

На правах рукописи

Вундервальд Дмитрий Сергеевич

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКАЯ И
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИВАБРАДИНА
И БИСОПРОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ИБС: СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград – 2013

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор

Хохлов Александр Леонидович

Официальные оппоненты:

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ПДО ГБОУ ВПО Ставропольской государственной медицинской академии

Пономарева Анжелика Викторовна доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» февраля 2013 г. в _10:00_ часов на заседании

Диссертационного Совета Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу: 400131, Волгоград, пл. Павших борцов,1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Волгоградского государственного медицинского университета

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,

Доктор биологических наук, профессор

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. По оценкам ВОЗ ежегодная смертность от всех ССЗ составляет 17 млн. человек, основной причиной которых является ишемическая болезнь сердца (ИБС). В 2008 году суммарная летальность от ИБС в мире составила 7,25 млн. человек, что в общей структуре смертности составило 12,8%. С 2006 года летальность от заболеваний сердечно-сосудистой системы в Российской Федерации составила 56,6% в структуре смертности от всех причин, что в 5-6 раз выше, чем в Западных странах. В России ИБС служит одной из самых частых причин обращения населения за поликлинической и стационарной помощью по поводу всех ССЗ и составляет 28% .

Среди факторов риска (ФР) ИБС значительная роль отводится частоте сердечных сокращений (ЧСС). Повышение ЧСС приводит к развитию ишемии миокарда и является основным показателем риска развития ССЗ, по крайней мере у мужчин. В общей численности населения риск смерти от ССЗ значительно возрастает при ЧСС > 84 уд/мин и снижается при достижении ЧСС ≤ 60 уд/мин.

Для пациентов страдающих ИБС антиишемическими препаратами первого ряда являются β-адреноблокаторы. Посредством урежения ЧСС, удлинения диастолы и улучшения перфузии миокарда вовремя более продолжительной диастолы, β-адреноблокаторы способствуют снижению потребления миокардом кислорода и приводят к уменьшению ишемии миокарда. Пациенты, вошедшие в наше исследование, на момент включения в исследование наиболее часто получали в качестве антиангинальной терапии бисопролол (56,09% ±0,49) и метопролола тартрат (36,59% ±0,48).

Стоит отметить, что все β-адреноблокаторы имеют ряд побочных эффектов, которые резко ограничивают их применение при ряде сопутствующих патологий: ухудшение проходимости дыхательных путей

при бронхиальной астме (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ухудшение периферического кровотока; при артериальной гипотонии и нарушениях проводящей системы сердца. Поэтому появление нового класса лекарственных препаратов, предназначенных для регулирования ионного натриевого потока в I_f -каналах клеток синусового узла, подает большие надежды в лечении таких сердечно-сосудистых заболеваний, как стабильная стенокардия и сердечная недостаточность. Первым представителем этого класса препаратов является ивабрадин. I_f ингибитор - ивабрадин понижает частоту сердечных сокращений без вреда для сократимости миокарда, гемодинамики или электрофизиологических характеристик сердца. Данный препарат лишен и прочих побочных эффектов, характерных для β -адреноблокаторов, в отличие от которых I_f ингибитор не оказывает гипотензивного эффекта, не ухудшает периферический кровоток, не снижает либидо и не вызывает депрессивных состояний, не приводит к бронхиальной обструкции, что позволяет его применять при наличии ХОБЛ и БА.

По результатам исследования BEAUTIFUL назначение ивабрадина больным стабильной стенокардией при достижении ЧСС ≥ 70 уд/мин снижает риск развития ИМ на 36%. Одним из преимуществ понижения ЧСС при помощи ивабрадина является отсутствие изменения сократимости миокарда, особенно при дисфункции левого желудочка (ЛЖ), например при оглушении миокарда, а также при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Это позволяет рассматривать препараты нового класса в качестве альтернативы β -адреноблокаторам в лечении ИБС: стенокардии напряжения.

Цель исследования: разработать критерии эффективности и безопасности применения у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения препаратов ивабрадин и бисопролол на центральную и периферическую гемодинамику, липидный спектр крови и эндотелиальную дисфункцию.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность воздействия ивабрадина и бисопролола на показатели сердечного ритма и частоту возникновения ангинозных приступов по данным суточного мониторинга ЭКГ и опроса пациентов с ИБС: стенокардией напряжения.
2. Оценить влияние ивабрадина и бисопролола на сократимость миокарда по данным ЭхоКГ.
3. Сравнить влияние ивабрадина и бисопролола на липидный спектр крови в сочетании с аторвастатином и без атоvastатина.
4. Установить степень воздействия ивабрадина и бисопролола совместно с аторвастатином и без аторвастатина на показатели дисфункции эндотелия на основе иммунологического исследования (СРБ, эндотелин-1 и антиген фактор фон Виллебранда).
5. Определить влияние различных вариантов терапии на качество жизни, уровень тревоги и депрессии у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения. Оценить безопасность применения ивабрадина и бисопролола.
6. Провести клинико-экономический анализ различных вариантов терапии ИБС с вычислением коэффициентов: “затраты/эффективность” и “затраты/полезность (утилитарность)”.

Научная новизна: впервые была изучена связь показателей процессов воспаления, дисфункции и повреждения эндотелиальной (на основании оценки показателей уровня СРБ, эндотелина-1 и антиген фактора фон Виллебранда) с приемом препаратов бисопролола и ивабрадина, на фоне терапии аторвастатином и без. В сравнительном исследовании определена эффективность бисопролола и ивабрадина по влиянию на показатели ЧСС. Было продемонстрировано влияние различных вариантов терапии на показатели липопротеидного спектра крови как в сочетании с приемом

аторвастатина, так и без него. Была приведена сравнительная характеристика влияния бисопролола и ивабрадина на качество жизни, количество ангинозных приступов и уровень симпатической активности у пациентов, страдающих ИБС: стабильной стенокардией напряжения. Впервые проведены фармако-эпидемиологический и фармако-экономический анализ (ABC, VEN – анализ, анализ «стоимость – эффективность», анализ «стоимость – полезность») лечения стабильной стенокардии бисопрололом и ивабрадином.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования: результаты работы будут способствовать выбору наиболее рациональной тактики ведения пациентов ИБС стенокардией напряжения. Данные клинико-экономического анализа ведения пациентов с ИБС позволят сделать экономически приемлемый выбор терапии с точки зрения влияния на миокард, брахицефальные артерии, почки.

Основные положения работы представлены на врачебных конференциях ГУЗ ЯО “Клиническая больница №2” г. Ярославля, излагались при проведении занятий со студентами, интернами, ординаторами на кафедре клинической фармакологии ЯГМА. Комплексная оценка эффективности терапии внедрена в работу клинических фармакологов ГУЗ ЯО “Клиническая больница №2” г. Ярославля.

Положения выносимые на защиту:

1. Бисопролол и ивабрадин в равной степени урежают ЧСС, однако при терапии ивабрадином происходит увеличение фракции выброса ЛЖ.
2. На фоне терапии ИБС ивабрадином, не происходит ухудшения показателей липидного спектра крови, в отличие от бисопролола.
3. С точки зрения фармако-экономического анализа проведение терапии бисопрололом является более предпочтительным, чем терапия ивабрадином.

Публикации и апробация работы: по материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, 5 в центральной и 2 – в местной периодической литературе.

Материалы и положения диссертации представлены и доложены на международной конференции по фармакологии “Информация о лекарственных средствах – качественному использованию лекарств”, г. Казань, 2010 г.; работа заняла II место в номинации “лучшая работа в области кардиологии” конкурса научно-практических работ молодых ученых, г. Ярославль, 2011 г.

Объем и структура диссертации: диссертация изложена на 168 страницах и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 6 глав с изложением результатов собственных исследований, результаты и их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 139 отечественных и 140 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 49 таблицами и 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования: в основу работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе Государственного учреждения здравоохранения ярославской области “Клинической больницы №2”. Работа выполнялась в соответствии с отраслевым стандартом о клинико-экономических исследованиях (приказ Минздрава России № 163 от 27.05.02). Спонсорская помощь при выполнении исследования не использовалась.

В исследование вошли две группы пациентов с установленным диагнозом ИБС: стенокардия напряжения, функциональный класс 1-3:

1. Ретроспективная группа – 100 пациентов, находящихся на стационарном лечении и наблюдавшихся в поликлинике ГУЗ ЯО “Клиническая больница №2” г. Ярославль с 01.01.2008 г. по 30.11.2009 г.

2. Проспективная группа – 100 пациентов, наблюдавшихся на базе дневного стационара поликлиники ГУЗ ЯО “Клиническая больница №2” г. Ярославль с 01.12.2009 г. по 31.05.2011 г.

Критериями, исключающими участие пациентов в исследовании являлись перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, декомпенсация сахарного диабета, ХСН более IIб стадии и III ФК, стойкие нарушения ритма сердца и нарушения проводимости высокой степени, синусовая брадикардия с ЧСС ≤ 55 уд/мин, а также возраст старше 75 лет.

Ретроспективная часть исследования использовалась для проведения АВС- и VEN-анализа лекарственных средств, назначаемых участковыми врачами терапевтами и врачами специалистами в поликлиническом отделении ГУЗ ЯО “Клиническая больница №2”. По результатам АВС-анализа было установлено, что наиболее часто из всех назначаемых β -адреноблокаторов применялся бисопролол (5,26% затрат), а самым часто назначаемым статином являлся аторвастатин (6,02% затрат). В соответствии с полученными результатами было принято решение о включении этих препаратов, как наиболее часто применяемых в клинике, в проспективную часть исследования.

Пациенты в проспективной группе методом конвертов были рандомизированы на две равные группы по 50 человек в каждой – группа I и II. Обе группы в проспективной части исследования, в зависимости от вида проводимой терапии были дополнительно подразделены на четыре подгруппы: пациенты, принимающие бисопролол без статинов (аторвастатин) – подгруппа А; пациенты, принимающие бисопролол и аторвастатин – подгруппа Б; пациенты, принимающие ивабрадин без

аторвастатина – подгруппа В; пациенты принимающие ивабрадин и аторвастатин – подгруппа – Г.

В группе I пациенты в качестве основной антиангинальной терапии принимали бисопролол (Конкор, “Nuscomed”) в дозировке 1,25 – 7,5 мг/сут. ($5,32 \pm 1,40$ мг/сут.), в группе II ивабрадин (Кораксан, “Servier”) в дозировке 5-15 мг/сут. ($10,0 \pm 2,02$ мг/сут.). Все пациенты в проспективной группе также получали ацетилсалициловую кислоту (Кардиомагнил, “Nuscomed”) $75,0 \pm 0,0$ мг/сут. При наличии сопутствующей патологии, например в виде артериальной гипертензии, пациенты дополнительно получали периндоприл (Престариум, “Servier”) $5,71 \pm 2,18$ мг/сут. (n=80), амлодипин $3,92 \pm 1,33$ мг/сут. (n=7) и/или индапамид $2,5 \pm 0,0$ мг (n=36). В подгруппах Б и Г пациенты принимали аторвастатин в дозировке 20 мг/сут. (n=53). В подгруппах А и В терапию проводили без применения статинов для исключения влияния последних на иммунологические маркеры повреждения и воспаления эндотелия.

Длительность наблюдения для всех пациентов в проспективной группе составила 180 суток с проведением контрольных визитов в клинику на 30, 60 и 90 сутки лечения, для оценки эффективности проводимой терапии и, при необходимости, коррекции дозы применяемых препаратов.

Для всех пациентов проспективной группы проводился опрос, анкетирование, комплексное обследование и проспективный анализ амбулаторных карт. Обследование состояло из физикального осмотра (измерение АД, ЧСС и Ps), выявления ФР, общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимических исследований крови (липидный спектр, АЛТ, АСТ, креатинин, КФК, эндотеллин-1, антиген фактор фон Виллебранда), ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, Эхо-КГ и ультразвукового сканирования плечевых артерий с выполнением нитроглицериновой пробы и теста постокклюзионной реактивной гиперемии. Оценивалось КЖ по опросникам SF-36, HAD и 100-миллиметровой шкале.

Все исследования и анкетирования с использованием опросников выполнялись дважды, при включении в исследование и по его окончании.

Клинико-экономическое исследование проводилось как самостоятельное, проспективное наблюдение. Клинико-экономический анализ был проведен с позиции экономических интересов органов здравоохранения субъекта Российской Федерации, а также экономических интересов отдельного пациента или его семьи. В анализе «затраты/эффективность» в качестве критериев эффективности использовался прямой клинический эффект (частота возникновения ангинозных приступов, степень снижения средней и максимальной ЧСС, а также количество эпизодов синусовой тахикардии), динамика показателей липидного спектра крови и фракции выброса ЛЖ по данным ЭхоКГ. В анализе «затраты/полезность (утилитарность)» в качестве критерия полезности был принят процент улучшения качества жизни пациентов по 100-мм визуально-аналоговой шкале к 6 месяцу терапии.

Все вычисления производились на персональном компьютере с применением пакета программ статистической обработки результатов медицинских и биологических исследований STATISTICA 8,0 в Windows 7 и электронных таблиц Excel. Применялись стандартные параметры описательной статистики. Проверка нормальности распределения признака проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные величины представлены в виде среднего арифметического значения \pm стандартное отклонение, сравнение величин проведено с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. При непараметрическом распределении значений переменной применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Сравнивая результаты до и после лечения, использовали тест Уилкоксона. Дискретные величины представлены в виде частот (процент наблюдений к общему числу обследованных, сравнивая дискретные величины в независимых группах пользовались критерием Пирсона χ^2 .

Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$. Критерии VEN распределяли на основании имеющейся доказательной эффективности применения лекарственных препаратов для терапии ИБС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно обе лечебные группы (группы I и II), сформированные после рандомизации, были сопоставимы по всем основным характеристикам (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов в обследуемых группах

	группа I	группа II	p
количество пациентов	50	50	$p > 0,05$
мужчины/женщины	16/34	13/37	$p > 0,05$
средний возраст (лет)	$61,4 \pm 8,32$	$62,5 \pm 7,40$	$p > 0,05$
исходная средняя ЧСС (уд/мин)	$72,9 \pm 7,1$	$74,6 \pm 9,7$	$p > 0,05$
исходная максимальная ЧСС (уд/мин)	$125,6 \pm 20,5$	$130,4 \pm 19,0$	$p > 0,05$
систолическое АД (мм.рт.ст.)	$141,12 \pm 14,20$	$88,29 \pm 10,40$	$p > 0,05$
диастолическое АД (мм.рт.ст.)	$144,72 \pm 19,81$	$90,27 \pm 14,29$	$p > 0,05$

По функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения в обеих группах значительно преобладали пациенты со II ФК стенокардии: 33 пациента в группе I и 35 пациентов в группе II. В наименьшей степени присутствовали представители III функционального класса ИБС: стенокардии напряжения.

В исследуемых группах прослеживается четкая взаимосвязь между началом терапии бисопрололом или ивабрадином и частотой возникновения приступов стенокардии напряжения. В группе I на фоне терапии бисопрололом исходное количество приступов стенокардии статистически значимо снизилось с $4,90 \pm 2,71$ приступов/нед. до $3,56 \pm 2,42$ приступов/нед.

($p < 0,05$). В группе II при терапии ивабрадином – с $4,44 \pm 2,43$ приступов/нед. до $3,20 \pm 2,30$ приступов/нед. ($p < 0,05$). Сравнивая исходные и конечные значения частоты возникновения приступов стенокардии между группами I и II статистически значимых различий в зависимости от варианта терапии выявлено не было, что говорит о сопоставимых антиангинальных эффектах у бисопролола и ивабрадина. О сопоставимых антиангинальных эффектах ивабрадина с β -адреноблокаторов говорится в национальных клинических рекомендациях и исследованиях (Лиходеева Ю.В.). Кроме того высокая антиангинальная эффективность терапии ивабрадином была доказана в исследованиях Borer J.S., Ruzullo W. и Lopez-Bescos L.

При сравнении показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру на фоне проведения терапии бисопрололом (группа I) зафиксировано снижение среднесуточной ЧСС с $72,9 \pm 7,1$ уд/мин. до $63,3 \pm 5,7$ уд/мин. ($p < 0,05$); максимальной ЧСС с $125,6 \pm 20,5$ уд/мин. до $107,9 \pm 14,1$ уд/мин. ($p < 0,05$); количества эпизодов синусовой тахикардии с $17,8 \pm 1,8$ до $4,2 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). При проведении терапии ивабрадином показатели, характеризующие ЧСС, снижались следующим образом: средняя ЧСС с $74,6 \pm 9,7$ уд/мин. до $63,1 \pm 8,1$ ($p < 0,05$); максимальная ЧСС с $130,4 \pm 19,0$ уд/мин. до $109,4 \pm 18,1$ уд/мин. ($p < 0,05$); количество эпизодов синусовой тахикардии с $27,3 \pm 1,16$ до $5,8 \pm 0,11$ ($p < 0,05$), выраженное урежающее влияния ивабрадина на ЧСС также было продемонстрировано в исследовании Köster R. et al.

Таким образом, при отсутствии статистически достоверных различий между исходными показателями, характеризующими ЧСС в группах I и II на старте исследования, по окончании исследования в обеих группах зафиксировано статистически значимое снижение всех показателей. При завершении исследования статистически значимых различий между конечными показателями ЧСС также выявлено не было, что говорит о сопоставимой эффективности бисопролола и ивабрадина.

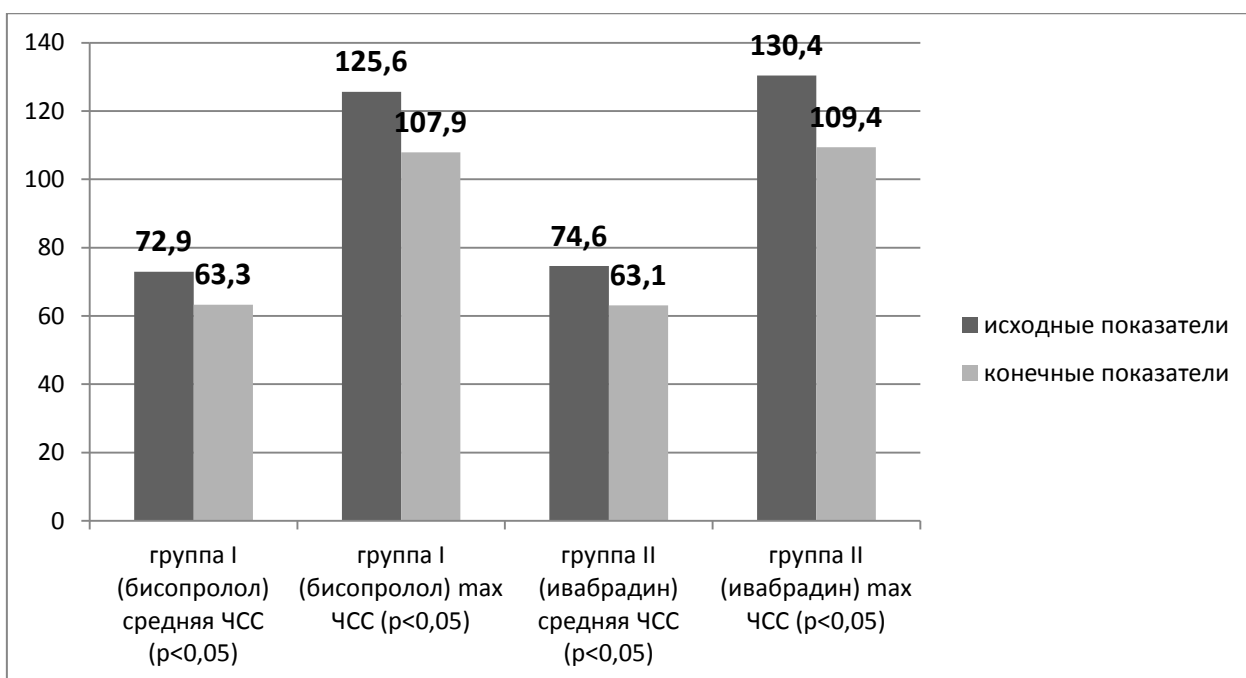


Рисунок 1. Динамика средней и максимальной ЧСС в группах I (бисопролол) и II (ивабрадин), уд/мин.

В исследованиях при сравнении ивабрадина с другим β-адреноблокатором – метопролола сукцинатом, также было выявлено значительное влияние обоих препаратов на ЧСС, однако снижение ЧСС на фоне приема ивабрадина носило более выраженный характер, чем при терапии метопрололом (Мусихина Н.А.). Также Ekman I. et al. и Карпов Ю.А. отмечают, что снижение ЧСС коррелирует с улучшением КЖ.

При статистически значимом снижении параметров ЧСС ни бисопролол ни ивабрадин не приводили к нарушению сократительной функции миокарда. О безопасности ивабрадина в своих исследованиях говорит Köster R., а об отсутствии отрицательного влияния ивабрадина на сократительную функцию миокарда также сообщают Camm A.J. и Cleland J. et al. При сравнении показателей ЭхоКГ в обеих группах отмечено статистически значимое снижение массы МЖП (при лечении бисопрололом с $11,9 \pm 1,5$ мм до $11,6 \pm 1,44$ мм ($p < 0,05$) и с $11,6 \pm 1,67$ мм. до $11,3 \pm 1,38$ мм. ($p < 0,05$) при лечении ивабрадином) и ЗСЛЖ с $11,6 \pm 1,28$ мм. до $11,2 \pm 1,0$ ($p < 0,05$) мм. при лечении бисопрололом и с $11,4 \pm 1,26$ мм. ($p < 0,05$) до $11,1 \pm 1,24$ мм. ($p < 0,05$) в группе лечения ивабрадином. Хотя стоит заметить, что

данный эффект может быть объяснен наличием сопутствующей терапии в виде периндоприла у большинства пациентов (n=82).

В работе фракция выброса ЛЖ также была исследована у пациентов с ИБС и сопутствующей ХСН 1-2А стадии I-II ФК у 68 пациентов в группах I и II на фоне приема бисопролола и ивабрадина. При сравнительном исследовании исходных и конечных показателей фракции выброса ЛЖ у пациентов с ХСН 1-2А стадии I-II ФК на фоне терапии ивабрадином также выявлено статистически значимое повышение исходного значения ФВ ЛЖ с $62,81\% \pm 4,97$ до $63,91 \pm 4,85\%$ (n=34), прирост показателя составил $+1,79\%$ ($p < 0,05$), что указывает на возможности применения ивабрадина у пациентов с ХСН I-IIА стадии I-II ФК в сочетании с ИБС.

Стоит отметить, что в группе II в целом на фоне лечения ивабрадином, также отмечен статистически значимый прирост ФВ (Simpson) ЛЖ с $62,2\% \pm 5,0$ до $63,4\% \pm 4,49$ ($p < 0,05$). Статистически значимый прирост ФВ на 3% при терапии ивабрадином также отмечают Tardif J.C. et al. в своих исследованиях. Улучшение систолической функции ЛЖ на фоне длительного применения ивабрадина отмечают Swedberg К. и Кондратьев А.И., что указывает на возможность применения этого препарата у пациентов с наличием ХСН. В исследовании SHIFT отмечено снижение риска госпитализаций по поводу ХСН при добавлении ивабрадина к базовой терапии ХСН.

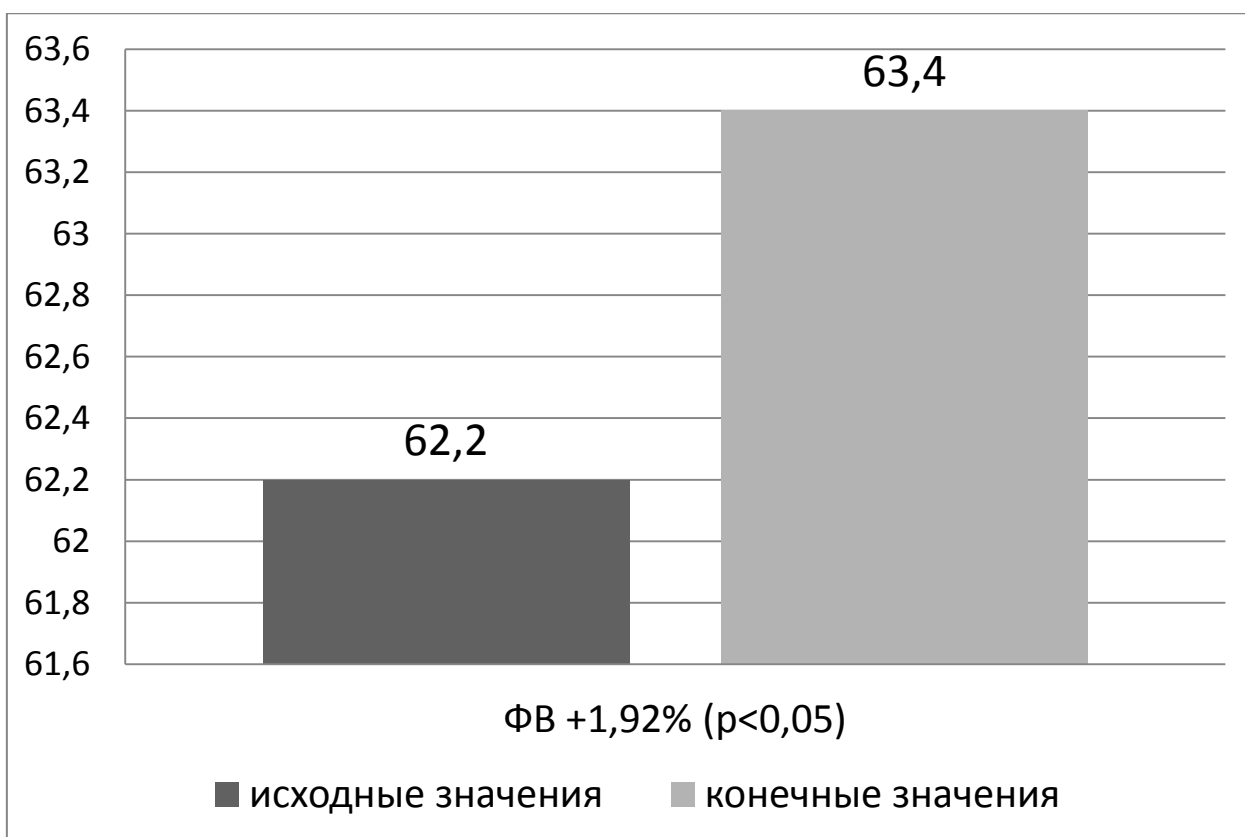


Рисунок 2. Фракция выброса ЛЖ (Simpson) по данным ЭхоКГ, у обследованных пациентов на фоне терапии ивабрадином, % (n=50).

По результатам ультразвукового сканирования плечевых артерий выявлено, что при назначении ивабрадина статистически значимо увеличивался исходный диаметр плечевой артерии с $3,55 \pm 0,37$ мм до $3,62 \pm 0,37$ мм ($p < 0,05$), что также подтверждалось в других исследованиях. На фоне терапии бисопрололом статистически значимых изменений исходного диаметра плечевой артерии выявлено не было.

Для того чтобы оценить выраженность процессов воспаления и повреждения, происходящих в эндотелии, определяли СРБ, ЭТ-1 и антиген фактор фон Виллебранда.

На фоне проведения терапии бисопрололом с добавлением аторвастатина в среднесуточной дозировке 20 мг (подгруппа Б, n=25) было выявлено статистически значимое снижение уровня СРБ с $0,44 \pm 0,86$ мг/дл до $0,04 \pm 0,2$ мг/дл ($p < 0,05$). В подгруппе А (n=25) при терапии бисопрололом без добавления аторвастатина также отмечалось снижение исходного уровня

СРБ, хотя и статистически не значимое, с $0,2 \pm 0,14$ мг/дл до $0,12 \pm 0,08$ мг/дл, возможно, что при более длительном наблюдении в подгруппе А снижение исходного уровня СРБ носило бы так же статистически значимый характер. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что на фоне проведения терапии бисопрололом совместно с дополнительным назначением аторвастатина происходит торможение процессов воспаления и повреждения в сосудистой эндотелии.

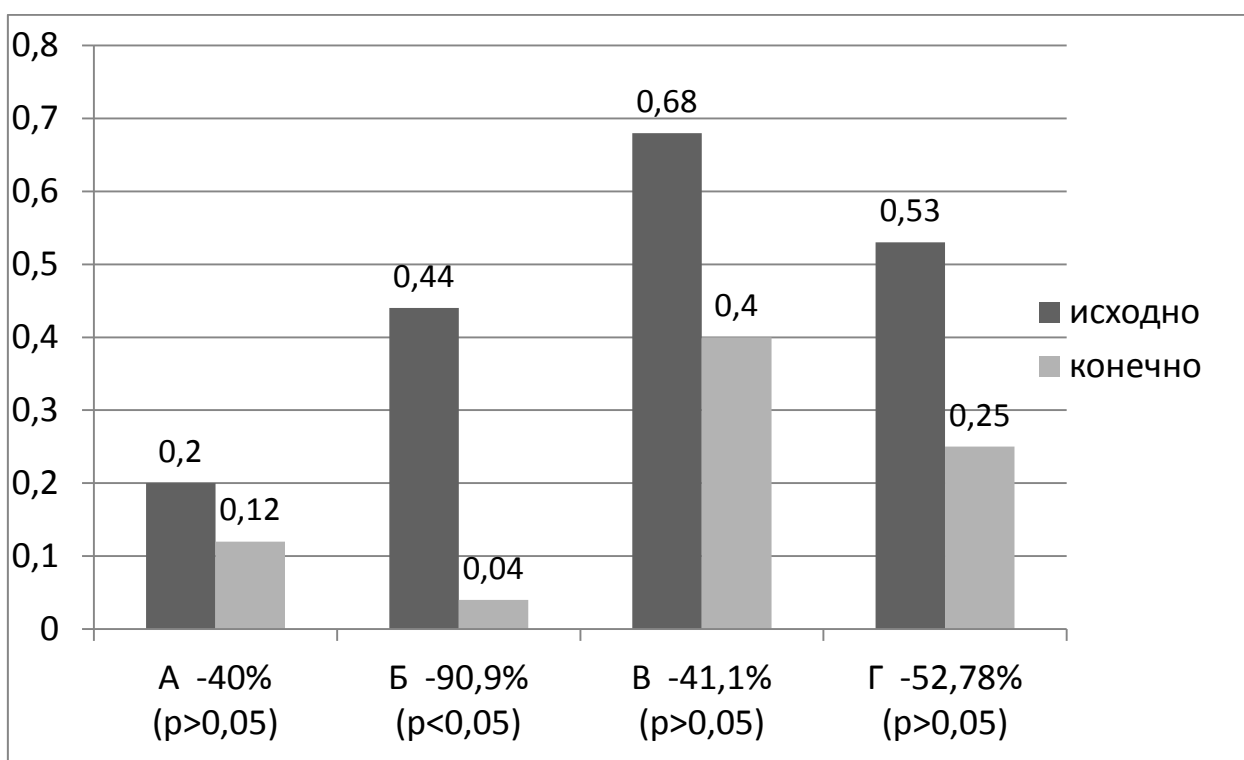


Рисунок 3. Динамика уровня СРБ на фоне терапии бисопрололом и ивабрадином с добавлением аторвастатина (подгруппа Б и Г) и без (подгруппа А и В), мг/дл.

При терапии ивабрадином в подгруппах В (терапия ивабрадином без аторвастатина, n=22) и Г (с добавлением к терапии ивабрадином аторвастатина, n=28) в обеих группах отмечено снижение исходного уровня СРБ, хотя и статистически не значимое. Стоит отметить, что в подгруппе Г при включении в состав терапии аторвастатина снижение уровня СРБ носило более выраженный характер, чем в подгруппе В (с $0,53 \pm 0,96$ мг/дл до $0,25 \pm 0,51$ мг/дл).

Учитывая, что при включении аторвастатина в состав терапии стабильной стенокардии в обеих подгруппах (Б и Г) отмечено снижение исходного уровня СРБ можно предположить наличие у аторвастатина противовоспалительных эффектов, улучшающих функцию эндотелия и усиливающихся на фоне сочетанного приема аторвастатина и бисопролола. Flu W.J. et al. и Briguori C. et al. отмечают в отдаленных результатах на фоне терапии β -адреноблокаторами снижение уровня СРБ в плазме, также коллективы авторов указывает на снижение уровня СРБ при терапии пациентов статинами в течение одной недели. В других исследованиях по изучению влияния аторвастатина на уровень СРБ у пациентов с ИБС и СД (Батрак Г.А. и Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Лисенкова Л.А., 2007) также отмечает статистически достоверное снижение исходного уровня СРБ.

Сравнивая динамику изменения показателей исходного уровня ЭТ-1 в подгруппах с проведением терапии бисопрололом, выявлено статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 плазмы, как при добавлении к терапии аторвастатина, так и без такового. В подгруппе А снижение ЭТ-1 составило с $0,76 \pm 0,57$ фмоль/мл до $0,55 \pm 0,25$ фмоль/мл ($p < 0,05$), в подгруппе Б – с $0,66 \pm 0,25$ фмоль/мл до $0,53 \pm 0,19$ фмоль/мл ($p < 0,05$). Полученные результаты также могут свидетельствовать о наличии у бисопролола положительного влияния на дисфункцию сосудистого эндотелия.

В подгруппе В на фоне терапии ивабрадином также выявлено статистически значимое снижение уровня ЭТ-1 с $1,55 \pm 1,15$ фмоль/мл до $1,22 \pm 0,85$ фмоль/мл ($p < 0,05$). Однако при добавлении к терапии ивабрадином аторвастатина отмечен статистически значимый прирост уровня ЭТ-1 с $0,80 \pm 0,54$ фмоль/мл до $1,37 \pm 0,97$ фмоль/мл ($p < 0,05$).

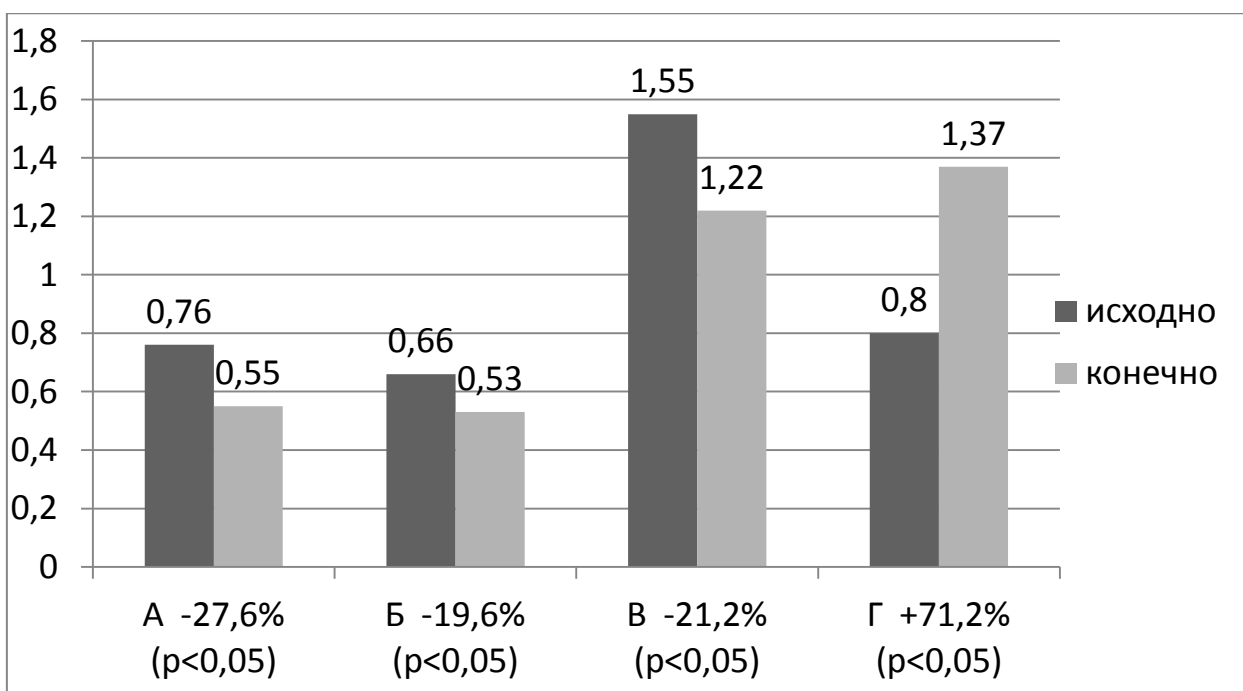


Рисунок 4. Динамика уровня ЭТ-1 на фоне терапии бисопрололом и ивабрадином с добавлением аторвастатина (подгруппа Б и Г) и без (подгруппа А и В), фмоль/мл.

При оценке антиген фактора фон Виллебранда в подгруппах А и Б на фоне терапии бисопрололом независимо от наличия в составе терапии аторвастатина статистически значимых изменений исходного уровня антиген фактора фон Виллебранда выявить не удалось. Вместе с тем в подгруппе В при проведении терапии ивабрадином выявлен статистически значимый прирост антиген фактора фон Виллебранда с $1,86 \pm 0,88$ ед/мл до $2,55 \pm 0,77$ ед/мл ($p < 0,05$). В подгруппе Г при добавлении к ивабрадину аторвастатина статистически значимых изменений фактора уже выявлено не было.

Назначение аторвастатина положительно влияло на параметры липидного спектра крови у пациентов, получающих бисопролол (подгруппа Б) и ивабрадин (подгруппа Г). Так, в подгруппе Б исходный уровень общего холестерина снизился с $6,3 \pm 1,2$ ммоль/л до $5,3 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), холестерин ЛПНП с $4,2 \pm 1,1$ ммоль/л до $3,3 \pm 1,1$ ммоль/л ($p < 0,05$) и КА с $5,0 \pm 1,6$ ммоль/л до $4,1 \pm 1,8$ ммоль/л, при $p = 0,01$. В подгруппе Г произошло статистически значимое снижение уровня общего холестерина с $6,1 \pm 1,0$

ммоль/л до $5,0 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$), холестерина ЛПНП с $3,9 \pm 0,9$ ммоль/л до $3,1 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$), холестерина ЛПОНП с $0,8 \pm 0,3$ ммоль/л до $0,5 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$), триглицеридов с $1,59 \pm 0,5$ ммоль/л до $1,23 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) и КА с $3,7 \pm 0,9$ ммоль/л до $3,0 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,05$). Эффективность аторвастатина по снижению общего холестерина и образующих его фракций широко продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях.

При ведении пациентов без аторвастатина на фоне приема бисопролола в подгруппе А отмечено статистически значимое ухудшение следующих показателей: общего холестерина с $5,6 \pm 0,98$ до $5,7 \pm 1,08$ ммоль/л ($p < 0,05$), холестерина ЛПНП с $3,7 \pm 0,95$ до $3,9 \pm 1,06$ ммоль/л ($p < 0,05$). При этом отмечено статистически значимое снижение холестерина ЛПВП с $1,15 \pm 0,3$ до $1,04 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$) и повышение КА с $4,1 \pm 1,4$ до $4,7 \pm 1,4$ ($p < 0,05$).

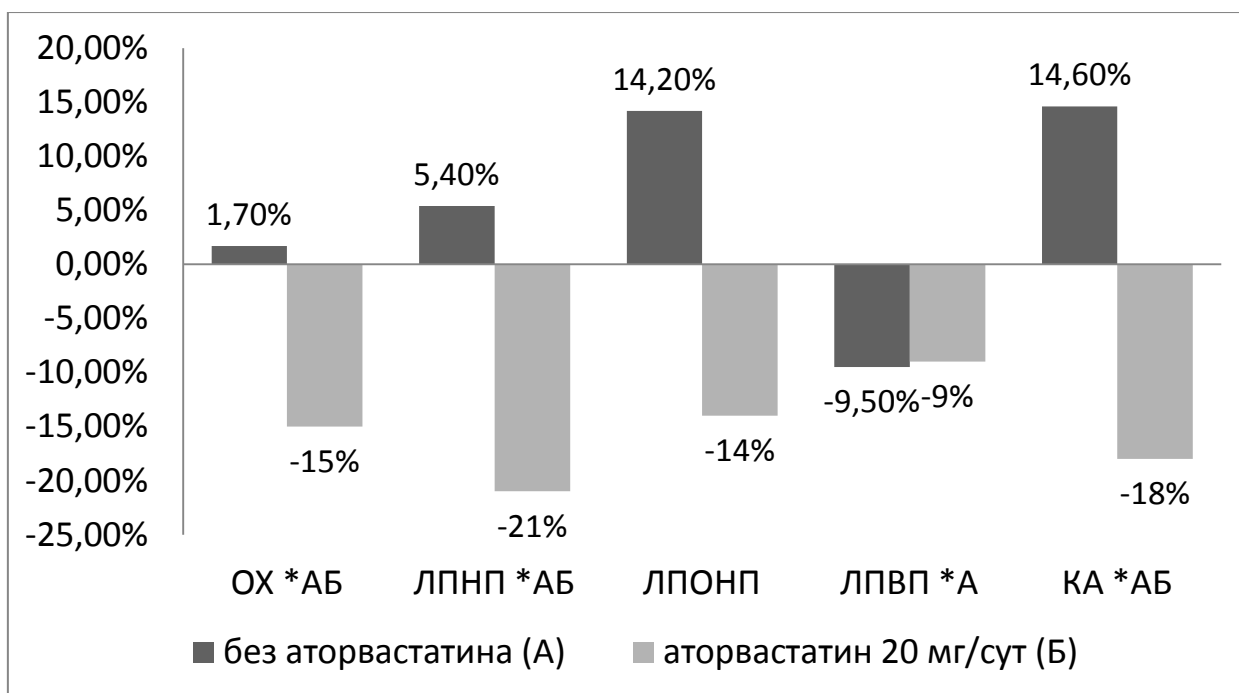


Рисунок 5. Показатели липидного спектра крови на фоне терапии бисопрололом с добавлением аторвастатина и без (подгруппы А и Б), ммоль/л; * $p < 0,05$

В подгруппе терапии ивабрадином без добавления аторвастатина разница между всеми исходными и конечными показателями липидного спектра была статистически не достоверна.

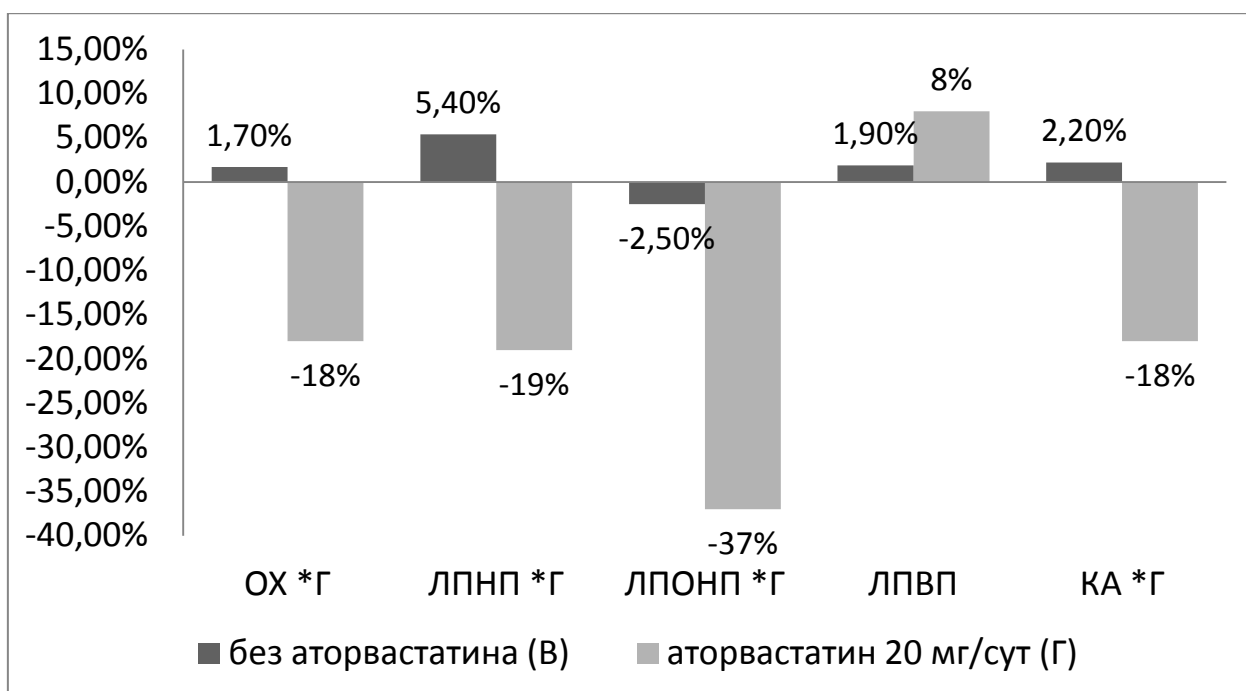


Рисунок 6. Показатели липидного спектра крови на фоне терапии ивабрадином с добавлением аторвастатина и без (подгруппы В и Г), ммоль/л; * $p < 0,05$

Поскольку у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения часто развиваются различные по степени выраженности тревожно-депрессивные расстройства в рамках работы было проведено исследование КЖ с использованием опросников SF-39, HAD и 100-мм шкалы. В динамике на фоне терапии как бисопрололом так ивабрадином во всех подгруппах выявлено статистически значимое улучшение показателей характеризующих КЖ – переносимости физических нагрузок и частоты возникновения приступов стенокардии. При этом в других исследованиях КЖ на фоне терапии ивабрадином четко коррелировало с уровнем ЧСС (Карпов Ю.А., Екман I. и Лиходеева Ю.В.). На фоне применения ивабрадина выявлено снижение уровня тревоги и депрессии, тогда как при применении

бисопролола статистически значимого влияния на уровень тревоги и депрессии выявить не удалось.

При проведении клинико-экономического анализа в проспективной группе исследования учитывали прямые медицинские затраты (затраты на лекарственные препараты, на диагностические и лабораторные исследования) и прямые немедицинские затраты (стоимость койко-дня, работу медицинского персонала, питание пациента). При анализе прямых затрат использовались данные тарифов фонда обязательного медицинского страхования. Для расчета стоимости госпитализации, среднесуточная стоимость всех применяемых лекарственных препаратов была умножена на среднее количество койко-дней ($11,96 \pm 0,49$ койко-дней), проведенных пациентами в отделении дневного стационара поликлиники и суммирована со стоимостью методов лабораторной (ОАК, ОАМ, липидный спектр крови) и функциональной диагностики (ЭхоКГ, электрокардиографические методы обследования и т.д.). Общая стоимость обследования и лечения для одного пациента в группе I составила 12451,72 руб. В группе II составила - 12619,75 руб. Для объективности полученных результатов, обследование в стационаре проводилось на фоне отмены β -адреноблокаторов и блокаторов I_f -каналов клеток синусового узла. Выше перечисленные лекарственные препараты были добавлены к терапии на амбулаторном этапе наблюдения. Стоимость лечения одного пациента на амбулаторном этапе наблюдения, с учетом стоимости лекарственных препаратов и дополнительно выполненных методов обследования (ЭхоКГ, контроль уровня глюкозы крови и т.д.) для группы I составило 7204,43 (подгруппа А - 4826,26; подгруппа Б - 9558,18) и 11488,70 для группы II (подгруппа В - 10061,06; подгруппа Г - 12586,14). Разница в стоимости амбулаторного лечения между группами I и II в первую очередь связана с существенным различием розничной стоимости бисопролола и ивабрадина (248,35 руб. против 1075,09 руб. за упаковку препарата по городу Ярославлю).

Были рассчитаны коэффициенты “затраты-эффективность” (CEA) и “затраты-полезность” (CUR). При расчете коэффициентов учитывали воздействие бисопролола и ивабрадина на среднюю ($CEA_{\text{бисопролол}}=82,90$; $CEA_{\text{ивабрадин}}=135,80$) и максимальную ЧСС ($CEA_{\text{бисопролол}}=83,77$; $CEA_{\text{ивабрадин}}=136,28$), на частоту возникновения приступов синусовой тахикардии ($CEA_{\text{бисопролол}}=300,18$; $CEA_{\text{ивабрадин}}=539,37$), на значение ЧСС в покое ($CEA_{\text{бисопролол}}=100,05$; $CEA_{\text{ивабрадин}}=143,60$) и ангинозных приступов ($CEA_{\text{бисопролол}}=89,26$; $CEA_{\text{ивабрадин}}=130,43$), а также толерантность к физическим нагрузкам по данным 100-мм шкалы ($CUR_{\text{бисопролол}}=298,93$; $CUR_{\text{ивабрадин}}=501,68$). Терапия бисопрололом с фармакоэко-экономической точки зрения является более предпочтительной.

ВЫВОДЫ

1. Бисопролол и ивабрадин при лечении ИБС в равной степени уменьшают частоту ангинозных приступов и сопоставимо снижают ЧСС. Снижение средней и максимальной ЧСС при терапии бисопрололом составило 13,1%, и 14,0%; при терапии ивабрадином - 15,4% и 15,7%. Ивабрадин является альтернативой β -адреноблокаторам для достижения целевых значений ЧСС у пациентов с ИБС при наличии противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов.

2. По результатам ЭхоКГ бисопролол и ивабрадин приводят к регрессу толщины межжелудочковой перегородки (бисопролол - 2,5%; ивабрадин - 2,5%) и задней стенки ЛЖ (бисопролол - 3,4%; ивабрадин - 2,6%). На фоне терапии ивабрадином происходит статистически значимое увеличение фракции выброса ЛЖ на 1,92%. У пациентов с ХСН 1-2А стадии I-II ФК на фоне терапии ивабрадином также происходит статистически значимое повышение исходного значения ФВ ЛЖ с $62,81 \pm 4,97\%$ до $63,91 \pm 4,85\%$ (+1,79%).

3. При терапии бисопрололом без аторвастатина происходит ухудшение показателей липидного спектра крови: увеличение ОХ на 1,7%, ЛПНП на 5,4%, ЛПОНП на 14,2%, снижение ЛПВП на 9,5%. При проведении терапии ивабрадином без аторвастатина статистически значимых изменений исходных показателей липидного спектра крови не происходит.

4. Терапия бисопрололом и аторвастатином приводит к статистически значимому снижению уровня СРБ на 90,9%. При терапии бисопрололом на 19,6% снижается исходный уровень ЭТ-1 плазмы; при добавлении аторвастатина ЭТ-1 снижается на 27,6%, что указывает на наличие у бисопролола влияния на дисфункцию эндотелия. На фоне терапии ивабрадином без аторвастатина уровень ЭТ-1 также снижался на 21,1%.

5. При лечении бисопрололом и ивабрадином статистически значимо повышается качество жизни пациентов с ИБС: стенокардией напряжения. Применение ивабрадина более выражено снижает уровень тревоги (-13,9%) и депрессии (-9,7%). Уровень тревоги при приеме бисопролола снижается на 9,18%; депрессии – 8,6%. При применении ивабрадина чаще развивается брадикардия, фотопсии выявлены у $6,0 \pm 0,23\%$ пациентов. Нарушение бронхиальной проводимости при терапии бисопрололом выявлено у $4,0 \pm 0,19\%$ пациентов.

6. При ABC-анализе на этапе амбулаторного ведения пациентов с ИБС: стенокардией напряжения основная масса денежных средств тратится на ацетилсалициловую кислоту (13,50%) и препараты, содержащие нитраты (15,11%), на β -адреноблокаторы расходуется 8,51% денежных средств. При фармако-экономическом анализе соотношения “затраты/эффективность” (СЕА) и затраты/полезность (СUR) применение бисопролола экономически является более целесообразным по влиянию на параметры ЧСС, частоту возникновения ангинозных приступов и качество жизни. Выигрыш на фоне терапии бисопрололом по отношению к ивабрадину при расчете критериев

“затраты-эффективность” и “затраты-полезность” в среднем составляет 2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ивабрадин является препаратом выбора для проведения антиангинальной терапии у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией при высоком уровне общего холестерина и его фракций, высоким значением ЧСС и с ХСН 1-2А стадии I-II ФК.
2. При наличии у пациентов с ИБС эндотелиальной дисфункции, по данным исследования сыворотки крови на СРБ и эндотелин-1, рекомендовано назначение бисопролола с аторвастатином.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Влияние бисопролола и ивабрадина на ЧСС, уровень воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения / Д.С. Вундервальд, А.Л. Хохлов, О.В. Трофимова, Н.Н. Вундервальд // Биомедицина. – 2011. - № 4. – С. 68 - 69.
2. Клинико-экономический анализ применения препаратов, урежающих частоту сердечных сокращений, у пациентов с ишемической болезнью сердца / Д.С. Вундервальд, А.Л. Хохлов, Л.А. Лисенкова, Н.Н. Вундервальд // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2012. - № 9-10. – С 43-45.
3. Сравнительная характеристика влияния бисопролола и ивабрадина на частоту сердечных сокращений, показатели липидного спектра крови и периферический кровоток у пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения / Д.С. Вундервальд, А.Л. Хохлов, Л.А. Лисенкова, О.В. Трофимова // Ремедиум. – 2011. - № 4. – С. 88-90.

4. Динамика функции почек и реальная клиническая практика лечения больных постинфарктным кардиосклерозом / О.И. Курочкина, Е.В. Ерушева, Н.А. Курочкина, Д.С. Вундервальд // Клиническая нефрология. – 2012. - № 5/6. – С. 39-41.

5. Оценка влияния на частоту сердечных сокращений и липидный спектр у пациентов с ишемической болезнью сердца Конкора и Короксана / Д.С. Вундервальд, А.Л. Хохлов, Л.А. Лисенкова // Клиническая фармакология и терапия - 2010. -№6. – С. 114-115.

Другие работы, опубликованные по теме диссертации:

6. Фармакогенетические аспекты лечения артериальной гипертонии / А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева, Т.А. Балашова, Д.С. Вундервальд // Новости здравоохранения. – 2009, - № 1. – С. 25-27.

7. Фармакогенетические аспекты лечения артериальной гипертензии / А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева, Т.А. Балашова, Д.С. Вундервальд // Сборник тезисов посвященный 65-летию ЯГМА.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

АСК – ацетилсалициловая кислота

АП II – ангиотензин II

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВС – внезапная смерть

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КА – коэффициент атерогенности

КЖ – качество жизни
КФК - креатинфосфокиназа
ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОС – холестерин
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ФВ – фракция выброса
ФР – факторы риска
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭТ-1 – эндотелин-1