ ) ( $p < 0,001$ ), в группе В с  $7,9 \pm 1,8$  до  $7,3 \pm 1,5$  ( $\Delta 7,3 \pm 6,5\%$ ) ( $p < 0,001$ ), в группе С с  $7,9 \pm 1,4$  до  $7,6 \pm 1,1$  ( $\Delta 4,1 \pm 10,0\%$ ) ( $p = 0,015$ ) (рис. 3). Межгрупповых значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

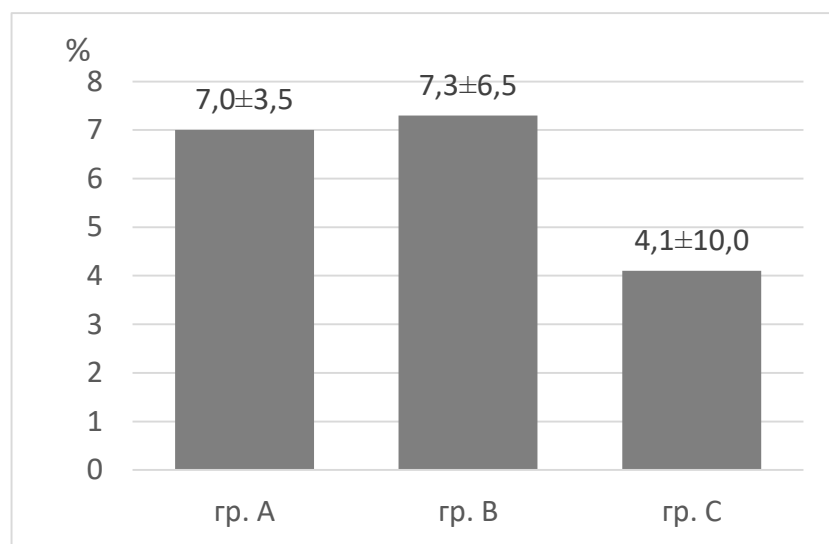


Рисунок 3. Степень изменения параметров движения латерального края ФКМК ( $\Delta E/e, \%$ )

Итак, на фоне 6-недельной терапии морфо-функциональные параметры сердца не достигли статистической значимости во всех трех группах, но между группами достоверных отличий не было выявлено.

По способности улучшать ДФЛЖ оригинальный препарат имеет достоверные преимущества перед генериками.

### 3.1.6. Оценка показателей углеводного и липидного обменов

Основная терапевтическая эффективность БАБ –это результат блокады бета1–адренорецепторов. Часть препаратов этого класса отрицательно влияет на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмены. У бисопролола отсутствует способность блокировать бета2–адренорецепторы. Именно это и позволяет избежать неблагоприятного воздействия на углеводный обмен и липидный спектр. В терапевтических дозах (от 2,5 до 10 мг) препарат почти не проявляет блокирующей активности в отношении бета2–адренорецепторов и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов как дислипидемия или гипокалиемия [12, 16, 19].

За 6-недель лечения у пациентов не наблюдается изменение углеводного профиля крови (табл. 14).



## Динамика уровня глюкозы крови у пациентов до и после лечения

Показатель	Группа А		Группа В		Группа С		P <sub>2</sub>
	Исходно	ч/з 6 нед	Исходно	ч/з 6 нед	Исходно	ч/з 6 нед	
Глюкоза крови	5,8±1,6	5,4±0,9	5,7±0,8	5,5±0,6	5,6±0,9	5,5±1,0	0,678
P <sub>1</sub>	0,084		0,063		0,365		

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность внутригрупповых различий (p < 0,05 – различия достоверны). P<sub>2</sub> – достоверность межгрупповых различий (p < 0,05 – различия достоверны).

Влияние лечения на липидный обмен представлено в таблице 15.

## Сравнительный анализ показателей липидного обмена

Показатель, ммоль/л	Группа А		Группа В		Группа С		P <sub>2</sub>
	До	После	До	После	До	после	
ОХС	4,02±0,97	3,81±0,40	4,04±0,78	3,89±0,44	3,95±0,59	3,77±0,56	0,623
P <sub>1</sub>	0,318		0,292		0,188		
ЛПВП	1,17±0,35	1,27±0,23	1,13±0,22	1,25±0,28	1,15±0,24	1,26±0,22	0,971
P <sub>1</sub>	0,114		0,051		0,055		
ТГ	1,58±0,62	1,43±0,23	1,62±0,54	1,49±0,31	1,71±0,40	1,50±0,37	0,659
P <sub>1</sub>	0,109		<b>0,045</b>		<b>&lt;0,001</b>		
ЛПНП	2,13±0,67	1,89±0,36	2,17±0,72	1,96±0,45	2,02±0,53	1,83±0,47	0,520
P <sub>1</sub>	<b>0,015</b>		0,071		0,104		

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность внутригрупповых различий (p < 0,05 – различия достоверны). P<sub>2</sub> – достоверность межгрупповых различий (p < 0,05 – различия достоверны).

Из таблицы 15 видно, что через 6 недель лечения во всех группах не отмечается отрицательного воздействия на липидный профиль. Наоборот, хочется отметить достоверное уменьшение ТГ у пациентов групп В с 1,62±0,54 до 1,49±0,31 ммоль/л и у пациентов группы С с 1,71±0,40±1,50±0,37 ммоль/л. А также отмечается достоверное снижение ЛПНП у пациентов группы А с 2,13±0,67 до 1,89±0,36 ммоль/л. Однако, достоверных отличий между группами не выявлено.

Таким образом, согласно результатам исследования, оригинальный бисопролол и 2 его генерика безопасны для лечения больных с ИБС.

### 3.1.7. Оценка функции почек

Почки представляют собой один из важных органов-мишеней, которые рано вовлекаются в патологический процесс. С целью изучения влияния Конкора и его двух генериков на функцию почек, нами была проведена оценка СКФ исходно и через 6 недель терапии. Влияние терапии на почечную функцию отражено в таблице 15.

Таблица 16

Сравнительный анализ СКФ до и после лечения

Показатель	Группа А		Группа В		Группа С		P <sub>2</sub>
	Исходно	ч/з 6 нед	Исходно	ч/з 6 нед	Исходно	ч/з 6 нед	
СКФ	85,8±13,1	89,8±11,1	85,0±16,9	88,8±14,2	85,1±11,9	89,0±11,7	0,958
P <sub>1</sub>	<b>0,041</b>		<b>0,003</b>		<b>&lt;0,001</b>		
Δ СКФ	3,9±10,1		3,9±6,3		3,8±4,9		0,999
Δ% СКФ	5,9±14,1		5,8±9,6		4,8±6,1		0,987

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность внутригрупповых различий (p < 0,05 – различия достоверны). P<sub>2</sub> – достоверность межгрупповых различий (p < 0,05 – различия достоверны).

Из таблицы следует, что через 6 недель терапии отмечается достоверное увеличение СКФ во всех группах. Тем не менее достоверной разницы между препаратами по степени увеличения СКФ не отмечается. Так в группе А СКФ увеличилось на 5,9%, в группе В на 5,8% и в группе С на 4,8% (p=0,987).

### 3.1.8. Оценка качества жизни в процессе лечения исследуемыми БАБ

Для оценки влияния оригинального и генерических форм бисопролола на качество жизни пациенты заполняли валидированную версию международного опросника EQ-5D, официально полученного (R. Rabin, Executive Officer, EuroQol Group Foundation) и разрешенного к применению (Russian Version for Russia), разработанного Европейской группой исследования качества жизни. Русская версия EuroQol 5D (EQ-5D) зарегистрирована Международным обществом по исследованию качества жизни (ISOQOL). Оценка качества жизни проводилась исходно и через 6 недель после лечения (табл. 17). Опросники заполнялись самостоятельно пациентами в присутствии врача во время визитов.

## Динамика показателя шкал опросника EQ-5D по группам (N,%)

Состояние здоровья	Группа А (N-30)		Группа В (N-30)		Группа С (N-31)		Всего (N-91)	
	N (%) исходно	N (%) ч/з 6 нед	N (%) исходно	N (%) ч/з 6 нед	N (%) исходно	N (%) ч/з 6 нед	N (%) исходно	N (%) ч/з 6 нед
<b>Передвижение в пространстве</b>								
1	18 (60,0)	22 (73,3)	15 (50,0)	19 (63,3)	18 (58,1)	24 (77,4)	51 (56,0)	65 (71,4)
2	12 (40,0)	8 (26,7)	15 (50,0)	11 (36,7)	13 (41,9)	7 (22,6)	40 (44,0)	26 (28,6)
3	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Самообслуживание</b>								
1	23 (76,7)	26 (86,7)	24 (80,0)	28 (93,3)	22 (71,0)	27 (87,1)	69 (75,8)	81 (89,0)
2	7 (23,3)	4 (13,3)	6 (20,0)	2 (6,7)	9 (29)	4 (12,9)	22 (24,2)	10 (11,0)
3	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Повседневная активность</b>								
1	12 (40,0)	18 (60,0)	12 (40,0)	17 (56,7)	8 (25,8)	18 (58,1)	32 (35,2)	53 (58,2)
2	17 (56,7)	12 (40,0)	17 (56,7)	13 (43,3)	20 (64,5)	13 (41,9)	54 (59,3)	38 (41,8)
3	1 (3,3)	0	1 (3,3)	0	3 (9,7)	0	5 (5,5)	0
<b>Боль и дискомфорт</b>								
1	13 (43,3)	22 (73,3)	16 (53,3)	23 (76,7)	16 (51,6)	26 (83,9)	45 (49,5)	71 (78,0)
2	17 (56,7)	8 (26,7)	14 (46,7)	7 (23,3)	15 (48,4)	5 (16,1)	46 (50,5)	20 (22,0)
3	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Тревога и депрессия</b>								
1	4 (13,3)	12 (40,0)	8 (26,7)	13 (43,3)	5 (16,1)	16 (51,6)	17 (18,7)	41 (45,1)
2	24 (80,0)	18 (60,0)	18 (60,0)	17 (56,7)	22 (71,0)	15 (48,4)	64 (70,3)	50 (54,9)
3	2 (6,7)	0	4 (13,3)	0	4 (12,9)	0	10 (11,0)	0

Исходно результаты тестирования показали, что проблемы с передвижением в пространстве имели 40 пациентов (44,0%), проблемы с

самообслуживанием 22 чел. (24,2%), повседневная активность нарушена у 59 чел. (64,8%), при этом из 59 человек не могут выполнять свои повседневные дела 5 человек (5,5%). Боль и дискомфорт испытывали 46 пациентов (50,5%). В состоянии тревоги и депрессии исходно находились 74 человека (81,3%), из них выраженную тревогу и депрессию испытывали 10 человек (11,0%). В результате проведенного анализа было получено представление о степени влияния лечения на КЖ (табл. 18).

Отмечено, что по компонентам «подвижность» и «уход за собой» отсутствуют пациенты, которые оценили бы свое состояние как «не в состоянии выполнять».

При повторном исследовании КЖ после 6 недель наблюдения по всем компонентам, характеризующим психометрическое и физическое здоровье пациентов, различия между группами не достигли статистической значимости.

Также результаты ответов пациентов были представлены в виде количественного показателя “индекса здоровья” EQ-5Q-utility. Был проведен расчет значений *EQ-5D-индекса* при первичном обследовании пациентов и через 6 недель наблюдения (табл. 18).

Таблица 18

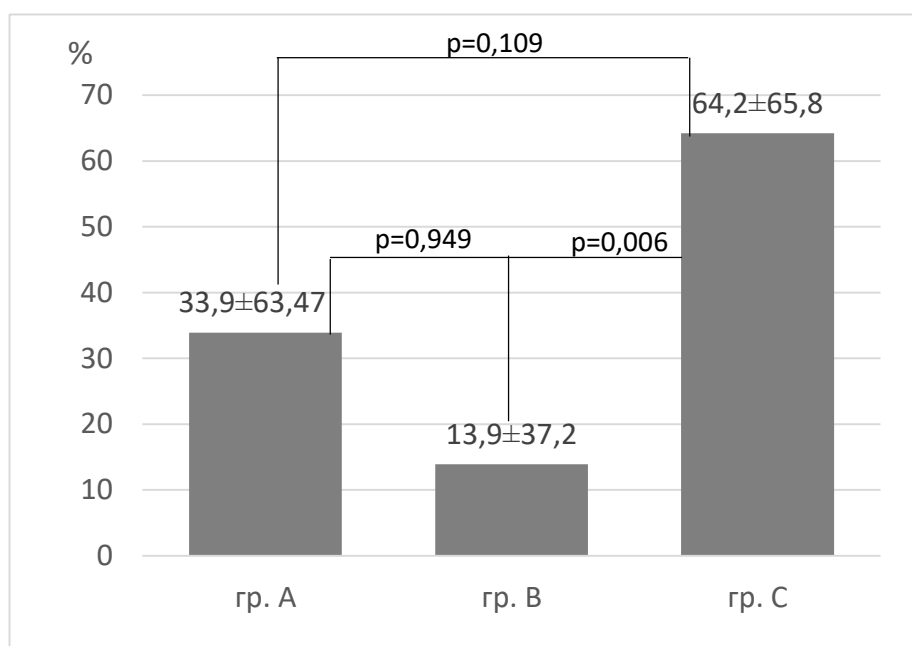
Таблица 18. Динамика показателя EQ-5D индекса по группам (M±δ)

	<i>EQ-5D-индекс</i>			P <sub>2</sub>
	Гр. А	Гр. В	Гр. С	
исходно	0,60±0,16	0,58±0,21	0,52±0,22	
Через 6 нед.	0,74±0,17	0,71±0,18	0,75±0,19	0,521
P <sub>1</sub>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,001</b>	

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность внутригрупповых различий (p <0,05 –различия достоверны). P<sub>2</sub>– достоверность межгрупповых различий (p <0,05 –различия достоверны).

Из данных таблицы следует, что к окончанию наблюдения индекс достоверно изменялся в лучшую сторону во всех группах, т.е. имеется улучшение качества жизни, при этом достоверной разницы между группами не отмечено.

Однако, при оценке степени динамики *EQ-5D-индекса* ( $\Delta\%$ ), определяется достоверная разница между группами ( $p=0,007$ ). Выявлено, что положительная динамика в группе В менее выражена в сравнении с группами А и С: в группе А  $\Delta\%$  -  $33,9\pm 63,4\%$ ; в группе В -  $13,9\pm 37,2\%$ ; в группе С -  $64,2\pm 65,8\%$  (рис. 4). При этом достоверная разница определяется между группами, получающими генерик – гр. В и гр. С ( $p=0,006$ ), достоверных различий между группами А и В ( $p=0,949$ ) и А и С ( $p=0,109$ ) не выявлено.



**Рисунок 4. Степень динамики *EQ-5D-индекса* ( $\Delta\%$ ).**

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

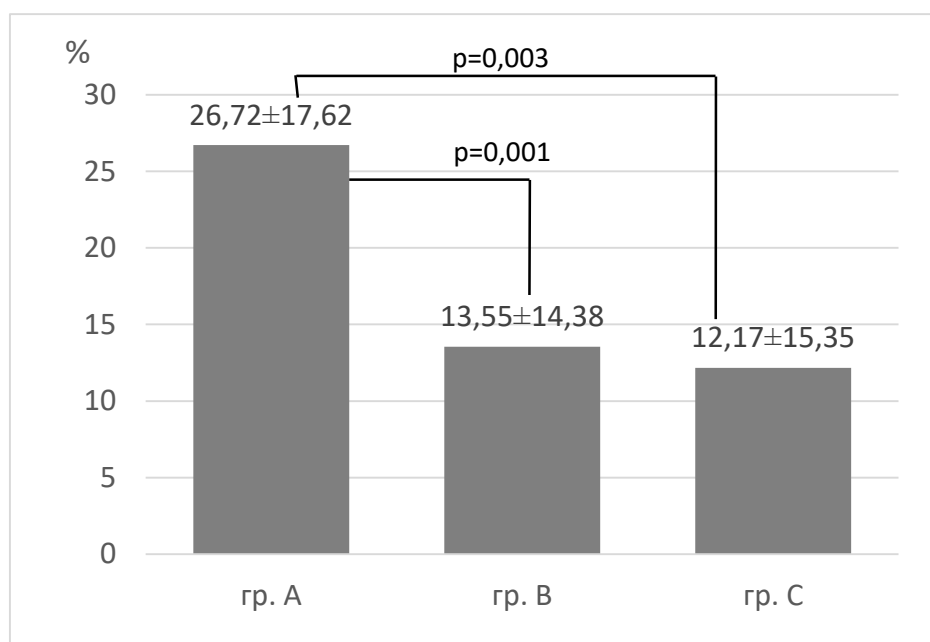
Во всех группах на фоне лечения выявлено достоверное увеличение показателя КЖ (табл. 19).

Динамика показателя ВАШ – «термометра» по группам (M±δ)

	ВАШ-термометр			p 2
	Гр. А	Гр. В	Гр. С	
исходно	59,83±9,69	63,07±10,57	61,94±8,63	
Через 6 нед	75,00±11,52	70,6±7,97	69,19±11,41	0,0678
P 1	<0,001	<0,001	0,001	

Примечание: p1 – внутригрупповые различия  
p2 – межгрупповые различия

Как видно из представленных данных, во всех группах отмечается достоверное улучшение состояние здоровья, определенное субъективно самими пациентами: в группе А с 59,83±9,69 до 75,00±11,52 ( $\Delta\%$  26,72±17,62); в группе В с 63,07±10,57 до 70,6±7,97 ( $\Delta\%$  13,55±14,38); в группе С с 61,94±8,63 до 69,19±11,41 ( $\Delta\%$  12,17±15,35) (рис. 5). Тем не менее, при оценке степени динамики состояния здоровья ( $\Delta\%$  ВАШ) было отмечено, что в группе А качество жизни улучшилось более значительно в сравнении с группами В (p=0,001) и С (p=0,003). Достоверных различий между группами В и С не выявлено (p=1,000).

Рисунок 5. Динамика качества жизни по ВАШ-«термометру» ( $\Delta$  ВАШ, %)

## 3.2. Клинико-экономический анализ пульсурежающей терапии пациентов после ОКС

### 3.2.1. Анализ «затраты-эффективность» по комплексу достигнутых эффектов среди оцениваемых препаратов

Целью данного фармакоэкономического анализа являлась – сравнительная экономическая оценка трех БАБ: оригинального бисопролола и двух генерических препаратов.

#### Анализ «затраты-эффективность» по пульсурежающему эффекту

В качестве основных критериев эффективности пульсурежающих препаратов были выбраны: показатель количества пациентов с достигнутой целевой ЧСС и показатель урежения ЧСС.

Для определения затрат была учтена только стоимость препаратов, так как во всех трех группах проводились одинаковые лечебно-диагностические мероприятия. Стоимость исследуемых препаратов представлена в таблице 20.

Таблица 20

#### Характеристика исследуемых препаратов

Название препарата	Торговая фирма	Количество препарата в упаковке	Цена упаковки, руб.
Группа А			
Конкор	«Мерк КГаА»	Бисопролол 5/10 мг №30	223,73/332,53
Группа Б			
Нипертен	КРКА	Бисопролол 5/10 мг №30	135/208,95
Коронал	«ЗЕНТИВА а.с.»	Бисопролол 5/10 мг №30	125,1/232,8

Для каждого препарата был произведен расчет суточной дозы (табл. 21).

Таблица 21

Стоимость суточных доз исследуемых препаратов

Препарат	Стоимость суточной дозы, руб
Конкор 2,5 мг	3,73
Конкор 5 мг	7,46
Конкор 7,5 мг	11,19
Конкор 10 мг	11,08
Нипертен 2,5 мг	2,25
Нипертен 5 мг	4,50
Нипертен 7,5 мг	6,75
Нипертен 10 мг	6,97
Коронал 5	4,15
Коронал 7,5 мг	6,26
Коронал 10 мг	7,76
Кораксан 5 мг	20,01
Кораксан 10 мг	40,02
Кораксан 15 мг	41,15

На плановых визитах при оценке эффективности пульсурежающих препаратов в отношении терапии врач мог рекомендовать продолжить лечение в прежних дозах, увеличить дозу препарата, добавить кораксан 5 мг, в случае недостижения целевой ЧСС и отсутствия возможности увеличить дозу БАБ, отменить лечение при возникновении нежелательных явлений.

**Группа А**

1. При включении в исследование всем больным был назначен конкор: 5 чел. получали 2,5 мг (стоимость суточной дозы: 3,73 руб), 13 человек – 5 мг (7,46 руб.), 1 чел. 7,5 мг (11,19 руб.), 11 чел. 10 мг (11,08 руб.) Стоимость первого этапа = стоимость суточных доз препаратов x 3 дня =  $3,73 \times 3 \times 5 + 7,46 \times 3 \times 13 + 11,19 \times 3 \times 1 + 11,08 \times 3 \times 11 = 746,10$  руб.



2. На 3 день в группе А следующие события:

2.1. Продолжается прием препаратов в первоначальных дозах – 25 человек: 5 чел. по 2,5 мг, 9 чел. по 5 мг, 11 чел. по 10 мг.

Стоимость:  $3,73 \times 5 \times 11 + 7,46 \times 9 \times 11 + 11,08 \times 11 \times 11 = 2284,37$  руб

2.2. Увеличения дозы Конкора до 10 мг (3 человек), до 7,5 мг (2 чел)

Стоимость:  $11,08 \times 11 \times 3 + 11,19 \times 11 \times 2 = 611,82$  руб.

2.3. У 4 чел. к максимально переносимой дозе ЛС добавлен ивабрадин 5 мг 2 раза в день (стоимость суточной дозы = 40,02 руб.)

$40,02 \times 11 \times 4 = 1760,88$  руб.

Стоимость:  $2284,37 + 611,82 + 1760,88 = 4657,07$  руб.

3. На 14 день следующие события: продолжается прием препаратов в прежних дозах: 2,5 мг-5 чел, 5 мг-9 чел, 7,5 мг-2 чел, 10 мг- 10 чел, 10 мг Конкора + 5 мг 2 раза в день ивабрадина - 4 чел.

Стоимость:  $3,73 \times 28 \times 5 + 7,46 \times 28 \times 9 + 11,19 \times 28 \times 2 + 11,08 \times 28 \times 10 + (11,08 \times 28 \times 4 + 40,02 \times 28 \times 4) = 11854,36$  руб.

Итого общие затраты на всю терапию в группе А составляют:  $746,10 + 4657,07 + 11854,36 = 17257,53$  руб.

### **Группа В**

1. При включении в исследование всем больным был назначен Нипертен: 3 человека получали Нипертен в дозе 2,5 мг (стоимость суточной дозы = 2,25 руб.), 9 человек – 5 мг (4,50 руб.), 1 чел 7,5 мг (6,75 руб.), 17 человек 10 мг (6,97 руб.) Стоимость первого этапа = стоимость суточных доз препаратов x 3 дня =  $2,25 \times 3 \times 3 + 4,50 \times 3 \times 9 + 6,75 \times 3 \times 1 + 6,97 \times 3 \times 17 = 517,47$  руб.

2. На 3 день в группе А могут быть следующие события:

2.1. Продолжается прием препаратов в первоначальных дозах – 26 человек: 2 чел. по 2,5 мг, 6 чел. по 5 мг, 1 чел. по 7,5 мг, 17 чел. по 10 мг.

Стоимость:  $(4,5 \times 6 \times 11) + (6,75 \times 1 \times 11) + (6,97 \times 17 \times 11) + (2,25 \times 2 \times 11) = 1724,14$  руб.

2.2. Увеличение дозы Нипертена до 10 мг (3 человека), до 5 мг (1 человек).

Стоимость:  $6,97 \times 3 \times 11 + 4,50 \times 1 \times 11 = 279,51$

2.3. У одного больного к максимально переносимой дозе ЛС добавлен ивабрадин 7,5 мг 2 раза в день (стоимость суточной дозы = 41,15 руб.) и 6 пациентам добавлен ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в день (стоимость суточной дозы = 40,02 руб.).  $41,15 \times 1 \times 11 + 40,02 \times 6 \times 11 = 3093,97$  руб.

Стоимость:  $1724,14 + 279,51 + 3093,97 = 5097,62$  руб.

3. На 14 день следующие события: продолжается прием препаратов в прежних дозах: 2,5 мг - 2 человека, 5 мг - 7 человек, 7,5 мг - 1 человек, 10 мг - 13 человек, 1 человек: 10 мг Нипертена и ивабрадина 7,5 мг 2 раза в день, 6 человек 10 мг. Нипертена и ивабрадина 5 мг. 2 раза в день

Стоимость:  $2,25 \times 2 \times 28 + 4,50 \times 7 \times 28 + 6,75 \times 1 \times 28 + 6,97 \times 13 \times 28 + (6,97 \times 1 \times 28 + 41,15 \times 1 \times 28) + (6,97 \times 6 \times 28 + 40,02 \times 6 \times 28) = 12\,975,76$  руб.

Итого общие затраты на всю терапию в группе В составляют:

$517,47 + 5097,62 + 12\,975,76 = 18590,85$  руб.

### Группа С.

1. Исходно всем пациентам данной группы был назначен Коронал: 9 человек получали коронал в дозе 5 мг (стоимость суточной дозы: 4,15 руб.), 1 человек в дозе 7,5 мг (стоимость суточной дозы 6,26 руб.), 21 человек в дозе 10 мг (стоимость суточной дозы 7,76 руб.).

$(4,15 \times 3 \times 9) + (6,26 \times 3 \times 1) + (7,76 \times 3 \times 21) = 619,71$  руб.

Стоимость данного этапа составила: **619,71 руб.**

2. На контрольном визите через 3 дня в данной группе произошли следующие события:

2.1. 25 человек продолжают прием препарата в прежней дозе еще в течение 11 дней: 5 мг - 4 человека, 7,5 мг - 1 человек, 10 мг - 20 человек.

Стоимость:  $(4,15 \times 11 \times 4) + (6,26 \times 11 \times 1) + (7,76 \times 11 \times 20) = 1958,66$  руб.

2.2. 5 пациентам потребовалось увеличение дозы препарата: до 7,5 мг - 2 человека, до 10 мг 3 пациентам.

Стоимость:  $(6,26 \times 11 \times 2) + (7,76 \times 11 \times 3) = 393,8$  руб.

2.3. 1 человек потребовалось снижение дозы до 5 мг.

$4,15 \times 11 \times 1 = 45,65$  руб.

2.4. 7 пациентам к максимально переносимой дозе ЛС добавлен ивабрадин в дозе 5 г 2 раза в день (суточная доза 10 мг):

$$40,02 \times 11 \times 7 = 3081,54 \text{ руб.}$$

Стоимость данного этапа составила:

$$1958,66 + 393,8 + 45,65 + 3081,54 = \mathbf{5479,65} \text{ руб.}$$

3. На 14 день наблюдения произошли следующие события:

3.1. 30 человек принимают препарата в прежних дозах оставшиеся 28 дней: 5 мг- 4 человека; 7,5 мг-3 чел, 10 мг- 17 человек.

$$(4,15 \times 28 \times 4) + (6,26 \times 28 \times 3) + (7,76 \times 28 \times 17) = 4684,4 \text{ руб.}$$

10 мг Коронал + 5 мг 2 раза в день ивабрадина – 6 человек.

$$(7,76 \times 28 \times 6) + (40,02 \times 28 \times 6) = 1303,68 + 6723,36 = 8027,04 \text{ руб.}$$

3.2. Увеличить дозу до 10 мг потребовалось 1 человеку

$$7,76 \times 28 \times 1 = 217,28 \text{ руб.}$$

3.3. 1 пациенту была уменьшена доза ивабрадина до 2,5 мг 2 раза в день (суточная доза 5 мг).

$$20,01 \times 28 \times 1 = 560,28 \text{ руб.}$$

Стоимость данного этапа:  $4684,4 + 217,28 + 8027,04 + 560,28 = \mathbf{13489} \text{ руб.}$

Итого общие затраты на всю терапию в группе С составляют:

$$619,71 + 5479,65 + 13489,0 = \mathbf{19588,36} \text{ руб.}$$

По результатам фармакоэкономического анализа исследуемых нами препаратов, прямые медицинские затраты на приобретение лекарственного средства в группе А составили 17257,53 руб., в группе В - 18590,85 руб., в группе С – 19588,36 руб.

Изначально для анализа «затраты-эффективность» в качестве критерия эффективности мы использовали величину снижения ЧСС ( $\Delta$ ЧСС, уд/мин).

Для данного анализа нам понадобилось рассчитать стоимость 6-недельной терапии на одного человека в каждой группе. Стоимость лечения 1 человека в течение 6 недель в группе А составила – 575,25 руб., в группе В 619,7 руб., в группе С 631,9 руб.

По результатам анализа, стоимость урежения ЧСС на каждый 1 уд/мин в группе А меньше в сравнении с группами В и С и в группе А составляет: 48,34 руб., в группе В- 69,63 руб., в группе С – 55,92 руб. (рис.6).

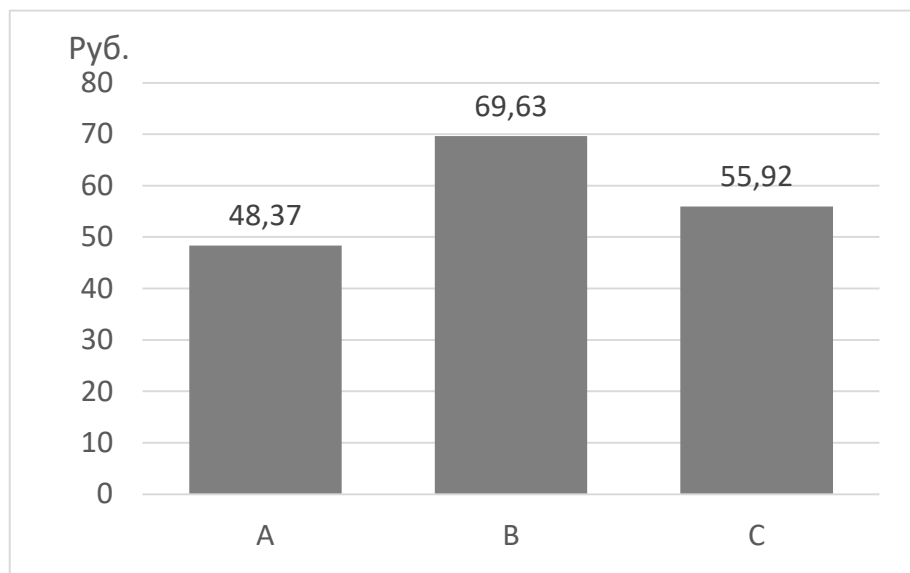


Рисунок 6. Стоимость урежения ЧСС на 1 уд/мин за 6 недель терапии

Далее в качестве критерия эффективности использовали количество пациентов с целевой ЧСС терапии в каждой группе.

Так через 2 недели терапии (14 дней) почти все пациенты достигли целевую ЧСС: в группе А 30 человек (100%), в группе В – 30 человек (100%), в группе С – 30 человек (96,8%)

Для расчета показателя «затраты-эффективность» применяли формулу (Воробьев П.А., 2008):  $CER=DC/Ef$ , где DC – затраты в течение курса; Ef - количество больных, у которых достигли целевой ЧСС.

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.

Далее в качестве критерия эффективности использовали количество пациентов с целевой ЧСС через 6 недель терапии. Стоит отметить, что целевую ЧСС к окончанию исследования сохранили далеко не все пациенты. В группе А целевую ЧСС наблюдается у 26 человек, в группе В - 17 человек и в группе С - 25 человек.

На основании проведенного исследования установлено, что соотношение «затраты-эффективность» меньше у оригинального бисопролола и составляет 663,75 руб. При этом, чтобы добиться целевой ЧСС через 6 недель в группе В необходимо затратить 1105,34 руб., в группе С- 783,53 руб. (рис. 7).

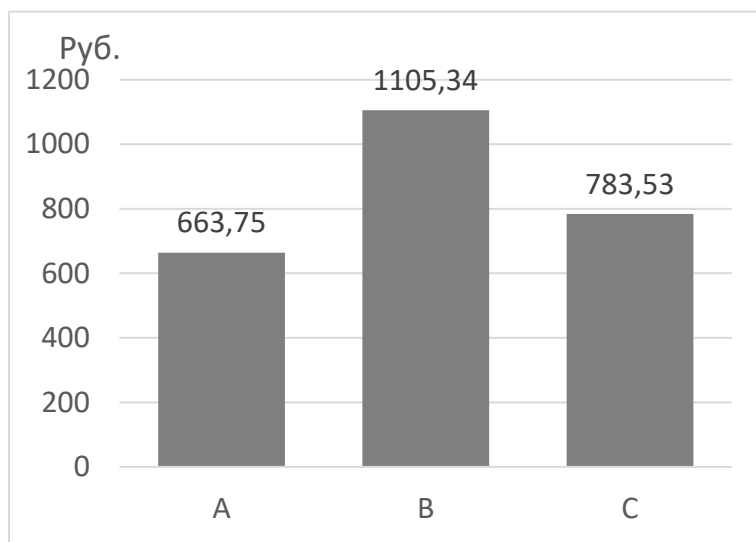


Рисунок 7. Соотношение «затраты-эффективность» для достижения целевой ЧСС

Таким образом, наименьший показатель «затраты-эффективность» получен в группе А как через 2 недели, так и через 6 недель. Следовательно, терапия, которую получают пациенты группы А, является оптимальной, клинически и экономически обоснованной, несмотря на то, что стоимость упаковки больше.

Оценка офисной ЧСС не может быть единственным показателем эффективности терапии. Необходимо оценить ЧСС за сутки, нарушение ритма или его отсутствие. Так как, достоверные различия по ЧСС между группами были получены для таких показателей суточного мониторинга ЭКГ как: средняя суточная ЧСС и средняя дневная ЧСС, то анализ затраты-эффективность проводили, используя в качестве критериев эффективности величину снижения средней суточной ЧСС ( $\Delta$  ЧСС<sub>сут</sub>, уд/мин) и величину снижения средней дневной ЧСС ( $\Delta$  ЧСС дн, уд/мин) (табл. 22).

Клинико-экономическая эффективность урежения средней дневной и средней суточной ЧСС

Группа	Затраты руб/чел	$\Delta$ ЧССсут, уд/мин	$\Delta$ ЧССдн, уд/мин
А	575,25	11,1 $\pm$ 5,6	10,2 $\pm$ 7,6
В	619,7	7,1 $\pm$ 6,6	8,4 $\pm$ 8,2
С	631,9	7,6 $\pm$ 6,5	8,3 $\pm$ 4,8

Выполнив расчеты, установлено, что по влиянию на среднюю суточную ЧСС и среднюю дневную ЧСС оригинальный бисопролол обладает меньшей «затратной эффективностью» в сравнении с генериками. Так, для того, чтобы уменьшить ср. сут ЧСС на каждый 1 уд/мин в группе А необходимо затратить 51,8 руб., а для уменьшения ср. дневной ЧСС на каждый 1 уд/мин – 56,4 руб. (рис. 8).

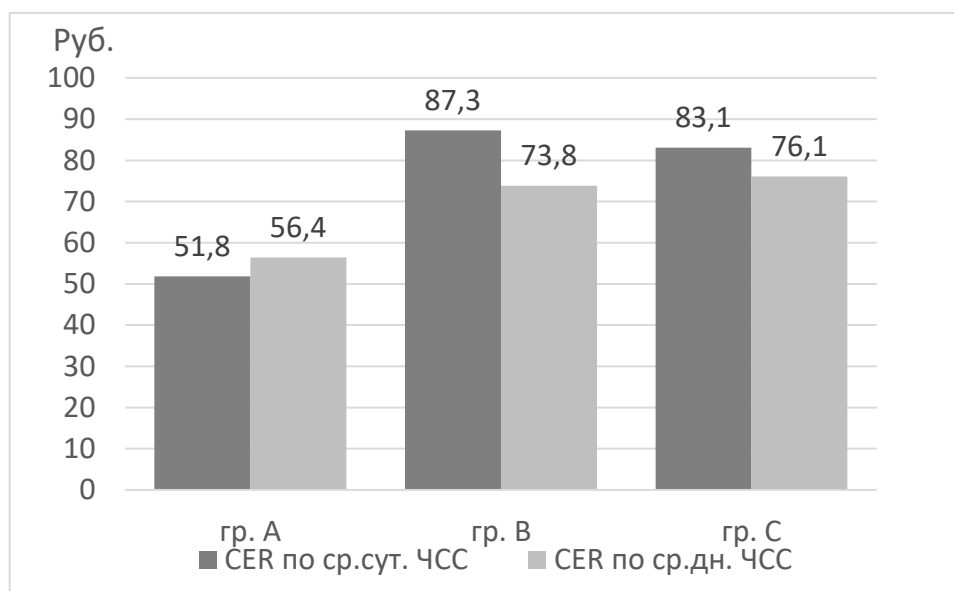


Рисунок 8. Показатель «затраты-эффективность» для величины снижения средней суточной и средней дневной ЧСС

### Анализ «затраты-эффективность» по антаритмическому эффекту

В данной работе нами была проведена оценка эффективности всех трех БАБ по влиянию на нарушения ритм, такие как НЖЭС и ЖЭС. Достоверные межгрупповые различия были получены по обоим нарушениям ритма.

За меру эффективности мы приняли степень динамики НЖЭС ( $\Delta$ НЖЭС, %) и ЖЭС ( $\Delta$  ЖЭС, %). (табл. 23)

Таблица 23

#### Клинико-экономическая эффективность динамики НЖЭС и ЖЭС

Группа	Затраты руб/чел	$\Delta$ НЖЭС, %	$\Delta$ ЖЭС, %
А	575,25	58,8+ <sub>23,9</sub>	45,6 $\pm$ 24,9
В	619,7	32,7 $\pm$ 33,8	26,6 $\pm$ 23,3
С	631,9	37,0 $\pm$ 38,4	35,8 $\pm$ 18,2

При проведении расчетов выявлено, что для уменьшения количества НЖЭС на каждый 1 % в группе А необходимо затратить 9,78 руб., что почти в 2 раза меньше в сравнении с группами В и С, где для уменьшения НЖЭС на каждый 1 % необходимо затратить 18,95 руб. в группе В и 17,08 руб. в группе С.

Аналогичные результаты получены и для ЖЭС. Установлено, что для снижения ЖЭС на каждый 1% в группе А необходимо затратить 12,62 руб., в то время как в группе В показатель «затраты- эффективность» составляет: 23,3 руб., в группе С – 16,72 руб. (рис. 9).

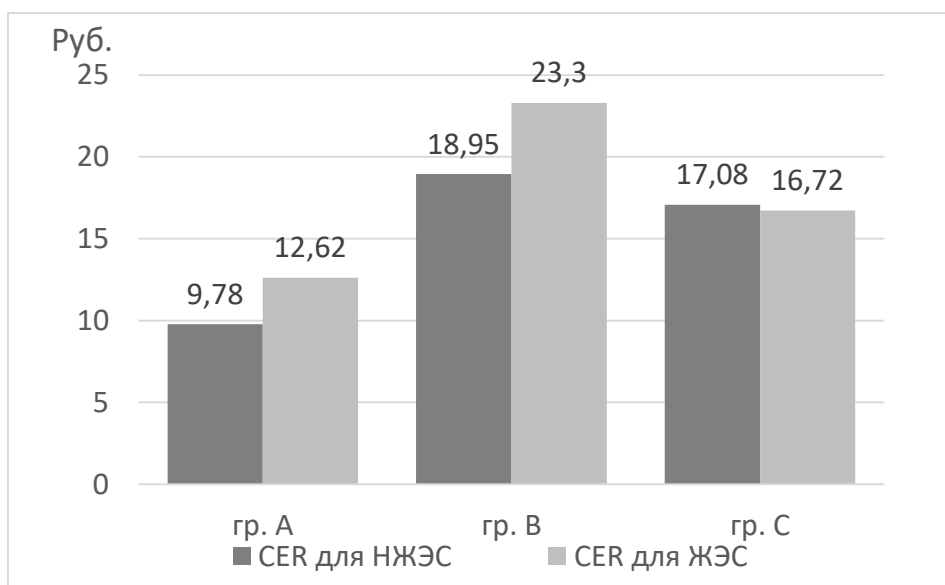


Рисунок 9. Сравнение соотношений «затраты-эффективность» при использовании в качестве критерия эффективности - степень динамики НЖЭС и ЖЭС

Таким образом, по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов после ОКС через 6 недель терапии оригинальным бисопрололом и его генерическими формами установлено, что лучший показатель «затраты-эффективность» определяется у оригинального препарата по всем оцененным параметрам.

#### **Анализ «затраты-эффективность» по степени динамики толерантности к физической нагрузке**

Для дальнейшей экономической оценки эффективности, мы рассчитали коэффициент «затраты-эффективность» для показателей толерантности к физической нагрузке, полученных при проведении нагрузочного тредмил теста.

В рамках улучшения толерантности к физической нагрузке рассмотрим степень динамики максимальной ЧСС и максимального САД при нагрузке, а также степень динамики продолжительности восстановительного периода после нагрузочного тредмил теста. Именно для данных показателей были получены достоверные различия.



Оценка клинико-экономической эффективности лечения пациентов после ОКС, когда в роли меры эффективности применялась динамика максимальной ЧСС при нагрузке представлена в таблице 24.

Таблица 24

Соотношение «затраты-эффективность» снижения максимальной ЧСС при нагрузке на тредмиле

Группа	Затраты в течение курса, руб./чел	$\Delta$ ЧСС <sub>макс</sub> , уд/мин	CER
А	575,25	8,80±13,1	65,37
В	619,7	3,4±7,6	182,3
С	631,9	3,2±9,7	197,47

Примечание: CER – соотношение «затраты-эффективность».

Установлено, что для снижения максимальной ЧСС при нагрузке на каждый 1 уд/мин требуется 65,37 руб. при лечении в группе А, что почти в 3 раза меньше в сравнении с группами В и С, где необходимо затратить 182,3 руб. в группе В и 197,47 руб. в группе С.

Динамика максимального САД также использовалась в роли меры эффективности (табл. 25).

Таблица 25

Соотношение «затраты-эффективность» снижения максимального САД при нагрузке на тредмиле

Группа	Затраты в течение курса, руб./чел	$\Delta$ САД <sub>макс</sub> , мм.рт.ст	CER
А	575,25	9,4±17,2	61,2
В	619,7	4,9±11,4	126,5
С	631,9	6,8±14,5	92,9

Примечание: CER – соотношение «затраты-эффективность».

По результатам таблицы видно, что наилучшее соотношение «затраты/эффективность» в случае, когда мерой эффективности выступает снижение максимального САД при нагрузке на тредмил тесте, определяется в группе А.

Далее в качестве меры эффективности использовали степень динамики продолжительности восстановительного периода после нагрузочного теста ( $\Delta$  ПВП, %) (табл. 26).

Таблица 26

Соотношение «затраты-эффективность» уменьшения времени восстановительного периода после нагрузке на тредмиле

Группа	Затраты в течение курса, руб./чел	$\Delta$ ПВП, %	CER
А	575,25	21,7 $\pm$ 24,3	26,5
В	619,7	19,2 $\pm$ 16,5	32,28
С	631,9	16,4 $\pm$ 14,9	38,53

Примечание: CER – соотношение «затраты-эффективность».

По результатам анализа выявлено, что применение бисопролола группы А для улучшения толерантности к физической нагрузке является наиболее затратно-эффективным в сравнении с группами В и С, где терапия генерическими формами бисопролола оказалась малоэффективной и затратной и потребовала гораздо больше средств, чем при использовании терапии бисопрололом группы А.

#### Анализ «затраты-эффективность» по показателям ДФЛЖ

В рамках улучшения ДФЛЖ рассмотрим динамику показателя Е/А. Затраты на увеличения показателя Е/А на каждый 1 % отражены в таблице 27.

Таблица 27

Анализ «затраты-эффективность» увеличения динамики Е/А

Группа	Затраты в течение курса, руб./чел	$\Delta$ Е/А, %	CER, руб
А	575,25	6,12 $\pm$ 4,7	94,0
В	619,7	1,13 $\pm$ 2,3	548,4
С	631,9	2,9 $\pm$ 3,2	217,9

Примечание: CER – соотношение «затраты-эффективность».

Проведя расчеты, наилучшее соотношение «затраты/эффективность» получено в группе А. Таким образом, группа А считается доминантной для улучшения податливости левого желудочка (отношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков, Е/А). Значительно проигрывают по значению CER группы В и С.

### **Анализ «затраты-эффективность» по динамике состояния здоровья**

В качестве меры эффективности использовали степень динамики EQ-5D индекса ( $\Delta$  EQ-5D индекс, %) (табл. 28).

Таблица 28

Соотношение «затраты-эффективность» динамики EQ-5D индекса  
( $\Delta$  EQ-5D индекс, %)

Группа	Затраты в течение курса, руб./чел	$\Delta$ EQ-5D-индекс, %	CER
А	575,25	33,9±63,4	17,0
В	619,7	13,9±37,2	44,58
С	631,9	64,2±65,8	9,84

Примечание: CER – соотношение «затраты-эффективность».

Для улучшения индекса состояния здоровья по опроснику EQ-5D на каждый 1% рационально использовать БАБ группы С, затем А. Использование БАБ группы В неэкономично для улучшения состояния здоровья.

Затем в качестве критерия эффективности считали динамику состояния здоровья по «ВАШ-термометру» (табл. 29).

Таблица 29

Анализ затраты-эффективность по степени динамики опросника  
ВАШ- «термометра»

Группа	Затраты в течение курса, руб./чел	$\Delta$ ВАШ, %	CER, руб
А	575,25	26,72±17,62	21,53
В	619,7	13,55±14,38	45,73
С	631,9	12,17±15,35	51,9

Примечание: CER – соотношение «затраты-эффективность».

По данным таблицы следует, что доминантным является БАБ группы А, так как для улучшения состояния здоровья на каждый 1% по данным «ВАШ-термометра» необходимо затратить 21,53 руб., что практически 2 раза меньше, чем при лечении БАБ группы В и в 2,5 раза меньше, чем при лечении БАБ группы С.

### 3.2.2. Анализ «затраты-полезность»

В данной работе нами была проведена оценка качества жизни пациентов у всех трех групп. Для экономической оценки качества жизни применялся анализ «затраты-полезность». Показатель полезности оценивали исходно и через 6 недель с помощью опросника EQ-5D. К концу наблюдения во всех группах отмечается достоверный рост данного показателя (табл. 30).

Таблица 30

Анализ «затраты-полезность» по группам

Параметры/группы	А	В	С
Ut исходно	0,60±0,16	0,58±0,21	0,52±0,22
Ut через 6 недель	0,74±0,17	0,71±0,18	0,75±0,19
Приращение	0,14	0,13	0,23
CUR	4108,9	4766,9	2747,4
Затраты на лечение, руб./чел./год	4602	4957,6	5055,2
Стоимость 1 QALY	6218,9	6982,5	6740,3

Примечание: Ut – показатель полезности; CUR – критерий «затраты-полезность».

Для дальнейшего анализа мы использовали один из основных критериев эффективности в данном анализе - это показатель QALY, который определяет количество лет качественной жизни [84]. QALY был определен, основываясь на том, что пациенты проживут с качеством жизни, которое достигли к концу наблюдения в течение года. Следовательно, QALY в группе А составил 0,74; в группе В – 0,71; в группе С – 0,75. В результате проведенных расчетов, лучший показатель полезности наблюдался в группе С, затем по убывающей - в группе А и В.

Далее провели расчет прямых затрат на одного пациента в год. Прямые затраты в группе А составляют – 4602, в группе В - 4957,6, в группе С - 5055,2.

Из полученных результатов следует, что самым дорогим является лечение препаратом группы С, самым дешевым препарат группы А.

Затем оценивали стоимость одного года качественной жизни (QALY). По результатам выяснилось, что препарат группы А является наиболее затратно-полезным. Так данное соотношение в группе А составляет 6218,9 руб., в группе В - 6982,5 руб. и в группе С - 6740,3 руб.

Из полученных результатов следует, что терапия препаратом группы А в течение 1 года является самой дешевой и обеспечивает наименьшую стоимость 1 качественного года жизни.

## Резюме

За время наблюдения все 3 препарата показали достоверный пульсурежающий эффект. Через 2 недели терапии пациенты группы А и В в 100% случаев достигли целевой ЧСС. При этом в группе С 1 пациенту в связи с недостижением целевой ЧСС потребовалось увеличить дозу БАБ.

Так же стоит отметить, что во всех группах есть пациенты, которым потребовалось дополнительное назначение к терапии БАБ ивабрадина для достижения целевой ЧСС. Добавление ивабрадина потребовалось 13,3% пациентам группы А, в группе В 23,3%, в группе С 22,6%.

На заключительном визите выяснилось, что далеко не все пациенты на подобранной дозе сохранили целевую ЧСС. В группе А через 6 недель терапии целевая ЧСС была зарегистрирована у 86,7%, в группе В - у 56,7% ( $p < 0,05$  в сравнении с группой А), в группе С - у 80,6%. Следовательно, БАБ группы В обладает меньшим пульсурежающим эффектом и способностью сохранять целевую ЧСС длительное время.

Использование БАБ группы А в течение 6 недель позволяет добиться более значимой динамики уменьшения средней суточной и дневной ЧСС по данным суточного мониторирования ЭКГ в сравнении с генериками.

По способности уменьшать количество как НЖЭС, так и ЖЭС оригинальный препарат достоверно превосходит генерические формы.

Также нами было определено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке во всех группах. Стоит отметить, что оригинальный БАБ эффективнее генерических по таким показателям как снижение максимальной ЧСС и максимального САД при нагрузке, а также по продолжительности восстановительного периода после нагрузочного теста.

По гипотензивному эффекту все три препарата показали достоверный результат, наиболее эффективного выявлено не было.

По данным ЭХОКГ через 6 недель терапии отмечаются недостоверные изменения морфофункциональных параметров. Тенденция ясна и есть потребность в более длительном приеме данных БАБ. При оценке

трансмитрального кровотока все три препарата достоверно улучшают ДФЛЖ. В группе А прирост показателя E/A более значимый.

Все три БАБ безопасны для лечения пациентов с ИБС, так как не оказывают отрицательного влияния на углеводный, липидный обмены и функцию почек.

При определении качества жизни с помощью опросника EQ-5D состояние здоровья улучшилось. БАБ группы А по степени динамики EQ-%D индекса и ВАШ-термометра показал большую эффективность в сравнении с БАБ групп В и С.

По результатам фармакоэкономического анализа БАБ группы А является экономически выгодным по пульсурежающему эффекту как для достижения целевой ЧСС, так и по снижению ЧСС у одного пациента. Также БАБ группы А целесообразнее использовать для улучшения толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста. Для улучшения ДФЛЖ оригинальный биспролол обладает лучшей затратной эффективностью.

Для улучшения качества жизни, когда мерой эффективности принимали динамику EQ-5D индекс предпочтительным является генерический биспролол группы С. Если в качестве «критерий эффективности» считать степень динамики состояния здоровья по ВАШ – «термометру» наилучший показатель «затраты-эффективность» получен у оригинального биспролола, который получали пациенты группы А.

По результатам «затраты-полезность» БАБ группы А обеспечивает наименьшую стоимость 1 года качественной жизни.

#### IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По окончании исследования нами было выполнено обобщение и анализ результатов проделанной работы в соответствии с полученными данными.

В данном краткосрочном проспективном контролируемом рандомизированном исследовании удалось оценить эффективность оригинального бисопролола и его двух генериков на «суррогатные» конечные точки. Нами также оценивались сохраненные годы качественной жизни (QALY), которые являются оптимальным критерием эффективности в соответствии с международными рекомендациями [51].

По результатам нашего исследования все БАБ продемонстрировали достоверный пульсурежающий эффект. В процессе расчетов, стало известно, что через 6 недель терапии оригинальный бисопролол - Конкор снизил ЧСС на 16,6%, Нипертен - на 12,5%, Коронал - на 15,5%. Тем не менее, для достижения целевых значений ЧСС в группе Конкора потребовалось добавить к основной терапии ивабрадин 4 пациентам, в то время как в группах, получающих генерики, добавление ивабрадина потребовалось почти в 2 раза чаще. Данные вторичного анализа результатов исследования BEAUTIFUL показали, что комбинированная терапия БАБ с ивабрадином позволяют быстрее достичь целевого уровня ЧСС и снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений [122,121].

В настоящей работе при сравнении эффективности различных форм бисопролола выявлено, что под действием оригинального бисопролола пульсурежающий эффект более значим, чем в группах, получающих генерики. Также оригинальный бисопролол в меньшей дозе, чем генерики, оказал пульсурежающий эффект. Терапевтическая неэквивалентность оригинального бисопролола и его генериков подтверждается тем, что через 6 недель терапии на фоне приема Конкора 26 чел. (86,7%) сохранили ЧСС 55-60 уд/мин, в то время как в группе Коронала 25 чел. (80,6%), а в группе Нипертена всего 17 чел. (56,7%).

В литературе имеются исследования по терапевтической



эквивалентности различных препаратов бисопролола, доказывающие, что при одинаковом химическом составе эффективность разных торговых наименований различна. Особенно это актуально при сравнении оригинального препарата, который производится с соблюдением GMP, и генерического аналога, при производстве которого не всегда соблюдаются должные условия. Приводятся примеры клинической неэквивалентности препаратов бисопролола. Показано, что клиническая эффективность по достижению целевого уровня ЧСС у пациентов с ИБС генерических бисопрололов известных производителей была ниже, чем у оригинального препарата.

Так, в подобном сравнительном исследовании, проведенном Григорьевой Н.Ю. (2010), в котором сравнивались оригинальный бисопролол Конкор и генерик Бипрол (ЗАО «Макиз-фарма», Россия), так же были отмечены достоверные преимущества оригинального бисопролола. Данные анализа показали, что в группе Конкора через 12 недель терапии у 36 пациентов (100%) ЧСС была целевой, в то время как в группе Бипрола целевая ЧСС была зарегистрирована только у 9 пациентов (25%) [21]. Аналогичные результаты, доказывающие лучшую эффективность оригинального бисопролола, были получены в исследовании Толпыгиной С.Н. (2007), где сравнивались 2 препарата бисопролола - Конкор и Бисогамма (компания WORWAG PHARMA GmbH&Co, Германия) – у больных АГ 1-2 степени. Данное исследование выявило большую эффективность первого при одинаковой их переносимости [86].

Возможной причиной выявленных различий 3 препаратов бисопролола могли быть различия в технологии производственного процесса, составе наполнителя, особенности покрытия таблетки, которые могут оказать определенное влияние на фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

Коррекция ЧСС у данной категории пациентов является важной задачей, поскольку многие авторы рассматривают высокую ЧСС в покое как

независимый прогностический фактор, индуцирующий разрыв бляшки, ишемию миокарда и острые коронарные события, приводящие к смерти [124, 163]. Благодаря снижению ЧСС достигается антиангинальный эффект [97, 129, 162, 169]. 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 [9].

В данном исследовании мы оценили переносимость и безопасность всех препаратов. Нежелательные явления были зарегистрированы во всех трех группах. В литературе имеются данные, что в среднем каждый пятый пациент в первые месяцы лечения отмечают те либо иные нежелательные явления [48]. Побочное действие бисопролола изучалось в постмаркетинговых исследованиях с участием 152909 пациентов. Нежелательные реакции были выявлены у 11,2% пациентов, у 2,2% больных была необходимость в отмене препарата (Buchner Moll et al., 1995).

В ходе нашего исследования было зарегистрировано несколько нежелательных явлений, так в группе А наблюдались 2 случая тошноты, в группе В – 2 случая тошноты, 1 – диареи, в группе С – 3 случая тошноты, 2 случая метеоризма. Достоверных различий по количеству нежелательных явлений между группами не выявлено. Вероятность того, что данная симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта связана с исследуемыми препаратами, низкая. Все нежелательные явления не специфичны для данных препаратов, тем не менее, возможность их появления заявлена в инструкциях производителей.

Принимая во внимание частоту и слабую выраженность нежелательных явлений, исследуемые препараты не отменялись и наблюдение продолжалось. В исследовании Н.А. Карловой (2015) за время терапии также не

зарегистрировано ни одного клинически значимого побочного эффекта, потребовавшего отмены одного из препаратов бисопролола [35].

По-видимому, малое количество НЯ связано с высокой селективностью бисопролола. Также, отсутствие значимых различий по частоте развития НЯ между оригинальным бисопрололом и его генерическими формами говорит о достаточной безопасности генерических форм.

Всем пациентам, подписавшим информированное согласие и включённым в краткосрочное исследование, проводилось СМ ЭКГ. По данным СМ ЭКГ определяли суточный профиль ЧСС, наличие или отсутствие нарушений ритма, количество экстрасистол за 24 часа.

В настоящем исследовании по данным СМ ЭКГ у пациентов всех трех групп исходно регистрируются сопоставимые величины средней суточной ЧСС, средней дневной и ночной ЧСС, а также минимальная и максимальная ЧСС за сутки. Через 6 недель терапии во всех группах наблюдается достоверное снижение данных показателей. Полученные данные подтверждаются исследованиями других авторов [22, 35]. При сравнении групп А, В и С они оказались сопоставимы по эффективности снижения максимальной и минимальной ЧСС, а также средней ночной ЧСС ( $p > 0,05$ ). Однако достоверные различия имеются по степени снижения средней суточной и дневной ЧСС. При оценке средней суточной ЧСС выявлено, что через 6 недель терапии в группе Конкора она снизилась на 15,5%, в группе Нипертена на 9,9%, в группе Коронала на 10,2%. Оригинальный бисопролол является «лидером» по степени урежения данных показателей ( $p < 0,05$ ).

У пациентов после ОКС, СМ ЭКГ наиболее обосновано для диагностики безболевого ишемии миокарда. Также СМ ЭКГ применяется с целью оценки эффективности медикаментозной терапии. Имеются доказательства того, что у пациентов с ИБС бисопролол уменьшает количество эпизодов ишемии миокарда и их продолжительность по данным СМ ЭКГ [167]. По результатам, полученным в ходе исследования достоверных различий по количеству

эпизодов ишемии миокарда не выявлено: в группе А признаков ишемии не было, в группах генериков зарегистрировано по 1 случаю.

В данном проспективном исследовании было выявлено, что у пациентов с ИБС наиболее частыми нарушениями ритма являются желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия.

В проведенном нами анализе во всех трех группах отмечается достоверное снижение количества как НЖЭС, так и ЖЭС по данным СМ ЭКГ. Полученные данные подтверждаются результатами других авторов [12, 22].

При сравнении препаратов через 6 недель Конкор продемонстрировал высокую эффективность по снижению НЖЭС в сравнении с генериками, более значимые различия выявлены между Конкором и Нипертенom. Количество НЖЭС к окончанию исследования в группе Конкора уменьшилось на 58,8%, в группе Нипертена на 32,7%, в группе Коронала на 37%. По количеству ЖЭС через 6 недель терапии достоверных отличий, по результатам нашего исследования, между группами нет. Однако, если оценивать степень уменьшения количества экстрасистол ( $\Delta\%$ ), то оригинальный бисопролол достоверно эффективнее генериков. Так в группе Конкора количество ЖЭС уменьшилось на 45,6%, в группе Нипертена на 26,6%, в группе Коронала на 35,8%. Полученные результаты подтверждаются данными, полученными в ходе исследования Григорьевой Н.Ю. (2009), где было также выявлено снижение ЖЭС на 60,9% и НЖЭС на 58,2% у пациентов, получающих оригинальный бисопролол [22].

Таким образом, нами установлено, что оригинальный бисопролол обладает лучшим антиартизмическим эффектом в сравнении с генериками.

Значимость НЖЭС в том, что она провоцирует более тяжелые нарушения ритма сердца: ФП, суправентрикулярные реципрокные тахикардии. Кроме того, НЖЭС довольно часто плохо переносятся субъективно самими пациентами. Желудочковые экстрасистолии связаны с высоким риском смерти, особенно когда диагностируется ИБС. По данным исследования GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza dell'Infarto Miocardico), у 64%

пациентов после перенесенного инфаркта миокарда наблюдалась ЖЭС, причем 20% из них имели более 10 ЖЭС в час при 24-часовом СМ ЭКГ. При выполнении нагрузки количество ЖЭС может вырасти, а иногда перерасти в стойкую желудочковую тахикардию. В таких случаях основной целью является эффективное медикаментозное или хирургическое лечение ИБС. Надежным способом для качественной и количественной оценки ЖЭС, а также для анализа эффективности терапии является СМ ЭКГ [119, 154]. Безусловно, назначение БАБ пациентам с потенциально опасными либо клинически значимыми аритмиями необходимо.

Уменьшение ЖЭС является важным прогностическим фактором. Антиаритмическое действие БАБ повышает порог возникновения фибрилляции желудочков и позволяет в определенной степени предотвращать фатальные аритмии. Механизм антиаритмического действия БАБ связан с устранением аритмогенных симпатических влияний на проводящую систему сердца, торможением гетерогенного автоматизма и скорости распространения возбуждения через АВ узел, увеличением рефрактерного периода. Антиаритмические свойства БАБ обусловлены влиянием на мембранные калиевые каналы и стабилизацией содержания ионов калия в миокарде.

По результатам нашего исследования определяется достоверное снижение САД и ДАД во всех трех группах. Расчеты показали, что при 6-недельном курсе терапии эффективность препаратов практически не отличалась. Аналогичные результаты получены в работах других авторов по оценке эффективности оригинального и генерических форм бисопролола [35, 72]. Так, в работе Протасова К.В. (2012), сравнивали эффективность Конкора и Бидопа (“Гедеон Рихтер”, Венгрия). Полученные данные продемонстрировали терапевтическую эквивалентность данных препаратов по гипотензивному эффекту.

При дальнейшем анализе результатов нашей работы, хочется отметить, что для равноценного снижения САД и ДАД во всех трех группах потребовались разные дозы бисопролола. Так, в группе А для снижения САД

на 9,1%, ДАД на 5,3% необходимо  $7,3 \pm 3,0$  мг Конкора, в группе В, чтобы снизить САД на 8,5%, ДАД на 4,9% доза Нипертена составила  $8,3 \pm 2,6$  мг, а в группе С для снижения САД на 7,3%, ДАД на 3,9% необходимо  $9,2 \pm 1,7$  мг Коронала. Таким образом, чтобы достичь одинакового гипотензивного эффекта, применение Конкора более обосновано, поскольку для достижения данного эффекта его доза ниже в сравнении с генериками.

Гипотензивный эффект бисопролола значим для пациентов, поскольку в одном из крупных рандомизированных клинических исследований по лечению пациентов с АГ доказано, что снижение САД на 10 мм рт.ст. и ДАД на 5 мм рт.ст. при помощи любого антигипертензивного препарата на 25% снижает риск коронарных событий и примерно на треть снижает риск инсульта. Результаты не зависят от наличия или отсутствия сердечно-сосудистого заболевания и исходного уровня АД [144]. Гипотензивный эффект бисопролола был продемонстрирован в нескольких клинических исследованиях. [45, 50, 62]. Эффективными дозами бисопролола для лечения АГ 1-2 степени считается 5-10 мг. Гипотензивный эффект достигается путем уменьшения минутного объема крови, симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Следовательно, действие бисопролола обусловлено уменьшением ЧСС, сердечного выброса, секреции и концентрации ренина в плазме, воздействий на сосудодвигательные центры.

Улучшение прогноза у больных ИБС связывают со способностью БАБ увеличивать толерантность к физической нагрузке. Хорошо известно, что БАБ, как и другие антиангинальные препараты, снижают чувствительность и специфичность нагрузочных тестов. Поэтому рекомендовано их отменять перед проведением пробы за 48 часов. В то же время известно, что резкая отмена препаратов с  $\beta$ -блокирующим действием опасна и у относительно тяжелых пациентов, теоретически даже может привести к летальному исходу. В данной работе БАБ не отменялись, так как необходимости в верификации диагноза ИБС нет, а нагрузочный тест проводился только в порядке

динамического наблюдения для оценки эффективности кардиотропной терапии.

Исходно во всех трех группах выявлено снижение толерантности к физической нагрузке. Через 6 недель терапии, основанной на бисопрололе, толерантность к нагрузке статистически значимо выросла на фоне приема всех трех форм бисопролола, в большей степени на фоне приема Конкора. По результатам, полученным в ходе нашего исследования, продолжительность нагрузки на фоне приема оригинального препарата увеличилась на 21,3%, а на фоне приема Коронала на 23,9%. Но стоит отметить, что увеличение объема выполненной внешней работы в группе Конкора составило 44,5%, а в группе коронала 30,3%. Хуже данные показатели в группе Нипертена, где общая продолжительность нагрузки увеличилась на 17,6%, а объем выполненной внешней работы всего на 18,0%. Так же улучшаются гемодинамические показатели на фоне нагрузки, такие как максимальная ЧСС, максимальное САД и ДАД. Полученные результаты подтверждаются данными, полученными в ходе исследования BISOMET, где бисопролол продемонстрировал большую эффективность в сравнении с метопрололом по снижению САД и ЧСС при физической нагрузке, выполненной через 3 ч после приема препаратов [131]. По данным нашего исследования лучшая эффективность выявлена в группе Конкора. Оригинальный препарат достоверно превосходит генерики по влиянию на максимальное САД и максимальную ЧСС при физической нагрузке, которая возникает в повседневной жизни.

В литературе не так много информации по оценке эффективности БАБ на толерантность к физической нагрузке по данным нагрузочного теста. В исследовании MIRSA была показана антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола [110], где бисопролол уменьшил общую ишемию при физической нагрузке и улучшил прогноз больных ИБС.

БАБ показаны всем пациентам с ИБС, поскольку повышение толерантности к физической нагрузке способствует улучшению

микроциркуляции миокарда; более экономичному использованию периферическими тканями кислорода; снижению постнагрузки на левый желудочек; активизации вспомогательных механизмов кровообращения, способствующей увеличению функциональных резервов сердца. Результаты нашего исследования доказывают, что назначение Конкора для улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов с ИБС целесообразнее в сравнении с генериками.

Поскольку бисопролол не обладает вазодилатирующим эффектом, а приблизительно 50% поступившего бисопролола выводится почками в чистом виде и почки играют важную роль в обмене веществ бисопролола, мы оценили безопасность применения оригинального бисопролола и его генериков у пациентов после ОКС. Терапия бисопрололом не сопровождалась ухудшением функции почек, а наоборот сопровождалась достоверным улучшением их функции: на фоне приема Конкора СКФ увеличилось на 5,9%, Нипертена - на 5,8% и Коронала на 4,8% ( $p=0,987$ ). Таким образом, все три препарата продемонстрировали свою эффективность и безопасность в отношении улучшения функции почек. Противоречивые результаты получены в работе М.Е. Стаценко (2005), в которой проводили сравнительный анализ влияния карведилола и бисопролола на функцию почек через 48 недель терапии. Результаты исследования продемонстрировали снижение СКФ на фоне приема бисопролола на 4,14% [83]. Возможно это связано с более длительным приемом препарата. Исследования по оценке влияния бисопролола на почки не многочисленны, безусловно, данные результаты требуют определенного уточнения, поскольку по данным многих авторов, важную роль в развитии неблагоприятных исходов играет дисфункция почек [5, 34, 81]. По данным крупного исследования ARIS, наличие хронической болезни почек ассоциируется с увеличением развития ИБС [38].

БАБ рекомендованы при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, очень сложно встретить пациента с ИБС без какой-либо сопутствующей патологии. Таким пациентам БАБ назначаются гораздо



реже из-за опасения развития побочных эффектов, которыми прославились «старые» препараты из данной группы – пропранолол, атенолол, метопролол короткого действия.

По данным нашего проспективного исследования за 6-недель лечения у пациентов не наблюдается изменение углеводного профиля крови. Полученные данные подтверждаются другими авторами, которые считают, что бисопролол не оказывает негативных эффектов ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы у пациентов с сахарным диабетом [71, 145], так и у пациентов без нарушения углеводного обмена [111]. По данным литературы имеются сведения, что при назначении бисопролола в терапевтической дозе 5–10 мг/сут в течение 6 месяцев не было выявлено достоверных различий уровней глюкозы плазмы по сравнению с исходными показателями [158]. Также I. Heinemann и соавт. в своем исследовании не отметили пролонгирования гипогликемических состояний по сравнению с плацебо и доказали его безопасность при СД. [133]. Известно, что неселективные БАБ увеличивают инсулинорезистентность в следствие уменьшения секреции инсулина, опосредуемой через  $\beta_2$  –рецепторы и снижают захват глюкозы. У селективных БАБ нет данного эффекта. Позже было доказано снижение смертности у больных ХСН и сахарным диабетом при применении селективных БАБ [130].

Так как бисопролол является кардиоселективным БАБ и не влияет на углеводный обмен, наличие сахарного диабета у пациентов с ИБС не является причиной неназначения данного препарата.

На сегодняшний день имеются исследования, посвященные изучению влияния бисопролола на метаболизм липидов. Ряд авторов в своих исследованиях отметили, что бисопролол не оказывает влияния на содержание холестерина и липопротеидов в плазме крови [32, 165, 182]. Это подтверждается данными нашего исследования. Через 6 недель лечения во всех группах не отмечается отрицательного воздействия на липидный профиль. При этом мы получили данные о достоверном уменьшении

триглицеридов у пациентов, получающих генерик Нипертен и достоверное уменьшение ЛПНП у пациентов, получающих оригинальный бисопролол – Конкор.

Таким образом, оригинальный бисопролол и его два генерика не оказывают отрицательного воздействия на метаболизм углеводов и липидов.

Согласно Европейским рекомендациям для установления диагноза диастолической сердечной недостаточности необходимы три условия: наличие симптомов ХСН, нормальная или слегка сниженная ФВ, снижение скорости диастолического расслабления, диастолической растяжимости [31]. Оценка митрального кровотока с помощью ЭХОКГ – общепринятый метод оценки диастолической дисфункции (ДД). ДД у пациентов с ИБС является прогностически важным фактором [78, 112].

По данным, полученным в ходе нашего исследования, преимущественным типом нарушения диастолической функции у пациентов всех трех групп является замедление релаксации (I тип). Эти результаты находят свое подтверждение в работах других авторов [2]. Концентрический вариант ДД является результатом воздействия гемодинамической нагрузки объемом и сопротивлением.

Для определения риска развития осложнений ИБС у пациентов после ОКС изучение нарушения ДФ сердца является необходимым для начала своевременной терапии. [174].

По данным проведенного проспективного исследования отмечается улучшение трансмитрального кровотока в каждой исследуемой группе. Полученные результаты, подтверждаются данными других исследователей [61, 135]. Статистически значимое увеличение показателя E/a отмечается в группах, получающих, оригинальный препарат – Конкор и генерик - Коронал. У пациентов, которые принимали генерик Нипертен, достоверного роста данного показателя не определено. Возможно, это связано со свойствами пространственной структуры молекулы БАБ, степенью очистки действующего вещества, составом и количеством наполнителей.

ДФ ЛЖ также оценивали с помощью тканевой доплерографии. Определяли скорость движения латеральной части кольца митрального клапана исходно и через 6 недель терапии. К 6-ой неделе удалось добиться достоверного снижения показателя E/e во всех группах: в группе Конкора на 7,0% ( $p < 0,001$ ), в группе Нипертена 7,3% ( $p < 0,001$ ), в группе Коронала 4,1% ( $p = 0,015$ ).

По данным многочисленных исследований доказана эффективность БАБ у пациентов с установленным диагнозом ХСН на фоне синусного ритма [104, 151, 159]. Эффективность БАБ при ДД парадоксальна. С одной стороны уменьшение симпатического влияния ухудшает активную релаксацию миокарда. С другой стороны, БАБ за счет своих положительных эффектов, таких как урежение ЧСС, уменьшение гипертрофии ЛЖ, улучшают диастолическую функцию сердца, что перевешивает негативный эффект расслабления миокарда. Ряд исследований доказали, что БАБ увеличивают сокращение предсердий тем самым повышая диастолический резерв сердца, что лучше выявляется при пробах с нагрузкой [1]. Таким образом, БАБ могут использоваться в лечении ДД у больных ИБС, несмотря на негативное влияние на релаксацию миокарда [101].

В клинических исследованиях доказана способность бисопролола оказывать положительное влияние на морфо-функциональные показатели сердца. В данном исследовании статистически значимого влияния на морфо-функциональные показатели сердца не выявлены. Однако имеются сведения, что эффективность воздействия БАБ на ИММЛЖ соответствовало эффекту ИАПФ [71]. Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка объясняется гипотензивным действием препарата. В проведенном нами проспективном исследовании во всех группах отмечено незначительное снижение ИММЛЖ от исходного. Возможно, что при более длительном приеме исследуемых препаратов и при более длительном наблюдении за пациентами изменения будут более выраженными. Это подтверждается данными, полученными в

ходе одного исследования, где бисопролол через 6 месяцев в дозах 5–10 мг снижал индекс ММЛЖ на 14,6%, толщину ЗСЛЖ на 8%, МЖП на 9%. [172].

В нашем краткосрочном исследовании получены данные о незначительном уменьшении ФВ ЛЖ в наблюдаемых группах за 6 недель терапии. Можно предположить, что эти результаты связаны с отрицательным инотропным действием БАБ. Так, через 6 недель терапии ФВ оставалась в пределах нормы и составляла в группе А  $61,2 \pm 3,8\%$ , в группе В –  $59,5 \pm 4,2\%$  и в группе С –  $61,6 \pm 2,8\%$ . При более длительном приеме ФВ ЛЖ увеличится на фоне прием бисопролола, поскольку в результате экономии кислорода, часть кардиомиоцитов, находившаяся в состоянии гибернации вернется к активной деятельности. Таким образом, зона работающего, активно сокращающегося миокарда увеличится за счет сокращения зоны спящего миокарда. Полученные в ходе нашего исследования данные нашли свое подтверждение в исследовании Бирюченко М.В. (2008), где на фоне приема небиволола и атенолола в первую декаду месяца ФВ ЛЖ снизилась на 2,5 и 3% соответственно, однако через 6 месяцев ФВ ЛЖ выросла на 9% и 3,6%.

Таким образом, все три исследуемые препарата доказали свое кардиопротекторное действие в отношении ДФЛЖ.

Органические проявления соматического заболевания напрямую влияют на КЖ больного, в какой-то степени ограничивая повседневную жизнь. Учитывая необходимость длительного применения БАБ, крайне важно, чтобы лечение не ограничивалось только улучшением клинико-функциональных параметров, но и не ухудшало, а по возможности способствовало субъективному улучшению пациентов. Изучение влияния терапии БАБ обнаружило существенные улучшения оцениваемых параметров.

Социальные опросники являются наиболее точным методом для определения КЖ. Стоит отметить, что качество жизни, оцениваемое при помощи опросников, опирается на субъективное восприятие пациентов своего здоровья.

Данные, полученные в ходе нашего исследования, о снижении качества жизни у пациентов после ОКС, подтверждаются данными полученными в исследовании ЛИНКОР [16]. По данным регистра TRIUMPH, в котором участвовало 2002 пациента, выявлено, что у 43% пациентов снижено физическое функционирование и потеряна независимость. Снижение качества жизни отмечено и у пациентов после реваскуляризации [15]. По данным Европейского регистра (EHS-CR, 3786 пациентов после реваскуляризации) по данным опросника EQ-5D снижение качества жизни увеличивает риск смерти в 2-3 раза. При этом отсутствие проблем у пациента по всем 5 компонентам снижало риск годичной смерти практически в 2 раза. [146]. В регистре MONICA/KORA, проведенном в Германии, по данным опросника EQ-5D у пациентов после ОКС качество жизни достоверно ниже, чем в общей популяции [166]. Стоит отметить, что в России КЖ у пациентов с ИБС ниже в сравнении с другими странами мира [114]. В ряде работ сообщается, что на изменение качества жизни влияет также отсутствие побочных эффектов от терапии [57, 59].

Изучения влияния проводимой терапии на КЖ обнаружило существенные улучшения данного показателя во всех трех группах. Конкор, улучшил качество жизни более значимо в сравнении с генериками.

В ряде работ прослеживается тенденция к улучшению КЖ при успешной терапии заболевания [23, 23, 108, 149]. Доказано, что БАБ улучшают качество жизни пациентов после ИМ [161]. Динамика качества жизни на фоне терапии БАБ обусловлена пульсурежающим эффектом, уменьшением частоты приступов стенокардии, а также увеличением толерантности к физической нагрузке.

Суммарная динамика КЖ на фоне терапии бисопрололом, вероятнее всего, объясняется эффективным урежением ЧСС, улучшением толерантности к физической нагрузке по данному тредмил-теста. Это подтверждается результатами исследования, где улучшение КЖ коррелирует со степенью увеличения толерантности к физической нагрузке и урежением ЧСС [167]. Это

должно учитываться при разработке стратегии по оптимизации стратификации риска и лечения в повседневной клинической практике.

Ресурсы здравоохранения испытывают дефицит, в условиях которого внедрение фармакоэкономических методов исследований просто необходимо.

В данной работе был проведен комплексный фармакоэкономический анализ, который выявил, что БАБ группы А является экономически выгодным по пульсурежающему эффекту как для достижения целевой ЧСС, так и по снижению ЧСС у одного пациента.

В работе Григорьевой Н.Ю. (2013) также в качестве критерия эффективности терапии использовали достижение целевой ЧСС. Проводилось сравнение различных торговых марок бисопролола. Выявлено, что Конкор имеет большую клинико-экономическую эффективность, в сравнении с генериками, такими как Биол и Бипрол [19].

По результатам нашего фармакоэкономического анализа БАБ группы А является экономически выгодным по пульсурежающему эффекту как для достижения целевой ЧСС, так и по снижению ЧСС у одного пациента. Также БАБ группы А целесообразнее использовать для улучшения толерантности к физической нагрузке по данным тредмил-теста. Для улучшения ДФЛЖ оригинальный Конкор обладает лучшей затратной эффективностью.

В литературе очень мало исследований, посвященные сравнению БАБ, где в качестве критериев эффективности используют толерантность к физической нагрузке и ДФЛЖ. По данным, полученным в ходе нашего исследования оригинальный бисопролол (Конкор) продемонстрировал свое превосходство над генерическими формами. Так, чтобы увеличить толерантность к физической нагрузке, пациентам группы А нужно затратить меньше средств в сравнении с группами В и С. Группы В и С между собой приблизительно равны.

Наихудший показатель «затраты-эффективность», для улучшения ДФЛЖ получен в группе В. Таким образом, для того, чтобы улучшить показатель податливости ЛЖ (Е/А) в группе В необходимо затратить в 5,8 раз больше,

чем в группе В и в 2,5 раза больше, чем в группе С. Обращает на себя внимание тот факт, что менее дорогостоящий препарат не лидирует в фармакоэкономическом исследовании. Это можно объяснить тем, что несмотря на невысокую стоимость, эта терапия оказалась значимо менее эффективной.

Учитывая принципиально разные процессы создания оригинального и генерического лекарственного средства, лечение генериком по логике должно быть в 2 раза или на 50% дешевле [55]. Однако, в реальности, мы видим противоположный результат.

Для улучшения качества жизни, когда мерой эффективности принимали динамику индекса EQ-5D предпочтительным является генерический бисопролол - Коронал. Если в качестве «критерий эффективности» считать степень динамики состояния здоровья по ВАШ – «термометру», наилучший показатель «затраты-эффективность» получен у Конкора.

По результатам «затраты-полезность» Конкор обеспечивает наименьшую стоимость 1 года качественной жизни. Анализ «затраты/полезность» мы провели у больных на основании широко распространенного опросника EQ-5D. Было установлено, что показатель «затраты-полезность» оказался выгоднее в группе С. Однако, чтобы добиться 1 года качественной жизни, необходимо использовать БАБ группы А. Стоимость 1 дополнительного QALY в группе А составит 6218,9 руб. при лечении каждого больного.

Понятие «качество жизни» имеет прямой финансовый смысл: чем больше продолжительность жизни и выше качество жизни индивидуума, тем больше индивидуальный вклад в формирование валового внутреннего продукта (ВВП), т.е. – в экономическое развитие государства. Показатель QALY позволяет учитывать, как количество лет жизни, так и их качество.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проведен сравнительный анализ трех БАБ: оригинального бисопролола и его двух генерических форм. Выбор препаратов для исследования осуществлялся в соответствии с действующими Национальными рекомендациями.

На основании оценки эффективности, безопасности и органопротективных возможностей БАБ удалось найти наиболее предпочтительный.

Кроме того, с помощью фармакоэкономического анализа в условиях проспективного исследования удалось выявить наиболее экономически выгодный бисопролол с использованием в качестве критериев эффективности не только пульсурежающий эффект и безопасности лечения и качества жизни пациентов.

На примере трех препаратов мы попытались показать важность соотношения затрат и достигнутых эффектов. Мы воспользовались основными видами клинико-экономического анализа: «затраты-эффективность» и «затраты-полезность». Комплексный фармакоэкономический анализ выявил, что целесообразным является использование оригинального бисопролола (Конкор) у больных после ОКС.

Что касается генерических форм (Нипертен и Коронал), то их применение у пациентов после ОКС не целесообразно с точки зрения фармакоэкономики. Вместе с тем терапия оригинальным бисопрололом является «затратно-эффективной» с целью коррекции ЧСС, увеличения толерантности к физической нагрузке и улучшением ДФЛЖ. Результаты фармакоэкономического анализа позволят объяснить пациенту обоснованность материальных затрат и повысить приверженность к лечению, поскольку в современных условиях немаловажным является высокая стоимость качественных препаратов.

Выявлено, что успешное лечение хронического заболевания позитивно сказывается на эмоциональном состоянии пациента и позволяет повысить



качество жизни. Стоимость качественного оригинального препарата является несомненным барьером для регулярной антиишемической и антиаритмической терапии.

Таким образом, просто необходимо на регулярных врачебных приемах информировать пациента и мотивировать его соблюдать рекомендации.

Лечение пациентов оригинальным бисопрололом позволит оптимизировать расходы в структуре затрат что позволит выделить больше средств на качественные медицинские вмешательства.

## ВЫВОДЫ

1. Пульсурежающий эффект оригинального бисопролола превышает таковой генерических препаратов. Оригинальный бисопролол в большей степени, чем препараты сравнения обеспечил снижение среднесуточной и среднедневной ЧСС, уменьшение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, увеличение толерантности к физической нагрузке (уменьшение максимальной ЧСС и максимального САД, увеличение общей продолжительности нагрузки и объема выполненной работы, эпизодов ишемии) у больных, перенесших ОКС.
2. Оригинальный бисопролол продемонстрировал большой кардиопротекторный эффект в отношении диастолической функции левого желудочка.
3. Оригинальный и генерические препараты бисопролола продемонстрировали в равной степени безопасность в отношении функции почек, углеводного и липидного обменов у пациентов, перенесших ОКС.
4. Во всех группах больных на фоне лечения бисопрололом было отмечено достоверное улучшение качества жизни пациентов, более значимое наблюдалось на фоне лечения оригинальным бисопрололом.
5. Самым экономичным для достижения основных клинических эффектов согласно анализа «затраты-эффективность» является оригинальный бисопролол, менее выгодным – Коронал и неэкономичным – Нипертен.
6. 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.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГП – антигипертензивные препараты

АД – артериальное давление

БАБ – бета-адреноблокаторы

ВВП - валовый внутренний продукт

ВИВРЛЖ – время изоволюметрического расслабления левого желудочка

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАД<sub>исх</sub> – диастолическое артериальное давление исходное

ДАД<sub>макс</sub> – диастолическое артериальное давление максимальное.

ДФЛЖ – диастолическая функция левого желудочка

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИАПФ – ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛС – лекарственные средства

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка  
МНН – международное непатентованное наименование  
НС – нестабильная стенокардия  
ОВВР – объем выполненной внешней работы  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОПН- общая продолжительность нагрузки  
ОХС – общий холестерин  
ПВП – продолжительность восстановительного периода;;  
САД – систолическое артериальное давление  
САД<sub>исх</sub> – систолическое артериальное давление исходно  
САД<sub>макс</sub> – систолическая артериальное давление максимальное;  
СД – сахарный диабет  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ  
ССЗ - сердечно- сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ТГ – триглицериды  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЧСС<sub>день</sub> – средняя дневная ЧСС;  
ЧСС<sub>исх</sub> – частота сердечных сокращений исходно  
ЧСС<sub>макс</sub> – частота сердечных сокращений максимальная  
ЧСС<sub>мин</sub> – минимальная ЧСС за сутки;  
ЧСС<sub>ночь</sub> – средняя ночная ЧСС.  
ЧСС<sub>сут</sub> – средняя суточная ЧСС;

ЭКГ – электрокардиографическое исследование

ЭХОКГ –эхокардиография

CEA – cost-effectiveness analysis (анализ «затраты – эффективность»)

CUA – cost-utility analysis (анализ «затраты – полезность»)

DTE – время замедления пика E

IVRT - Isovolumic relaxation time

GMP – good manufacturing practice (качественная производственная практика)

QALY – quality adjusted life years (качество добавленных лет жизни)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф.Т. Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, качество жизни и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности : дис. ... докт. мед. наук : 14.00.05 / Агеев Фаиль Таипович. — М., 1997. — 241 с.
2. Аляви, Б.А. Нарушение систолической функции левого желудочка при остром коронарном синдроме в зависимости от типов конечной трансформации / Б.А. Аляви // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — № 2 (7). — С. 26-27.
3. Аронов, Д.М. Лечение больных стабильной стенокардией / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Consilium Medicum. — 2005. — № 5. — С. 368-375.
4. Багирова, В.Л. Актуальность фармакоэкономических исследований для оптимизации рынка лекарственных препаратов / В.Л. Багирова, Н.А. Колганова, К.А. Раздобарин // Росс. биомед. журнал. — 2005. — Т. 6. — С. 157.
5. Барбараш, О.Л. Роль дисфункции почек и мультифокального атеросклероза в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, И.С. Быкова, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова, Л.С. Барбараш // Кардиология. — 2013. — № 9. — С. 26–32.
6. Белоусов, Ю.Б. Сравнительная эффективность кардиоселективных пролонгированных  $\beta$ -адреноблокаторов у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца / Ю.Б. Белоусов, Ф.А. Вилковыский, М.В. Леонова, Е.В. Маклакова // Фарматека. — 2003. — № 6 (69). — С. 59–64.
7. Бокерия, Л.А. Клиническая кардиология: диагностика и лечение / Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова. — М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2011.

8. Борисова, Е.В. Качество жизни пациентов после создания полной атриовентрикулярной блокады и имплантации частотно\адаптивного электрокардиостимулятора / Е.В. Борисова, И.Г. Плеханов, С.В. Попов // Сибирский медицинский журнал. — 2013. — Т.29, № 2. — С. 74-78.
9. Бритов, А.Н. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации / А.Н Бритов, Ю.М. Поздняков, Э.Г. Волкова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — № 6, Приложение 2. — С. 1—64.
10. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев // М.: Ньюдиамед, 2008. — 778с.
11. Гаджиев, Р.С. Оценка экономического ущерба от первичного выхода на инвалидность взрослого населения, находящегося под наблюдением участковых терапевтов с болезнями системы кровообращения / Р.С. Гаджиев, Л.С. Агаларова // Экономика здравоохранения. — 2009. — №3. — С. 41-45.
12. Галин, П.Ю. Антиаритмическая эффективность  $\beta$ -блокаторов и их комбинации с  $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами у больных с экстрасистолической аритмией / П.Ю. Галин, О.М. Полякова // Архивъ внутренней медицины. Приложение. — 2014. — С. 9-12.
13. Гельцер, Б.И. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных / Б.И. Гельцер, М.В. Фрисман // Клиническая медицина. — 2002. — №9. — С. 4-9.
14. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц // М.: Практика, 1998. — 459 с.
15. Глезер, М.Г. от лица участников программы ЛИНКОР: Влияние терапии ивабрадином на качество жизни пациентов со стабильной формой



- ишемической болезни сердца: результаты программы ЛИНКОР / М.Г. Глезер // Кардиология. — 2015. — № 2. — С. 4-9.
16. Глезер, М.Г. от лица участников Программы. ЛИНКОР: Результаты наблюдательной программы лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда / М.Г. Глезер // Кардиология. — 2013. — №5. — С. 109-117.
17. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
18. Грацианский, Р.Г. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема ST по ЭКГ. Рекомендации ВНОК / Н.А. Грацианский, Р.Г. Оганов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — Т.5, № 8. — С. 411-440.
19. Григорьева, Н.Ю. Анализ эффективности затрат при применении препаратов бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией / Н.Ю. Григорьева, Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева, Е.А. Ефремова // Consilium medicum. — 2013. — № 5. — С. 78-82.
20. Григорьева, Н.Ю. Оригиналы и генерики: есть ли проблема? / Н.Ю. Григорьева // РМЖ. — 2016. — № 19. — С. 1301-1307.
21. Григорьева, Н.Ю. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / Н.Ю. Григорьева, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2010. — Т. 6, № 4. — С. 498-501.
22. Григорьева, Н.Ю. Эффективность терапии бисопрололом и ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: оценка показателей суточного мониторирования ЭКГ / Н.Ю. Григорьева // Кардиология. — 2009. — №7-8. — С. 38-43.

23. Грозева, Я.В. Качество жизни как критерий эффективности различных вариантов антиангинальной терапии у пациентов пожилого и старческого возраста со стабильной стенокардией / Я.В. Грозева, Д.И. Королев, М.В. Глик, С.Е. Ушакова // Журнал Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2013. — № 3. — С. 46-48.
24. Гурылева, М.Э. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии / М.Э. Гурылева, М.В. Журавлева, Г.Н. Алеева // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т.14, № 10. — С.761-763.
25. Демографический ежегодник России. 2010 : стат. сб./ Росстат. — М., 2010. — 525 с.
26. Джанаева, Э.Ф. Патогенетические основы и современные подходы к ранней диагностике атеросклероза / Э.Ф. Джанаева, Г.Н. Шеметова, С.А. Ширшова // Медицинские науки. — 2012. — № 4. — С. 264–269.
27. Дмитрик, Е. Прогноз расходов на лекарственные средства для стран ЕС до 2016 г. [Электронный ресурс] / Е. Дмитрик // Аптека. — 01.07.2013. — № 897 (26). — Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/239552>.
28. Дубровский, Д. Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство» Москва, 14 апреля 2010 г. Пресс-релиз. Интерактивная дискуссия «Болевые точки современной кардиологии: честные ответы на острые вопросы» / Д. Дубровский // Consilium Medicum. — 2010. — Т.12. — № 5. — С. 98-100.
29. Загидуллин, Н.Ш. Современные возможности регуляции ритма сердца при ишемической болезни сердца / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, Б.И. Загидуллин, Е.О. Травникова, Р.Х. Зулкарнеев // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 5 (103). — С. 61-65.
30. Захаревич, О.А. Анализ минимизации затрат и «затраты- эффективность» для лечения больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией / О.А.

- Захаревич, М.В. Леонова, Ю.Б. Белоусов // Бюллетень клинико-экономического анализа. — 2001. — № 2. — С. 47-51.
31. Зиц, С.В. Герiatricкие аспекты лечения больных постинфарктным кардиосклерозом и артериальной гипертензией / С.В. Зиц, И.М. Скворцова // Медицина. — 2004. — № 2. — С. 92—94.
32. Иваненко, В.В. Влияние  $\beta_1$ -адреноблокатора бисопролола на восстановление функции гибернирующего миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / В.В. Иваненко, Н.В. Рязанцева, Д.Л. Тарасов, Ю.М. Лопатин // Кардиология. — 2004. — № 44 (7). — С. 57–61.
33. Ивлева, А.Я. Различия фармакологических свойств  $\beta$ -аденоблокаторов и их клиническое значение / А.Я. Ивлева // Consilium Medicum. — 2003. — Т. 5, №11. — С. 641-648.
34. Каретникова, М.В. Значение почечной дисфункции для госпитального прогноза больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / В.Н. Каретникова, В.Н. Зыков, В.В. Кашталап, И.С. Быкова, К.С. Шафранская, М.В. Евсеева, В.В. Калаева, А.Ю. Чеснокова, О.А. Барбараш // Сердце. — 2013. — № 5 (73). — С. 50–56.
35. Карлова, Н.А. Оценка терапевтической эффективности и безопасности оригинального препарата бисопролола и его дженерика бипрола у больных стабильной стенокардией / Н.А. Карлова, Е.А. Золозова, А.И. Пшеницин, В.В. Чигинева, А.А. Карлов, Е.В. Саютина, Л.В. Соломасова, Н.А. Мазур // Кардиология. — 2015. — № 1. — С. 23-28.
36. Карпов, Ю.А. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией:

- результаты эпидемиологического этапа / Ю.А. Карпов, А.Д. Деев // Кардиология. – 2008. — № 5. – С.30-35.
37. Кашерининов, Ю.Р. Качество жизни у больных гипертонической болезнью на фоне терапии рилменидином в сравнении с атенололом / Ю.Р. Кашерининов, А.А. Шаваров, С.В. Виллевалде и др. // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 4. – С. 211-213.
38. Каюков, И.Г. Состояние функции почек у мужчин с коронарной болезнью сердца / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.М. Седов и др. // Нефрология. — 2008. — № 3. — С. 36—55.
39. Кириченко, А.А. Применение  $\beta$ 1-адреноблокатора бисопролола для лечения сердечно-сосудистых заболеваний / А.А. Кириченко // РМЖ. — 2014. — № 12. — С. 894.
40. Козиолова, Н.А. Бета-адреноблокаторы в лечении инфаркта миокарда и стабильной ишемической болезни сердца: спорные вопросы и неопровержимые доказательства / Н.А. Козиолова // Фарматека. – 2013. – № 13. – С. 12-21.
41. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 6. – Приложение 4.
42. Конюшкова, А.Н. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA / А.Н. Конюшкова, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова и др. // Ремедиум. — 2011. — № 5. — С. 54-56.
43. Корягина, Н.А. Ишемическая болезнь сердца у работающих женщин: клинико-функциональные и лабораторные показатели, профилактика и

- рациональная терапия : дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.05 / Корягина Наталья Александровна . — Пермь, 2014. — 268 с.
44. Кульниязова, А. Особенности качества жизни больных, перенесших инфаркт миокарда / А. Кульниязова, В. Поляков // Врач. — 2007. — №12 . — С. 81-82.
45. Лукина, Ю.В. Бисопролол – высокоселективный бета–адреноблокатор с позиции доказательной медицины / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии . — 2010. — № 6 (1). — С. 103–107.
46. Лупанов, В.П. Новые Европейские методические рекомендации 2013 г. по лечению стабильной ишемической болезни сердца / В.П. Лупанов // РМЖ. — 2014. — № 2. — С. 98–105.
47. Максимов, М.Л. Выбор между оригиналом и дженериком в повседневной практике / М.Л. Максимов // Лечебное дело. — 2012. — № 1. — С. 44–50.
48. Мальчикова, С.В. Непереносимость различных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии / С.В. Мальчикова, Е.И. Тарловская // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2009. — Т.5, №4. — С. 21-24.
49. Мартынов, А.И. Метопролол: результаты контролируемых клинических исследований / А.И. Мартынов // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — Т. 13, № 3. — С. 48-52.
50. Марцевич, С.Ю.  $\beta$ –адреноблокаторы в лечении гипертонической болезни роль бисопролола (конкора) / С.Ю. Марцевич // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 15. — С. 664–667.
51. Марцевич, С.Ю. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости / С.Ю. Марцевич, Н.П.

- Кутишенко, А.Д. Деев // Вестник Росздравнадзора. — 2009. — № 4. — С. 48-51.
52. Марцевич, С.Ю. Рекомендации ВНОК «Рациональная фармакотерапия больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями» / С.Ю. Марцевич, Д.А. Аничков, В.Г. Белолипецкая, А.В. Концевая, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина, С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, В.В. Якусевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — № 6, приложение 4. — С. 56.
53. Марцевич, С.Ю. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, А.Д. Деев и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2005. — Т. 1, № 3. — С. 29-34.
54. Марцевич, С.Ю. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011 / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, С.Н. Толпыгина, Ю.В. Лукина, А.В. Концевая, А.С. Лишута, Л.П. Иванова, Л.Ю. Дроздова, Е.А. Гофман // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2011. — Т. 7, № 5. — С. 2-72.
55. Мешковский, А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении / А.П. Мешковский // Фарматека. — 2003. — № 3. — С. 103-104.
56. Михайлов, Г.В. Влияние бисопролола и верапамила, препаратов с антигипертензивным и ритмурежающим действием, на жесткость артерий, показатели периферического и центрального давления, качество жизни пациентов с артериальной гипертензией : автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Михайлов Григорий Викторович. — Москва, 2014.

- 57.Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М. : ОЛМА. Медиа Групп, 2007. — 315 с.
- 58.Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2013. – Т.1, №1. – С.3–10
- 59.Оганов, Р.Г. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата / Р.Г. Оганов, М.Г. Глезер // Кардиология. — 2007. — №3. — С. 4-13.
- 60.Оганов, Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р.Г. Оганов, А.В. Концевая, А.М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2011. — Т. 10. — №4. — С. 4–9.
- 61.Орлова, Я.А. Влияние терапии бисопрололом на показатели периферического и центрального артериального давления, жесткость артерий, диастолическую функцию левого желудочка и качество жизни у больных артериальной гипертонией (исследование КЛЮЧ) / Я.А. Орлова, Г.В. Михайлов, Ф.М. Хежева, М.В. Виценья, Ф.Т. Агеев // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2012. — Т.11, № 6. — С. 342-350.
- 62.Осадчий, К.К.  $\beta$ -адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол / К.К. Осадчий // Кардиология. — 2010. — № 1. — С. 84–89.
- 63.ОСТ 91500.14.0001-2002 Отраслевой стандарт. Клинико-экономические исследования. Общие положения (утв. Приказом Минздрава России от 27.05.2002 № 163).

- 64.Остроумова, О.Д. Возможности применения высокоселективных  $\beta$ -блокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями / О.Д. Остроумова // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т.12, №12. С. 721–725.
- 65.Остроумова, О.Д. Сочетание артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца – проблема номер один современной кардиологической практики / О.Д. Остроумова, В.А. Дудаев, В.М. Фомина // Системные гипертензии. — 2015. — № 1. — С. 70–75.
- 66.Панюшин, Р. Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? / Р. Панюшин // Фармацевтический вестник. — 2003. — № 16. — С. 23–25.
- 67.Перепеч, Н.Б. Зачем надо уменьшать частоту сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью? / Н.Б. Перепеч // Медицинский совет. – 2013. – №9. – С. 108-116
- 68.Петров, В.И. Прикладная фармакоэкономика / Под редакцией академика РАМН, проф. Петрова В.И. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». – 2005. – 336 с.
- 69.Петров, В.И. Фармакоэкономические аспекты применения статинов (коэффициент цена/эффективность) при краткосрочной гиполипидемической терапии / В.И. Петров, С.В. Недогода, А.В. Сабанов, Е.В. Бувайлик, В.В. Цома // Сердце. — 2002. — № 4. — С. 202-203.
- 70.Петров, В.И. Фармакоэкономический аспект затрат на лечение при использовании различных генерических препаратов / В.И. Петров, В.П. Фисенко, В.Б. Герасимов, С.В. Недогода, А.Н. Яворский // Проблемы стандартизации в здравоохранении. Тезисы II научно-практической конференции «Проблемы стандартизации в здравоохранении». — 2000. — № 1. — С.134.



71. Подзолков, В.И. Рациональный выбор бета-адреноблокатора для лечения артериальной гипертензии: фокус на Бисогамму / В.И. Подзолков, К.К. Осадчий // Русский Медицинский Журнал. — 2008. — Т. 16. — № 16. — С. 4–8.
72. Протасов, К.В. Антиангинальная и антигипертензивная эффективность бисопролола: сравнение генерика бидоп с оригинальным препаратом / К.В. Протасов, А.А. Дзизинский, О.П. Шевченко // Фарматека: медицинский журнал. Руководства и рекомендации для семейных и терапевтов. — 2012. — № 17. — С. 57-63.
73. Ревельский, И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе / И.А. Ревельский // Вестник Росздравнадзора. — 2009. — № 4. — С. 48-51.
74. Результаты исследования BEAUTIFUL - повышение эффективности лечения больных стабильной ишемической болезнью сердца. Информационное письмо // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2009. — №8 (2). — С. 109-110.
75. Рейхарт, Д.В. Безопасность и эффективность воспроизведенных лекарственных средств в социально-ориентированной системе лекарственного обеспечения Российской Федерации : автореф. дисс. ... докт. биол. наук : 14.03.06 / Рейхарт Дмитрий Владимирович. – Томск, 2010. – 32 с.
76. Решетников, А.В. Применение клинико-экономического анализа в медицине / А.В. Решетников, Н.Г. Шамшурина, В.М. Алексеева, Е.Е. Кобяцкая, Т.Н. Жилина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 179 с.
77. Сайганов, С.А. Ишемическая дисфункция левого желудочка и острая сердечная недостаточность при первых и повторных инфарктах миокарда

- нижней локализации / С.А. Сайганов // Скорая медицинская помощь. — 2010. — № 2. — С. 41-46.
- 78.Сергеева, Л.И. Общие закономерности и патогенетическая значимость постинфарктного ремоделирования в прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Л.И. Сергеева, Н.И. Панев // БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. — 2008. — № 5 (133). — С. 121-126
- 79.Симоненко, В.Б. Исследование качества жизни у кардиологических больных / В.Б. Симоненко, В.И. Стеклов // Клиническая медицина. — 2007. — № 3. — С. 11-15.
- 80.Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В. Смирнов, Е.М. Шилов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, И.Н. Бобкова, М.Ю. Швецов, А.Н. Цыгин, А.М. Шутов // Клиническая нефрология. — 2012. — № 4. — С. 4-26.
- 81.Соломенчук, Т.Н. Проатерогенные метаболические нарушения при хронической болезни почек недиабетического генеза: возможности коррекции статинами / Т.Н. Соломенчук, К.В. Семейен-Бодак, Н.А. Слаба, Г.В. Чнгрян, М.Б. Мысышин // Кардиология. — 2014. — № 6. — С. 40-43.
- 82.Социально-значимые заболевания населения Кировской области по данным социально-гигиенического мониторинга. Обзор ситуации [Электронный ресурс] // «Центр гигиены и эпидемиологии в Кировской области». — 01.10.2013. — Режим доступа: [http://www.sanepid.ru/news/detail.php?ELEMENT\\_ID=1118](http://www.sanepid.ru/news/detail.php?ELEMENT_ID=1118).
- 83.Стаценко, М.Е. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью при длительном лечении карведилолом и бисопрололом / М.Е. Стаценко,

- О.Е. Спорова, С.В. Беленкова, Н.Н. Шилина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2005. — № 3. — С. 11-16.
- 84.Талибов, О.Б. Генерики и эквивалентность лекарственных препаратов / О.Б. Талибов // Медицинская газета «Здоровье Украины». — 2008. — №5. — С. 12-16.
- 85.Тарловская, Е.И. Бета-адреноблокаторы и пульсурежающая терапия: взгляд практического врача / Е.И. Тарловская // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2014. — Т. 13, № 6. — С. 383–388.
- 86.Толпыгина, С.Н. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией / С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — Т. 3, № 3. — С. 15-21.
- 87.Третье универсальное определение инфаркта миокарда (Перевод европейских рекомендаций) // Российский кардиологический журнал. — 2013. — Т. 100, № 2. — приложение 1.
- 88.Филлипова, И. Фармакоэкономика: от цены лекарства к цене результата / И. Филлипова // Ремедиум. — 2010. — № 9. — С.7-15.
- 89.Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. / С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, Ф.Г. Стэг и др. // Кардиология. — 2013. — №8. — С. 28–33.
- 90.Ягудина, Р.И. Возможность переноса фармакоэкономических данных из страны в страну / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, А.В. Тихомирова // Фармакоэкономика. — 2009. — № 3. — С. 8-18.
- 91.Ягудина, Р.И. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор

- публикаций за период с 1995 по 2007 гг.) / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.С. Крысанов и др. // Фармакоэкономика. – 2009. – №1. – С. 3-6.
92. Якусевич, В.В. Качественное лекарственное средство: каким оно должно быть / В.В. Якусевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – Т. 2, № 4. – С. 41-46.
93. Achenbach, S. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / S. Achenbach, F. Andreotti, C. Arden, A. Budaj et al. // European Heart Journal. – 2013. – № 34. – P. 2949-3003.
94. Bangalore, S.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease / S. Bangalore, G. Steg, P. Deedwania, K. Crowley, K.A. Eagle, S. Goto, E.M. Ohman // Journal of the American Medical Association. 2012. – Vol. 308. – № 13. – P. 1340-9.
95. Barron, H.V. Intracranial hemorrhage rates and effect of immediate beta-blocker use in patients with acute myocardial infarction treated with tissue plasminogen activator. Participants in the National Registry of Myocardial Infarction-2 / H.V. Barron, A.C. Rundle, J.M. Gore, et al. // American Journal of Cardiology. – 2000. – № 85. – P. 294-8.
96. Boersma, S.N. Goal processes in relation to goal attainment: predicting health-related quality of life in myocardial infarction patients. / S.N. Boersma, S. Maes, K. Joeke // J. Health Psychol. – 2006. – 11(6). – P. 927-941.
97. Böhm, M. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial / M. Böhm, K. Swedberg, M. Komajda, J.S. Borer, I. Ford, A. Dubost-Brama, G. Lerebours, L. Tavazzi // Lancet. – 2010. – Vol. 376, № 9744. – P. 886–894.

98. Bramah, N. Singh Morbidity and Mortality in Cardiovascular Disorders: Impact of Reduced Heart Rate / N. Bramah // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut.* – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 313-331.
99. Brooks, R. EuroQol: the current state of play / R. Brooks with the EuroQol Group // *Health Policy.* – 1996. – № 37. – P. 53-72.
100. Bruguera, Cortada J Role of heart rate in cardiovascular diseases: how the results of the BEAUTIFUL study change clinical practice / Bruguera Cortada J, A. Varela // *Am J Cardiovasc Drugs.* – 2009. – Vol. 9, Supplement 1. – P. 9–11.
101. Caramelli, B. Beta-blocker infusion did not improve left ventricular diastolic function in myocardial infarction: a Doppler echocardiography and catheterization study / B. Caramelli, R. do Santos, H. Abensur et al. // *Clin Cardiol.* – 1993. – № 16. – P. 809-14.
102. Casstelli, W.P. Sudden death: The view from Framingham / W.P. Casstelli, D. Levy, P.W.F. Wilson. – N.Y.: *The Prevention of Sudden Death*, 1990. – P. 1–8.
103. Chen, J. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients / J. Chen, T.A. Marciniak, M.J. Radford et al. // *JACC.* – 1999. – Vol. 34. – P. 1388–1394.
104. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – № 353. – P. 9-13.
105. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – № 353. – P. 9-13.
106. Cucherat, M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials / M. Cucherat // *European Heart Journal.* – 2007. – № 28. – P. 3012-3019.
107. Custodis, F. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate / F. Custodis, S.H. Schirmer, M. Baumhäkel, G. Heusch, M. Böhm, U. Laufs //

- Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 56, № 24. – P. 1973-1983.
108. Dargie, H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial / H.J. Dargie // *Lancet*. – 2001. – № 357. – P. 1385-1390.
109. Dawber, T.R. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease / T.R. Dawber. – Cambridge: M.A. Harvard University Press, 1980. – P. 45—56.
110. De Muinck, E.D. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris (MIRSA) / E.D. De Muinck, D. Buchner-Moell, L.L. van de Ven, K.I. Lie // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 870-875.
111. Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II). The CIBIS II Scientific Committee // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. – 1997. – № 11(2). – P. 138-42.
112. Dickstein, K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). / K. Dickstein, A. Cohen-Solal, G. Filippatos et al. // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29, № 19. – P. 2388-2442.
113. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.

114. Eastaugh, J.L. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients / J.L. Eastaugh, M.J. Calvert, N. Freemantle // *Family Practice*. – 2005. – № 22. – P. 43-50.
115. Elliott, W.J. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis / W.J. Elliott, P.M. Meyer // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, № 9557. – P. 201–207.
116. EMEA, The rules governing medicinal products in the European Union // *Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*. – 1998. – Vol.3C. – P. 231-244.
117. Emery, M. Patterns of use and potential impact of early beta-blocker therapy in non-ST-elevation myocardial infarction with and without heart failure: the Global Registry of Acute Coronary Events / M. Emery, J. López-Sendón, Steg P.G. et al. // *American Heart Journal*. – 2006. – Vol. 152, № 6. – P. 1015-1021.
118. Engblom, E. Quality of life during rehabilitation after coronary artery bypass surgery / E. Engblom, H. Hamalainen, J. Lind et al. // *Quality of Life Research Journal*. – 1992. – Vol.1. – P. 167-175.
119. Erdogan, O. Holter monitoring in the prognosis of sudden cardiac death / O. Erdogan // *The Anatolian Journal of Cardiology*. – 2007. – № 7. – Suppl. 1. – P. 64-7.
120. ESC Guidelines on the Fourth Joint European Societies Task Force on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. J. Cardiovasc. Prevention and Rehabilitation* 2007. – Vol. 4, Suppl. 2.
121. Fox K. Resting heart rate in cardiovascular disease / K. Fox, J.S. Borer, J. Camm et al. // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 823–830.
122. Fox, K. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup

- analysis of a randomised controlled trial / K. Fox, I. Ford, P.G. Steg, M. Tendera, M. Robertson, R. Ferrari // *Lancet* 2008. – Vol. 372, № 9641. – P. 817-821.
123. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. / A. Ganau, R.B. Devereux, M.J. Roman, G. de Simone, T.G. Pickering, P.S. Saba et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1992. – № 19. – P. 1550-1558.
124. Gillman, M.W. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study / M.W. Gillman, W.B. Kannel, A. Belanger, R.B. D'Agostino // *American Heart Journal*. – 1993. – Vol. 125, № 4. – P. 1148-1154.
125. Gillum, R. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study / R. Gillum, D. Makus, J. Feldman // *American Heart Journal*. – 1991. – Vol. 121. – P. 172-177.
126. Gorlin, R. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes / R. Gorlin, V. Fuster, J.A. Ambrose // *Circulation*. – 1986. – Vol. 74, № 1. – P 6-9.
127. Gouveia, M. Economic evaluation of ticagrelor for secondary prevention following acute coronary syndromes / M. Gouveia, M. Borges, R. Trindade, K. Rikner // *Revista Portuguesa de Cardiologia*. – 2015. – Vol. 34, № 1. – P. 17-25.
128. Graham, I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375-2414.
129. Graham, I. Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / I. Graham, D. Atar, K. Borch-Johnsen et al. // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*. – 2007. – Vol. 14 (Suppl. 2) – P. 1-113.



130. Haas, S.J. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. / S.J. Haas, T. Vos, R.E. Gilbert, H. Krum // *American Heart Journal*. – 2003. – Vol. 146, № 5. – P. 848-853.
131. Haasis, R. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET) / R. Haasis, H. Bethge // *European Heart Journal*. – 1987. – Vol. 8, suppl\_M. – P. 103-113.
132. Headenreich, P.A. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P.A. Headenreich, J.G. Trogon, O.A. Khavjou et al. // *Circulation Journal*. – 2011. – Vol. 123, № 8. – P. 933-944.
133. Heinemann, I. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity / I. Heinemann, T. Heise, J. Ampudia et al. // *European Heart Journal*. – 1995. – Vol. 25. – P. 595-600.
134. Houston, M.C. Beta-adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular diseases / M.C. Houston, R. Hodge // *American Heart Journal*. – 1988. – Vol. 116. – Issue 2. – P. 515-523.
135. Ilgenli, T.F. Bisoprolol improves echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with systemic hypertension / T.F. Ilgenli, F. Kilicaslan, A. Kirilmaz, M. Uzun // *Cardiology*. – 2006. – Vol. 106, № 3. – P. 127-31.
136. John, F.P. Bridges Patient Preference Methods - A Patient Centered Evaluation Paradigm / F.P. Bridges John, Johns Hopkins, Ebere Onukwugha. // *Ispor connections*. – 2007. – December 15. – P. 4-7.

137. Johnston, A. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension / A. Johnston, P. Staylas, G. Stergiou // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – Vol. 70, № 3. – P. 320-334.
138. Kannel, W.B. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study / W.B. Kannel, D. McGee, T. Gordon // *American Journal of Cardiology*. – 1976. – Vol. 38, № 1. – P. 46-51.
139. Kannel, W.B. Natural history of angina pectoris in the Framingham study / W.B. Kannel, M. Feinleib // *American Journal of Cardiology*. – 1972. – № 29. – P. 154-163.
140. Kjekshus, J.K. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction / J.K. Kjekshus, E. Gilpin, G. Cali et al. // *European Heart Journal*. – 1990. – Vol. 11. – P. 43-50.
141. Kolansky, D.M. Acute coronary syndromes: morbidity, mortality and pharmaco-economic burden / D.M. Kolansky // *American Journal of Managed Care*. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 36-41.
142. Lang, R. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. / R. Lang, M. Bierig, R. Devereux et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2005. – № 18. – P. 1440-1463.
143. Laskey, W.K. Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and re-hospitalization / W.K. Laskey, I. Alomari, M. Cox on behalf of the researchers // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4, № 4. – e001626.
144. Law, M.R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of

- expectations from prospective epidemiological studies / M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // *The BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b1665.
145. Leizorovicz, A. Bisoprolol for the treatment of chronic heart failure: a meta-analysis on individual data of two placebo controlled studies CIBIS and CIBIS II. Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study / A. Leizorovicz, P. Lechat, M. Cucherat, F. Bugnard // *American Heart Journal*. – 2002. – Vol. 143, № 2. – P. 301-7.
146. Lenzen, M.J. Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. The additional value of patient-reported health status in predicting 1-year mortality after invasive coronary procedures: a report from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularisation / M.J. Lenzen, W.J. Scholte op Reimer, S.S. Pedersen et al. // *Heart*. – 2007. – № 93. – P. 339-344.
147. Lloyd-Jones, D. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown, et al. // *Circulation*. – 2010. – № 121. – P. 948.
148. Lupón, J. Aging and heart rate in heart failure: clinical implications for long-term mortality / J. Lupón, M. Domingo, M. de Antonio on behalf of the researchers // *Mayo Clin Proc* 2015. – Vol. 90, № 6. – P. 765–772.
149. Maggioni, A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure / A. Maggioni // *European Heart Journal*. – 2005. – № 7. – P. 15-21.
150. Mathers, C. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks / C. Mathers, G. Stevens, M. Mascarenhas. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. – 62 p.
151. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure

- (MERIT-HF) / MERIT-HF Study Group. // *Lancet*. – 1999. – № 353. – P. 2001-2007.
152. Miller, C.D. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction / C.D. Miller, M.T. Roe, J. Mulgund et al. // *American Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 120, № 8. – P. 685-92.
153. Montalescot, G. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013г. / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. // *Российский кардиологический журнал*. – 2014. – № 7. – С. 7-79.
154. Morganroth, J. Evaluation of antiarrhythmic therapy using Holter monitoring / J. Morganroth // *American Journal of Cardiology*. – 1988. – Vol. 62, № 12. – P. 18-23.
155. Nerol, I. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris / I. Nerol, L. Plaza, F. Rodrigp // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1990. – Vol. 16 (Suppl. 5). – P. 208-212.
156. Nichols, M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough, M. Rayner // *European Heart Journal*. – 2014. – № 35. – P. 2950.
157. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [Электронный ресурс] // U.S. Food and Drug Administration. – 2017. – Режим доступа: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm>.
158. Owada, A. The effect of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension / A. Owada, S. Suda, T. Hata, S. Miyake // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2001. – Vol. 23, № 4. – P. 305-316.
159. Packer, M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative

- survival (COPERNICUS) study / M. Packer, M. Fowler, E. Roecker // *Circulation* 2002. – № 106. – P. 2194-2199.
160. Pepine, C.J. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet – based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension / C.J. Pepine, E. Handberg-Thurmond, P. Marks // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1998. – Vol. 32. – P. 1228-1237.
161. Peters, D.H. Metoprolol: pharmaco-economic and quality-of-life evaluation of its use in hypertension, post-myocardial infarction and dilated cardiomyopathy / D.H. Peters, P. Benfield // *Pharmacoeconomics*. – 1994. – № 6. – P. 370-400.
162. Rainer, Kolloch Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) / Rainer Kolloch, Udo F. Legler, Annette Champion, Rhonda M. Cooper-DeHoff, Eileen Handberg, Qian Zhou, Carl J. Pepine // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29, № 10. – P. 1327-1334.
163. Rambihar, S. Heart rate is associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular and all-cause death in patients with stable chronic cardiovascular disease — An analysis of ONTARGET/ TRANSCEND (Abstract) / S. Rambihar, P. Gao, K. Teo et al.; on behalf of the ONTARGET/TRANSCEND Investigators // *Circulation*. – 2010. – № 122. – A12677.
164. Roberts, R. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study / R. Roberts, W.J. Rogers, H.S. Mueller et al. // *Circulation*. – 1991. – № 83. – P. 422-37.
165. Saku, K. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension. / K. Saku, K. Liu, Y.

- Takeda, S. Jimi, K. Arakawa // *Clinical Therapeutics*. – 1995. – Vol. 17, № 6. – P. 1136-1146.
166. Schweikert, B. Quality of life several years after myocardial infarction: comparing the MONICA/KORA registry to the general population / B. Schweikert, M. Hunger, C. Meisinger et al. // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 436-443.
167. Strauss, W.E. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy. Outcomes of a randomized clinical trial. Veterans Affairs Study of Angioplasty Compared to Medical Therapy Investigators. / W.E. Strauss, T. Fortin, P. Hartigan et al. // *Circulation*. – 1995. – № 92. – P. 1710-1719.
168. Tannus-Silva, D.G. Myocardial performance index correlates with the BODE index and affects quality of life in COPD patients / D.G. Tannus-Silva, J.B. Masson-Silva, L.S. Ribeiro et al. // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2016 Sep 16. – № 11. – P. 2261-2268.
169. Tardif, J.C. Prognostic value of heart rate in cardiovascular disease. / J.C. Tardif // *Mediographia*. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 218-223.
170. Taylor, M.J. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes / M.J. Taylor, P.A. Scuffham, P.L. McCollam et al. // *Current Medical Research and Opinion*. – 2007. – Vol. 23, № 3. – P. 495-503.
171. Tendra, M. Efficacy of I(f) inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris / M. Tendra, J.S. Borer, J.C. Tardif // *Cardiology*. – 2009. – Vol. 114, № 2. – P. 116-125.
172. Teresa, E. Effects of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension / E. Teresa, M. Gonzdlez, C. Camacho-Vdquez, M.J. Tabuenca // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1994. – № 8. – P. 837-43.

173. The EuroQol group. EuroQol — a new facility for the measurement of health related quality of life / The EuroQol group // Health Policy. – 1990. – № 16. – P. 199-208.
174. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005) // European Heart Journal. – 2005. – Vol. 26, № 22. – P. 2472.
175. Thune, J.J. Left ventricular diastolic function following myocardial infarction / J.J. Thune, S.D. Solomon // Current Heart Failure Reports. – 2006. – Vol. 3, № 4. – P. 170-174.
176. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39 // British Medical Journal. – 1998. – № 317. – P. 713-720.
177. Van de Werf, F. Short term effect of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agents or a specific bradycardia agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy / F. Van de Werf, L. Janssens, T. Brzostek et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 1993. – № 22. – P. 407-16.
178. Van der Ven, L.L. et al. Age-dependent differences in the efficacy and tolerability of different classes of antihypertensive drugs / L.L. Van der Ven et al. // Clinical Drug Investigation. – 1997. – Vol. 1. – P. 16-22.
179. Wachelder, E.M. Dealing with a life changing event: The influence of spirituality and coping style on quality of life after survival of a cardiac arrest or myocardial infarction / E.M. Wachelder, V.R. Moulaert, van C. Heugten et al. // Resuscitation. – 2016. – №109. – P. 81-86.
180. Weber, F. Heart Rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic

- value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study / F. Weber, H. Schneider, von T. Arnim, W. Urbaszek // *European Heart Journal*. – 1999. – Vol. 20, № 1. – P. 38-50.
181. Willemetz, J.C. Bias and variance in the estimate of the Doppler frequency induced by a wall motion filter / J.C. Willemetz, A. Nowicki, J. J. Meister, F. De Palma, G. Pante // *Ultrason Imaging*. – 1989. – Vol. 11, № 3. – P. 215-225.
182. Willenheimer, R. Effect of 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) / R. Willenheimer, D.J. van Veldhuisen, B. Silke et al. // *Circulation*. – 2005. – № 12. – P. 2426-2435.
183. Winchester, D.E. Mortality implications of angina and blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease: New data from extended follow-up of the International Verapamil/Trandolapril Study (INVEST) / D.E. Winchester, R.M. Cooper-Dehoff, Y. Gong // *Clinical Cardiology*. – 2013. – Vol. 36, № 8. – P. 442-446.
184. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report / World Health Organization // *WHO Technical Report Series*. – 1996. – № 863. – P. 114-154.