

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи

Димитрова Дарья Анатольевна
АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Фитилев Сергей Борисович

Научный консультант:

к.б.н. Возжаев Александр Владимирович

МОСКВА– 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1 Особенности популяции пациентов, перенесших инфаркт миокарда.....	10
1.2 Тактика ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда.....	14
1.3 Вторичная профилактика ИБС: эпидемиологические и фармакоэпидемиологические аспекты.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Дизайн исследования.....	45
2.2 Описание базы исследования.....	49
2.3 Статистическая обработка данных.....	50
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ.....	52
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВТОРИЧНОЙ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА.....	66
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВТОРИЧНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА.....	76
5.1 Изучение динамики изменений в гиполипидемической терапии.....	78
5.2 Изучение динамики изменений в терапии ингибиторами АПФ.....	83
5.3 Изучение динамики изменений в терапии бета-адреноблокаторами.....	88
5.4 Изучение динамики изменений в назначениях антитромбоцитарных средств и непрямых антикоагулянтов	93

ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ НАЗНАЧЕНИЙ ДРУГИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	99
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	108
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	156
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной инвалидизации и смертности по всему миру – ежегодно умирает около 17 млн. человек [140]. По прогнозам экспертов данный показатель будет только расти: к 2030 году число смертей от болезней системы кровообращения (БСК) увеличится до 24,2 млн. человек [34]. Ввиду этого насущным остается вопрос эффективности профилактических мер ССЗ по всему миру, в том числе и в Российской Федерации (РФ).

Тем не менее, за последние 30 лет смертность в европейских странах сократилась практически на 50% ввиду эффективных мер профилактики ССЗ [131]. Анализ снижения смертности от болезней сердечно-сосудистой системы показал, что вклад мероприятий по коррекции имеющихся у пациентов факторов риска (ФР) составляет от 44% до 60%, тогда как на лекарственную терапию приходится от 23% до 47% [36]. Согласно Глобальному плану действий Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) к 2025 году поставлена цель по достижению обеспечения как минимум 50% больных ССЗ рекомендуемой для профилактики заболевания лекарственной терапией [140]. Не менее важным остается вопрос оздоровления образа жизни пациента.

В качестве медикаментозных средств вторичной профилактики ССЗ согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям [24, 76, 83, 121] должны использоваться такие группы препаратов как: антитромбоцитарные средства, бета-адреноблокаторы (БАБ), гиполипидемические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Назначение лекарственных средств (ЛС) в связи с клиническими рекомендациями способствует их рациональному использованию.

Несмотря на наличие и регулярное обновление рекомендаций по вторичной профилактике ССЗ, в основе которых лежат принципы доказательной медицины,

как в Европе, так и в России, отмечается неадекватный или недостаточный уровень профилактических мер по результатам наблюдательных, регистровых исследований [44, 80, 108, 115, 145, 169] среди пациентов с ССЗ и наблюдается несоответствие реальной врачебной практики разработанным стандартам лечения и профилактики.

В целях улучшения мер вторичной профилактики у пациентов с ССЗ по всему миру проводят исследования, направленные на оценку степени соответствия реальной практики назначений действующим рекомендациям, уровня качества оказания медицинской помощи и рационального использования лекарственных средств. Данные таких исследований позволяют установить не только текущий статус проблемы, но и определить пути улучшения ситуации для дальнейшей работы с организаторами здравоохранения, пациентами, врачами, фармацевтическими работниками [44], что особенно актуально в рамках реализации Стратегии лекарственного обеспечения населения до 2025 года в Российской Федерации и необходимости обеспечения рационального применения лекарственных средств на всех этапах оказания медицинской помощи.

Степень разработанности проблемы темы исследования

К настоящему времени проведено четвертое исследование по мониторингу вторичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) в европейских странах (EUROASPIRE IV) – его результаты показали увеличение распространённости ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа, что свидетельствует о необходимости интенсификации мер по изменению образа жизни пациента [131].

Ввиду отсутствия единых баз данных и регистров пациентов в России проведение крупномасштабных исследований реальной клинической практики затруднительно [70], однако в отдельно взятых учреждениях здравоохранения это является возможным. Так, исследования вторичной профилактики ССЗ и потребления лекарственных средств у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), были проведены в медицинских учреждениях первичного и вторичного звеньев здравоохранения России [11, 27, 55, 61, 65].

Немаловажным аспектом вторичной профилактики ССЗ является рациональная фармакотерапия, оценить которую возможно с помощью фармакоэпидемиологического подхода. Несмотря на то, что большое количество крупных фармакоэпидемиологических многоцентровых исследований в России были проведены в 2000-2002 гг. [43], потребность в них сохраняется и в настоящее время.

В связи с регулярным обновлением зарубежных и отечественных рекомендаций по вторичной профилактике ССЗ целесообразно проводить подобные исследования с интервалом в четыре-шесть лет с целью оценить не только эффективность проводимых мероприятий, но и их соответствие актуальным рекомендациям.

Цель исследования

Оценить изменения степени соответствия клинической практики рекомендациям по ведению больных с ИБС путем анализа динамики за пятилетний период вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших ИМ.

Задачи исследования

1. Оценить динамику вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИМ в анамнезе на соответствие рекомендациям по ведению больных с ИБС.
2. Проанализировать динамику изменений гиполипидемической терапии относительно национальных и международных рекомендаций по ведению больных с ИБС.
3. Изучить особенности фармакотерапии ингибиторами АПФ в связи с клиническими рекомендациями по сердечно-сосудистой профилактике пациентов с ИБС.
4. Провести анализ изменений в терапии бета-адреноблокаторами на соответствие рекомендациям по ведению больных с ИБС.

5. Изучить структуру назначения антитромбоцитарных средств и не прямых антикоагулянтов относительно национальных и международных рекомендаций по ведению больных с ИБС.
6. Оценить динамику применения других сердечно-сосудистых препаратов.

Научная новизна

Впервые в крупном окружном специализированном кардиологическом амбулаторном учреждении г. Москвы проведено исследование динамики вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний за пятилетний период у пациентов, перенесших ИМ, направленное на изучение рационального использования лекарственных препаратов. Проведена оценка назначаемой терапии в соответствии с национальными и международными рекомендациями и анализ изменений фармакотерапии, обусловленных выходом обновленных рекомендаций по профилактике ССЗ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные позволили проследить динамику вторичной профилактики ССЗ среди пациентов, перенесших ИМ, в крупном кардиологическом учреждении г. Москвы. Результаты исследования способствовали оценке уровня внедрения современных международных и национальных рекомендаций по профилактике ССЗ в реальную клиническую практику. Результаты диссертационного исследования достоверно показывают совершенствование мер вторичной профилактики ССЗ у пациентов, перенесших ИМ, за пять лет, что способствует рациональному использованию лекарственных средств и подтверждает роль проведения регулярных фармакоэпидемиологических исследований. По результатам исследования выявлены факторы, снижающие эффективность мер вторичной профилактики ССЗ, что свидетельствует о необходимости проведения планомерной работы с работниками сферы здравоохранения по улучшению тактики ведения пациентов, перенесших ИМ, и повышению качества оказания медицинской помощи.

Рекомендации диссертационного исследования были внедрены в практическую деятельность ГБУЗ "Городская поликлиника № 2 Департамента

здравоохранения города Москвы" и работу кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РUDН.

Методология и методы исследования

Теоретической и методологической основой исследования послужили отечественные и международные фармакоэпидемиологические исследования по вторичной профилактике ССЗ, в том числе у пациентов, перенесших ИМ, публикации в периодических журналах, клинические рекомендации ВНОК по кардиоваскулярной профилактике 2011 г, рекомендации по рациональной фармакотерапии больных ССЗ 2009 г., рекомендации ESC по профилактике ССЗ в клинической практике 2007 г., рекомендации АНА по вторичной профилактике и терапии по снижению риска ССЗ и атеросклероза 2006 г., обновленные в 2011 г.

При выполнении работы использовали общенаучные методы исследований (сравнение, анализ), специальные медицинские (ретроспективный анализ первичных данных пациентов, ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ), а также методы статистического анализа.

Анализ изменений вторичной профилактики выполнен не только относительно имеющихся данных пятилетней давности, но и на соответствие актуальным рекомендациям по ведению исследуемой популяции пациентов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Показано достоверное повышение уровня внимания врачей через пять лет к таким модифицируемым факторам риска и их параметрам как: курение, неправильное питание, употребление алкоголя, уровень глюкозы в крови, уровни липидов крови, по проценту их фиксации в медицинской документации пациентов.
2. Обнаружено увеличение частоты достижения целевых уровней общего холестерина (ОХС) и артериального давления (АД).
3. За пятилетний период отмечено повышение частоты использования практически всех групп лекарственных средств с доказанной эффективностью, улучшающих отдаленный прогноз жизни пациента,

перенесшего ИМ: антитромбоцитарные средства, бета-адреноблокаторы, статины. Процент назначений ингибиторов АПФ за пять лет не изменился.

4. По результатам анализа режима дозирования лекарственных средств отмечено увеличение назначений препаратов в более высоких суточных дозах.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокий уровень достоверности данных обусловлен большим размером выборки, однородностью выборки амбулаторных карт пациентов, применением адекватных методов биостатистики, обоснованием и согласованностью проведенных ранее исследований с полученными результатами. Материалы исследования представлены на XXIV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, апрель 2017). Апробация работы проведена на заседании кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, 3 из которых – в российских рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, рекомендуемых ВАК или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования для публикаций результатов научных работ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности популяции пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частой причиной смерти больных по всему миру, от них ежегодно умирают чаще, чем от каких-либо других заболеваний. Более $\frac{3}{4}$ смертей случаются в странах с низким и средним уровнем дохода [99]. Согласно отчету ВОЗ по неинфекционным болезням на 2014 год 60% смертей в Российской Федерации вызваны ССЗ несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению смертности [133, 171]. Среди сердечно-сосудистых заболеваний наиболее часто у пациентов обнаруживается ИБС, которая может остро проявляться в виде инфаркта миокарда. На момент включения инфаркта миокарда в «Международную классификацию причин смерти» летальность от него составляла 40% [8]. Однако уже к концу XX века смертность удалось снизить приблизительно до 5% благодаря современным стратегиям инвазивного и неинвазивного лечения [8]. Для выбора тактики лечения пациента важным вопросом является верификация диагноза «инфаркт миокарда». Во многих случаях в начальном периоде развития заболевания (часы, сутки) сложно дифференцировать острый ИМ (ОИМ) и нестабильную стенокардию, именно поэтому для определения периода обострения ИБС введен термин «острый коронарный синдром» (ОКС) [8]. Ранее согласно критериям ВОЗ для постановки диагноза ИМ было достаточно, как минимум 2 признака из 3: соответствующий анамнез, изменения ЭКГ-картины пациента, повышенная активность сердечных ферментов-маркеров [28]. В настоящее время существует целый ряд критериев, позволяющих диагностировать ОИМ и ранее перенесенный ИМ [197].

Для понимания механизмов развития заболевания в 1948 году при взаимодействии специалистов в области кардиологии, биостатистики и эпидемиологии было инициировано Фремингемское исследование [168]. Одними из первых находок исследования являлось выявление связи между наличием ИБС

и ИМ и повышенным уровнем АД и уровня холестерина [168]. В связи с этим возникло определение факторов риска развития ССЗ, наличие которых позволяет оценить вероятность развития ИМ [33], а также определилась концепция осуществления профилактики ССЗ и их осложнений [168]. При изменении образа жизни пациента, его пищевого поведения, отказа от вредных привычек возможно снижение общего риска развития ССЗ в будущем. Такие ФР носят название модифицируемых. К ним относятся: курение, гиперлипидемия, ожирение, малоподвижный образ жизни, гипертензия, сахарный диабет [28]. На ряд факторов повлиять невозможно, их называют немодифицируемые: возраст, пол, наследственность по ИБС. Также есть ряд спорных ФР: стресс, личность типа А, гипертрофия левого желудочка, повышенное содержание апопротеина А, фибриногена, гомоцистеина, гиперинсулинемия, АПФ-генотип, употребление кокаина [28], повышенный уровень С-реактивного белка в плазме у мужчин [163]. При сочетании нескольких факторов риска у пациента значительно повышается риск развития ИМ, в то же время редки случаи, когда ФР встречаются изолированно [57, 62]. Можно выделить 9 факторов, которые оказывают влияние на риск возникновения ИМ, что показали крупные международные исследования (в частности INTERHEART) [47]. Они делятся на факторы риска (курение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, психосоциальные факторы) и факторы антириска (достаточное употребление в пищу овощей и фруктов, прием алкоголя в малых дозах, регулярные занятия спортом) [47]. В российской популяции высока распространенность ФР: курением страдают 59,8% мужчин и 9,1% женщин, имеют в анамнезе АГ – 39,9% мужчин и 41,1% женщин, гиперхолестеринемию – 56,9% мужчин и 55% женщин, ожирение – 11,8% мужчин и 26,5% женщин [47]. Важно отметить, что за последние 30 лет в России распространённость курения осталась высокой среди мужчин и возросла с изначально низкого уровня у женщин [133]. Однако ситуация с курением выглядит обнадеживающей в странах Западной Европы. Данные переписи в Норвегии обнаружили, что только один человек из семи младше 24 лет курит ежедневно. Возможно, на результат

частично оказал влияние принятый запрет на курение в общественных местах [98]. Распространенность АГ изменяется с возрастом. Так, согласно данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины РФ, распространенность АГ у женщин в возрасте 40—49 лет составляет 30%, в 50—59 лет — 60%, в 60—69 лет — почти 70%, у лиц старше 70 лет — 80% [57]. Согласно региональным данным в России уровень физической активности в последние годы снизился не только у взрослых — на 5-35%, но и у детей и подростков — на 9-23% [18]. Данные общеевропейского исследования EUROASPIRE III выявили, что уровень гиподинамии у 1209 больных с выявленной ИБС составляет 52,9%, у 15 291 обследованных лиц без ИБС — 45,9% ($p < 0,001$) [18, 146]. Общеизвестно, что путем воздействия на модифицируемые факторы риска можно повлиять на прогноз развития болезни.

Общепринята стратификация ИМ в зависимости от ЭКГ-проявлений, что и определяет дальнейшее ведение и терапию пациента. У многих пациентов с ИМ обнаруживают Q-зубцы на ЭКГ (Q-ИМ), у некоторых патологических зубцов не обнаруживается (неQ-ИМ). Также в зависимости от изменений положения сегмента ST на ЭКГ пациенты могут иметь ИМ с подъемом (элевацией) сегмента ST (ИМпST) или депрессией ST (ИМбпST).

Для выбора верной стратегии ведения конкретного пациента важно также учитывать патогенез развития ИМ. Часто диагноз ИБС у пациента с наличием клинических проявлений устанавливается только при выявлении значительного коронарного атеросклероза при коронарной ангиографии [163]. Итогом данного подхода является то, что диагноз, профилактика и лечение ИБС определяются наличием и тяжестью коронарного атеросклероза [163]. Однако введение в клиническую практику процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) не решило проблемы ишемии миокарда и в целом слабо влияло на прогноз заболевания, что свидетельствует о том, что несмотря на устранение атеросклеротической обструкции, нет воздействия на основное заболевание [163]. Эти данные, дополнительно подкрепленные результатами ряда исследований: GUSTO IIb, COURAGE, FAME, BARI, PROSPECT, позволяют говорить о

многофакторном характере ИБС, включающем в себя воспаление, эндотелиальную дисфункцию, микрососудистую дисфункцию, дисфункцию тромбоцитов, вазоспазм и коронарный стеноз [163]. Подход к ведению пациентов с ССЗ должен складываться из контроля и коррекции ФР, а также применения лекарственных средств, положительно влияющих на прогноз жизни пациентов. Именно этим объясняется снижение сердечно-сосудистой смертности в Европе порядка 50% в последние три десятилетия [131]. Фактически профилактические меры направлены на женщин раннего пенсионного возраста с наличием АГ, с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском по SCORE (Systematic coronary risk evaluation), которые активно обращаются за медицинской помощью [5]. Однако риску развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в большей степени подвержены мужчины старше 40 лет трудоспособного возраста, имеющие особенности структуры ФР – на них практически не распространяются профилактические меры ввиду их крайне редкого обращения за медицинской помощью [5]. Данный факт во многом объясняет превалирующее количество пациентов с инфарктом миокарда мужского пола, которые на более ранних этапах не были вовлечены в профилактические мероприятия.

Для пациента, перенесшего ИМ, актуальным становится осуществление мероприятий по вторичной профилактике ССЗ. Данная группа пациентов имеет высокий риск развития повторных сосудистых катастроф, включая смерть, повторный ИМ, инсульт, тромбоз стента – для пациентов, подвергшихся процедуре коронарного стентирования [175]. Риск возникновения повторного инфаркта миокарда наиболее высок в первый год после перенесенного ИМ [190]. Вторичная профилактика у пациента учитывает степень риска развития новых сердечно-сосудистых «событий» в ближайшие 10 лет в зависимости от выраженности атеросклеротического процесса в артериях жизненно важных органов и суммы имеющихся ФР, включая возраст и пол больного [2]. Риск смерти в европейских странах, включая Россию, оценивается по шкале SCORE [40]. Суммарный риск оценивается с учетом пяти факторов риска и конкретно в процентах (%). Данная шкала не позволяет ставить диагноз, однако пригодна для

первичного скрининга пациентов и слежения за эффективностью коррекции вышеупомянутых факторов риска [40]. Согласно Фремингемскому исследованию ИБС у женщин манифестирует в виде стенокардии, тогда как у мужчин дебютом заболевания в 46% случаев является ИМ [57]. Данное исследование также выявило высокую распространенность ИМ среди женщин, который, однако, возникает в более позднем возрасте, чем у мужчин [168]. Принято считать, что женщины в меньшей мере подвержены коронарному атеросклерозу, чем мужчины [17]. Тем не менее, в последнее время в России (2000-2009 гг.) наблюдается рост смертности у женщин от ИМ: показатель смертности возрос с 34,9 до 41,1 на 100 000 популяции, тогда как у мужчин с 52,3 до 55,9 на 100 000 смертей [26]. Для женщин важным фактором риска возникновения атеросклероза является курение. Доказательства данного факта были получены по результатам исследований, осуществляемых в рамках национальной программы здоровья США. В исследования были вовлечены 117 тыс. женщин в возрасте от 30 до 55 лет, проспективно наблюдаемые в течение 12 лет. Многофакторный анализ показал, что риск развития ИБС был повышен у курящих женщин до 4,2, тогда как у отказавшихся от курения он составил только 1,4 и практически не отличался от показателей никогда не куривших женщин [57]. Отрицательное влияние на прогноз жизни пациентов оказывают сопутствующие заболевания. У женщин с установленным диагнозом СД, риск ССО увеличивается в пять раз, у мужчин – в два-три раза. Риск фатальных исходов от ИБС у женщин с СД на 50% выше, чем у таких мужчин [40].

1.2 Тактика ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Учитывая «омоложение» заболевания и увеличение его распространенности среди лиц трудоспособного возраста, нельзя переоценить важность проведения профилактики ИМ и ССО [47]. Все предпринимаемые меры имеют своей целью улучшение отдаленного прогноза жизни больного ИБС [29]. Важную роль в

выборе эффективного лекарственного средства играют данные доказательной медицины. К основной цели внедрения доказательной медицины в практическую деятельность относится оптимизация качества медицинской помощи пациенту с точки зрения эффективности, безопасности, стоимости и других факторов [3]. Наиболее высоким уровнем доказательности использования, эффективности, безопасности лекарственного средства обладают результаты крупных международных рандомизированных клинических исследований (РКИ). По результатам проведенных РКИ формируют практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний [75]. К началу 1990-х годов в мире имелось множество национальных и международных рекомендаций по профилактике ССЗ, которые, несмотря на их похожесть, имели и различия [120]. В 1994 году по результатам сотрудничества Европейского Общества Кардиологов (European Society of Cardiology (ESC)), Европейского Общества Атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS)) и Европейского Общества Артериальной Гипертензии (European Society of Hypertension) были опубликованы первые совместные рекомендации по профилактике ССЗ [120]. Со временем путем привлечения специалистов из других научных сообществ, накопления новых знаний рекомендации претерпевали изменения и выходили обновления. Третий выпуск рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике в 2003 году ознаменовал переход к концепции оценки сердечно-сосудистого риска путем использования шкалы SCORE. Данная шкала была разработана по результатам 12 европейских когортных исследований и позволяет оценивать 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти у пациента [120]. Отдельные шкалы разработаны для регионов высокого и низкого риска [120]. Подход к первичной и вторичной профилактике стал более условным после признания того, что атеросклероз и суммарный риск пациента рассматривается как непрерывная характеристика [24, 121]. В 2007 году был проведен четвертый пересмотр рекомендаций с привлечением специалистов из области эпидемиологии, профилактики и реабилитации [121]. Важная роль в них отводилась смене образа жизни, также

был произведен пересмотр подхода к ФР у молодых с использованием шкалы относительного риска SCORE. Через пять лет произведен пятый пересмотр рекомендаций, в котором принимали участие 9 организаций в рамках соглашения по расширению аспектов профилактики ССЗ. Помимо рекомендаций по профилактике ССЗ ESC принимало участие в подготовке и выпуске рекомендаций по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), АГ, с ОКС с/без подъема ST. В качестве актуальных рекомендаций ESC, применимых к ведению пациента, перенесшего инфаркт миокарда, относятся: Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 г. (2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization) [77], Рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST 2015 г. (2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation) [78] (пересмотр версии 2011 года ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation) [118], Рекомендации по лечению ОКС с подъемом сегмента ST 2012 г. (ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation) [119], Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 г. (European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice) [123] (пересмотр версии 2012 г. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) [121]), Рекомендации по лечению дислипидемий 2016 г. (2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias) [79] (пересмотр версии 2011 г. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias [117]).

Не только ESC ставит своей задачей актуализацию информации по профилактике ССЗ и выпуск рекомендаций, также имеются рекомендации Американской Ассоциации Сердца (American Heart Association (AHA)), британского Национального института здоровья и качества медицинской помощи (The National Institute for Health and Care Excellence), японского колледжа кардиологии, канадского кардиоваскулярного общества (Canadian Cardiovascular Society), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

Для российских врачей несомненный интерес представляют рекомендации, выпущенные под эгидой ВНОК. Для ведения пациентов, перенесших ИМ, актуальными являются следующие рекомендации: Национальные рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ (первое издание 2006 года), Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (пересмотр 2009 года [15], 2012 года), Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ (первое издание 2007 года), Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (первое издание 2009 года), Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [76] (2011 года), Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике [24] (первое издание 2011 года).

Основой вторичной профилактики является раннее выявление, коррекция факторов риска, а также лечение пациента с имеющимся ССЗ. Ввиду необходимости профилактики развития ССО, а также смерти, профилактические меры должны осуществляться наиболее агрессивно [24]. Первым этапом работы с пациентом, перенесшим инфаркт миокарда, является выявление суммарного сердечно-сосудистого риска. С 2004 года изменялась градация степени кардиоваскулярного риска для пациента с наличием в анамнезе инфаркта миокарда. В 2004 года данная когорта больных была отнесена к 1 категории пациентов высокого риска развития ССЗ. Однако при оценке риска путем категоризации оценивали только риск развития ИБС, как с фатальным, так и нефатальным исходом. Таким образом, для оценки фатального риска ССЗ была предложена модель SCORE. Поскольку она была разработана с учетом статистики смертности в каждой из европейских стран (в том числе и России), результаты крупномасштабных, проспективных исследований которых легли в основу новой модели, она стала применима для оценки фатального риска развития ССЗ в европейских странах [15]. Несмотря на необходимость расчета суммарного

фатального риска SCORE при наличии у пациента определенного состояния (ОКС, СД, кардиоваскулярные вмешательства) его могут автоматически отнести к той или иной категории риска. В 2007-2009 гг. пациенты с перенесённым инфарктом миокарда относились к категории высокого риска сердечно-сосудистой смертности, если только при подсчете SCORE значение не превышало или было равным 10%. В этом случае такой пациент относился к категории очень высокого риска [14, 16]. С выпуском в 2011 году национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике пациент с наличием в анамнезе инфаркта миокарда автоматически относится к категории очень высокого риска [24]. Целью ведения пациентов данной группы является осуществление жесткого контроля по достижению определенных значений целевых уровней факторов риска: уровень АД <130/80 мм рт.ст. (в настоящее время целевой уровень АД составляет <140/90 мм рт.ст.), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) <1,8 ммоль/л и/или снижение на 50% от исходного уровня при невозможности достижения целевого уровня, уровень глюкозы в крови натощак <6,0 ммоль/л и HbA1C < 6,5% [24]. Достижение целевых значений модифицируемых ФР невозможно без проведения эффективной лекарственной терапии пациента. Об эффективности мер вторичной профилактики судят не только по достижению целевых уровней липидов и АД, а также по отказу от курения, соблюдению принципов здорового питания, увеличению физической активности, достижению надлежащей массы тела [24]. В исследовании по изучению снижения смертности от ССЗ в Англии и Уэльсе в период 1981-2000 гг. при помощи модели IMPACT было установлено, что снижение смертности примерно на 58% обусловлено коррекцией факторов риска – в большей степени таких как: курение, уровень АД и холестерина. При этом вклад данных факторов риска в эффективность вторичной профилактики и снижение смертности составил 19% [200]. Важную роль в успехе профилактических мероприятий занимает врач, от принципов работы которого может зависеть дальнейшее состояние пациента.

Курение. Риск смерти от ССЗ, обусловленных курением, зависит от длительности курения и количества выкуриваемых сигарет в день [24, 121, 161,

208]. Так, в проекте MONICA более половины случаев всех нефатальных инфарктов миокарда у пациентов в возрасте 35-39 лет может быть связано с курением [159]. Риск развития ССЗ особенно выше у тех, кто начал курить в возрасте ранее 15 лет [139], при этом пассивное курение может повышать риск развития ССЗ на 30% [24, 121, 151]. Для пациента с наличием в анамнезе инфаркта миокарда отказ от курения уменьшает смертность и вероятность повторного инфаркта миокарда [25, 210]. Отказ от курения способен принести пользу даже у лиц старше 60 лет [25]. При сравнении уровня смертности среди пациентов, перенесших ИМ, продолживших курить и прекративших курение было выявлено, что в группе отказавшихся от курения показатели смертности варьировали от 4% до 37%, тогда как у продолживших курить – от 8% до 54% [210].

Питание. Результаты изучения особенностей питания среди населения различных регионов РФ выявили разбалансированность питания с повышенным потреблением жира до 32-36% вместо рекомендуемых 30%, что связано с потреблением «скрытых жиров» животного происхождения [24]. Повышенное потребление натрия способствует увеличению АД и вероятности развития ИБС, инсульта, АГ, ХСН [24]. По результатам мета-анализа проспективных когортных исследований показано, что прием каждой дополнительной порции фруктов и овощей снижает риск ИБС на 4% [24].

Данные о роли потребления алкоголя в развитии ССЗ противоречивы: умеренное употребление алкоголя способно снизить риск возникновения ССЗ, тогда как злоупотребление алкоголем вредно [138]. В ряде эпидемиологических исследований выявлена более низкая смертность от ССЗ у лиц, потребляющих алкоголь в умеренных количествах, по сравнению с непьющими или пьющими более чем умеренно [24].

Ожирение. Урбанизация и индустриализация современного мира изменяет особенности пищевого поведения населения, в связи с чем растет потребление продуктов животного происхождения. Это, в свою очередь, приводит к увеличению числа людей с избыточной массой тела и ожирением [9]. Средний

общемировой показатель индекса массы тела (ИМТ), стандартизованный по возрасту, увеличился с 21,7 кг/м² в 1975 году до 24,2 кг/м² в 2014 году у мужчин, и с 22,1 кг/м² в 1975 году до 24,4 кг/м² у женщин [170]. С увеличением массы тела возрастает риск возникновения сопутствующих заболеваний: АГ – в три раза, ИБС – в два раза при избыточной массе тела и ожирении, СД – в девять раз у лиц с избыточной массой тела и в 40 раз у лиц с ожирением [24]. Однако интересный феномен протективного действия ожирения обнаружен у пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС или перенесших процедуру ЧКВ – «парадокс ожирения» [19, 121, 135, 150, 174, 188], при этом риск смертности у пациентов, страдающих ИБС, с нормальной или пониженной массой тела был в 3,6 и 2,1 раза выше соответственно, чем у пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение [19, 134].

Если тренд распространенности ожирения периода после 2000 гг. продолжится, то общеглобальная цель по снижению его распространенности будет равна практически нулю [170]. Важными составляющими в борьбе с ожирением выступают диетотерапия, повышение уровня физической активности [58].

Физическая активность. Пациентам, перенесшим ИМ, необходима адекватная физическая активность [24]. Даже одна тренировка в неделю или активное проведение досуга способно снизить смертность у пациентов с ИБС [24], определено влияние физической активности на снижение уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови и повышение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [120, 121, 124, 148, 155]. Тем не менее, точный еженедельный объем аэробной нагрузки для больных с ССЗ не определен и зависит от клинической картины пациента [121]. В случае низкого клинического риска пациенту, перенесшему ИМ, ЧКВ, аортокоронарное шунтирование (АКШ) или имеющему стабильную стенокардию или ХСН может быть рекомендована аэробная нагрузка в размере трех-пяти занятий в неделю, каждое продолжительностью 30 мин. [121].

Частота сердечных сокращений (ЧСС). Анализ post hoc многочисленных исследований выявил связь между значением показателя ЧСС пациента и его сердечно-сосудистого риска: ONTARGET/TRANSCEND [156] среди пациентов со стабильными хроническими ССЗ, TNT [136], INVEST для пациентов с АГ [143]. Согласно полученным данным в исследовании BEAUTIFUL уровень ЧСС более 70 уд/мин у больных ИБС является независимым предиктором инфаркта миокарда и ССО [24, 116, 141]. Показатель ЧСС более прогностически значим для мужчин, чем для женщин. Параметр ЧСС может использоваться врачом для выбора тактики терапии пациента очень высокого риска, при этом высокая ЧСС будет выступать одной из мишеней для профилактических мер [24]. Для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, или имеющих ХСН для коррекции ЧСС рекомендовано использование БАБ с титрацией доз для улучшения исходов [121, 129].

Артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия является не только отдельным сердечно-сосудистым заболеванием, а также и ведущим фактором риска развития других ССЗ и сердечно-сосудистой смертности. Снижение уровня АД, особенно систолического помогает предотвратить ИМ [70, 205]. Рекомендуемый уровень АД для пациентов с гипертензией составляет менее 140/90 мм рт. столба [121, 123]. Снижение давления ниже 130/80 мм рт. столба, что было рекомендовано в более ранних версиях рекомендаций пациентам с СД и предшествующими сердечно-сосудистыми событиями [120], в настоящее время неприменимо ввиду отсутствия очевидных доказательств пользы снижения давления до данного уровня при анализе post hoc широкомасштабных исследований ONTARGET, INVEST, VALUE [88, 121, 123].

Липиды. Снижение уровней общего холестерина и ХС ЛПНП позволяет предотвратить развитие ССЗ и их осложнений [24]. Риск смертельного исхода от ИБС возможно сократить на 19%, общую смертность на 12%, вероятность нефатального ИМ на 20-25% при снижении у пациента уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л [39, 121, 123]. Помимо уровня ОХС и ХС ЛПНП к предикторам ССЗ относятся уровни: аполипопротеина В, триглицеридов (>1,7 ммоль/л), низкий ХС

ЛПВП, высокий липопротеин (а), соотношение аполипопротеин В/аполипопротеин А1 [123]. Для коррекции липидного профиля пациентам, перенесшим ИМ, показаны липидоснижающие средства [24, 121, 123].

Помимо выявления ФР конкретного пациента и разработки мер по их коррекции немаловажную роль играет прием рекомендуемой терапии. Для пациента, перенесшего ИМ, к фармакотерапевтическим группам препаратов, используемым в целях профилактики, относят: антитромбоцитарные средства (антиагреганты), БАБ, ингибиторы АПФ, гиполипидемические препараты [76].

Антитромбоцитарные средства. Обострения ИБС возникают на фоне повреждения, вызванного разрывом атеросклеротической бляшки, с формированием внутрисосудистого тромбоза. Увеличению размера тромба способствуют процессы активации и агрегации тромбоцитов, в связи с чем использование препаратов, угнетающих функцию тромбоцитов, является ключевым звеном в тактике лечения обострений ИБС и их профилактики [21]. Способность антиагрегантов (в основном ацетилсалициловой кислоты (АСК)) при длительном назначении улучшать выживаемость больных, перенесших инфаркт миокарда, была показана по результатам мета-анализа Сообщества исследователей по антитромботической терапии (АТС), опубликованного в 2002 году [23, 76]. Мета-анализ 287 исследований по использованию антиагрегантов в качестве вторичной профилактики ССЗ выявил, что прием АСК способствует статистически значимому снижению вероятности развития повторного нефатального ИМ и инсульта на 30%, и внезапной сердечно-сосудистой смерти на 15% [7]. В 80-х гг. XX века стали изучать новый класс антиагрегантов – ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – тиенопиридины. Одним из первых препаратов данного класса стал тиклопидин. Однако в проведенных РКИ, где применялся тиклопидин (STAI, STARS [107]), выявляли его типичные побочные действия – нейтропения, тромбоцитопеническая пурпура, что в дальнейшем ограничило его использование в клинической практике [76] путем полной замены на другой препарат данного класса – клопидогрел [12]. В исследования CURE [128, 130, 154, 178, 191] , CHARISMA [87, 91, 92, 167],

COMMIT [101] включали пациентов с ИМ, которым назначали монотерапию АСК и комбинированную терапию клопидогрелом и АСК. Одновременный прием двух антиагрегантов разного антитромбоцитарного механизма действия являлся предметом изучения, начиная с 1990-х гг. [41]. Исследование COMMIT у более чем 45 000 больных ОИМ показало, что риск смерти, повторного ИМ и инсульта на 9% ниже при назначении двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), чем при монотерапии АСК [23, 76, 101]. Ввиду использования разных дозировок АСК в виде монотерапии, а также известную линейную зависимость между дозой АСК и количеством побочных, в том числе, геморрагических осложнений [21], дополнительно в исследованиях CURE, CHARISMA, CURRENT OASIS 7 оценивали пользу применения той или иной дозировки АСК. Было обнаружено, что оптимальная ежедневная доза АСК, как в составе ДАТ, так и монотерапии для пациентов после ОКС, должна составлять 75-100 мг [157, 178, 192], что соответствует по уровню эффективности дозе 300-325 мг, однако с значительно меньшим уровнем развития кровотечений [175]. Прием ДАТ пациентам, перенесшим ОКС, рекомендуется не менее 12 месяцев [24, 123]. Срок терапии был определен результатами исследования CURE [167], TRITON [212] и PLATO [206].

Активация тромбоцитов происходит не только на месте разрыва атеросклеротической бляшки с формированием очага тромбоза, но и при имплантации стентов в коронарные артерии [183]. Тромбоз стента остается важным осложнением после процедуры чрескожного коронарного вмешательства [149]. В связи с этим антитромбоцитарные препараты также показаны пациентам, подвергшимся ЧКВ. Двойная антитромбоцитарная терапия рекомендована пациентам после ЧКВ в течение не менее 12 месяцев [1, 83]. Исследование CREDO показало, что у пациентов, перенесших ЧКВ, продление приема ДАТ до одного года привело к достоверному снижению (26,9%) риска побочных тромботических событий [183, 193].

РКИ были проведены также для двух других представителей тиенопиридинов – прасугрела и тикагрелора. Прасугрел изучался в исследовании

TRITON-TIMI 38, где пациентам с ИМ с подъемом сегмента ST назначали прасугрел (60 мг в сутки) или клопидогрел (75 мг в сутки) [199, 211]. Несмотря на достоверные различия в достижении первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) при приеме прасугрела было выявлено, что после проведения АКШ он чаще вызывал серьезные кровотечения, чем клопидогрел [76]. Риск кровотечений также выше в сравнении с клопидогрелом у пациентов, перенесших инсульт, старше 60 лет и массой тела менее 60 кг, что сделало прием препарата ограниченным у данной категории больных [76]. Тикагрелор согласно данным исследования PLATO, в которое были включены 18 624 больных с острым ИМ, подвергшихся впоследствии инвазивным вмешательствам (АКШ, стентирование и др.), достоверно лучше снижал частоту достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) [76, 206]. В данном исследовании удалось также зафиксировать снижение общей смертности больных на фоне приема исследуемого препарата – тикагрелора [76]. Тикагрелор или прасугрел совместно с АСК могут рассматриваться как двойная антитромбоцитарная терапия выбора [103].

Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы необходимо назначать всем больным, перенесшим ИМ и не имеющим противопоказаний к их использованию [24, 76, 120]. Согласно данным регистров назначение БАБ всем пациентам, перенесшим впервые ОИМ, позволяет предотвратить ежегодно повторно 62 000 ИМ и 72 000 смертей от ИБС по всему миру [69]. Впервые способность БАБ снижать смертность после перенесенного инфаркта миокарда была выявлена в исследовании ВНАТ, проведенном в 70-е – 80-е гг. XX века. Исследуемым препаратом выступал пропранолол, прием которого через 25 месяцев снизил общую смертность на 25% [76, 90, 179]. Анализ пяти исследований, где пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, был показан метопролол, показал снижение вероятности смерти среди пациентов, принимавших препарат [76]. С появлением инвазивных вмешательств, процедуры тромболизиса потребовались новые актуальные данные по использованию БАБ в группе пациентов с ИМ. Так,

исследование COMMIT, в которое были включены 45 852 пациента с ИМ (преимущественно с подъемом сегмента ST), получавшие метопролола сулцинат или плацебо, выявило отсутствие достоверного влияния назначения метопролола на частоту первичной (фатальный ИМ, остановка сердца) и вторичной (смерть от любой причины) конечных точек [76, 102]. По результатам исследования CAPRICORN [110] (1 959 больных, перенесших ИМ за 3-21 день до включения в исследование, получавшие терапию ингибиторами АПФ и АСК) обнаружено, что прием карведилола по сравнению с плацебо не влияет достоверно на снижение частоты достижения первичной конечной точки (смерть или госпитализация). Тем не менее, терапия карведилолом достоверно снижает общую смертность больных (12% в группе карведилола и 15% в группе плацебо) [76, 105, 111, 126]. Дополнительной находкой при post hoc анализе результатов исследования являлся антиаритмический эффект карведилола [164].

Согласно рекомендациям ВНОК 2011 года основными БАБ для назначения пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, должны быть метопролола тартрат и карведилол [76], хотя еще несколькими годами ранее, в 2009 году, рекомендации указывали на положительное влияние на прогноз жизни пациента при использовании пропранолола, метопролола, тимолола, ацебутолола и карведилола [49]. Американские рекомендации 2011 года указывают на необходимость применения пациентам, перенесшим ИМ, карведилола, метопролола сулцината или бисопролола, которые способны снижать смертность [83]. Лекарственную терапию БАБ пациентов после ИМ необходимо проводить практически пожизненно [13], ведь их длительный прием снижает риск повторных ишемических событий [69].

Ингибиторы АПФ. В начале 90-х гг. XX века по результатам исследования SAVE [180] было доказано положительное влияние приема ингибиторов АПФ на смертность пациентов, перенесших ИМ. В исследовании использовали принцип отсроченного назначения ингибитора АПФ – каптоприла или плацебо через 3-16 дней после инфаркта миокарда [76]. По результатам исследования было отмечено снижение относительного риска смерти на 19% при приеме каптоприла [76].

Снижение смертности было показано в исследованиях AIRE [84] и TRACE [142], где использовались рамиприл и трандолаприл соответственно [76, 120]. В исследовании SMILE ингибитор АПФ - зофеноприл назначали ряду пациентов высокого риска с передним ИМ в первые 24 часа с момента развития заболевания, остальные пациенты принимали препарат в течение 6 недель. Показательно, что через месяц достоверных различий в смертности не удалось обнаружить, однако через год разница с плацебо была уже достоверной [76, 97]. Анализ post hoc исследования SMILE выявил пользу раннего приема зофеноприла пациентами с передним ОИМ и метаболическим синдромом [96]. Представляют интерес результаты исследования SMILE-4, в которое были включены 771 пациент после ОИМ с признаками левожелудочковой недостаточности, где изучали аспекты использования рамиприла и зофеноприла совместно с АСК [95]. По результатам исследования был сделан вывод о том, что в профилактике ССЗ на фоне применения АСК зофеноприл обладает большими преимуществами, чем рамиприл [72, 95].

Для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, при назначении ингибиторов АПФ предпочтение должно отдаваться рамиприлу и трандолаприлу, также допустимо применение каптоприла, лизиноприла, зофеноприла, эналаприла [24, 76]. Тем не менее, ввиду роста числа пациентов, получающих современную терапию в острый период заболевания, ожидаемо, что количество пациентов с нарушениями функции левого желудочка будет сокращаться, что обоснованно ставит вопрос о необходимости назначения ингибиторов АПФ [76].

Статины. Снижение холестерина и, в частности, ХС ЛПНП является важным фактором, способствующим улучшению прогноза пациентов с ИБС, а также перенесших ИМ [76]. Эффективность приема данной группы препаратов пациентами с ИБС, многие из которых имели в анамнезе ИМ, была доказана в исследовании 4S [166, 177, 209]. Прием симвастатина в дозах 10-40 мг по сравнению с плацебо привел к достоверному снижению общей смертности пациентов (8% против 12%). При этом снижение смертности было обусловлено снижением сердечно-сосудистых смертей от ИМ [76]. Исследования CARE [173,

189] и LIPID [162, 173], где целевой группой пациентов являлись те, кто перенес ИМ, выявили положительное влияние правастатина на снижение уровня ХС ЛПНП, а также снижение общей смертности пациентов, получавших статины [76]. Целью терапии статинами для пациентов очень высокого риска, к которым относятся больные, перенесшие ИМ, является достижение целевого уровня холестерина ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л. При этом эффективность снижения ХС ЛПНП неодинакова среди статинов. Так, по результатам мета-анализа 164 краткосрочных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены 24 000 пациентов, которые получали различную терапию статинами (симвастатин, ловастатин, флувастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин) и 14 000 – плацебо, было обнаружено, что при приеме суточной дозы статина от 5 до 40 мг снижение уровня ХС ЛПНП в группе статинов уменьшается в ряду препаратов: розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин [152, 162]. Розувастатин даже в начальной дозе способен снижать уровень ХС ЛПНП больше, чем правастатин и симвастатин в максимальных дозах. Более того анализ клинических исследований обширной программы GALAXY (Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar) показал, что пациенты, принимающие розувастатин, чаще достигают целевых значений ХС ЛПНП [35]. Исследование ASTEROID показало двойную эффективность розувастатина, заключающуюся не только в снижении уровня ХС ЛПНП, но и повышении ХС ЛПВП, что объясняет способность препарата вызывать обратное развитие атеросклероза [47].

Несмотря на доказанную эффективность приема ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы имеются данные о межиндивидуальном различии в снижении уровня ХС ЛПНП даже при приеме одинаковых доз статинов пациентами [93], что может объясняться не только низкой комплаентностью пациента, но и генетическими особенностями [79, 185]. Что касается комплаентности пациентов, то опубликованные данные свидетельствуют о том, что полный терапевтический потенциал липидоснижающей терапии может быть достигнут после одного-двух лет постоянного использования лекарственных средств. Недостаточная

приверженность терапии в связи с несоблюдением режима приема может привести к неэффективному лечению [106].

Важным при назначении статинов является вопрос безопасности при рекомендации пациенту комбинированной терапии с учетом возможных взаимодействий со статинами, так как в этом случае повышается риск развития побочных эффектов [79]. Все статины за исключением розувастатина, правастатина и питавастатина подвергаются метаболизму в печени с помощью системы цитохрома P450. Ввиду этого прием статинов с ингибиторами кальциевых каналов: верапамил, дилтиазем, амлодипин, антиаритмическим препаратом амиодарон повышает риск развития у пациента миопатий и рабдомиолиза [79]. Так, на основе анализа многочисленных сообщений Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов не рекомендовало превышение дозы симвастатина 20 мг/сут у больных, вынужденных принимать амиодарон [22].

В случае невозможности достижения целевых показателей липидного профиля монотерапией статинами показан комбинированный прием препаратов: статины+фибраты, статины+эзетимиб, статины+ниацин, статины+секвестранты желчных кислот. При назначении комбинированной терапии важно также учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Используются также комбинации, исключаящие статины: ниацин+секвестранты желчных кислот, фибраты+секвестранты желчных кислот, фибраты+эзетимиб.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Ввиду более полного блокирования альдостерона считалось, что использование данной группы препаратов позволит заменить ингибиторы АПФ, а также сделает терапию более эффективной, в том числе пациентов с ИМ [76]. Для проверки данных предположений были организованы и проведены исследования VALIANT [158, 181, 204] и OPTIMAAL [112, 113]. В качестве препарата сравнения в обоих исследованиях использовали каптоприл. Назначение лозартана пациентам, перенесшим ИМ, в исследовании OPTIMAAL не показало достоверных различий в достижении первичной конечной точки (общая смертность; 18% в группе

лозартана против 16% в группе каптоприла), различия в достижении вторичных конечных точек также оказались недостоверными [76]. Исследование также продемонстрировало лучшую переносимость лозартана, в связи с чем он может быть рекомендован в случае плохой переносимости каптоприла [76, 113]. В исследовании VALIANT сравнивали не только эффективность монотерапии валсартаном или каптоприлом, но и комбинации этих препаратов. Различия в смертности оказались недостоверными, комбинированная терапия чаще вызывала развитие побочных действий, а эффективность монотерапии оказалась равной [76, 158]. Невысокая частота возникновения побочных действий среди препаратов блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) позволяет использовать их при непереносимости ингибиторов АПФ. Прием также показан пациентам со сниженной функцией левого желудочка или признаками сердечной недостаточности. Из всех препаратов данной группы в рекомендациях указывают валсартан, как показанный пациентам, перенесшим ИМ [76].

Важным аспектом профилактики пациента является комбинированный прием терапии, которая способствует улучшению прогноза жизни пациента.

1.3 Вторичная профилактика ИБС: эпидемиологические и фармакоэпидемиологические аспекты

Наличие «общих инструкций» для врачей клинических специальностей в виде клинических рекомендаций [59], к сожалению, не гарантирует их соблюдения. Для улучшения ситуации в разных странах проводятся исследования, целью которых является оценка качества оказания помощи больным ССЗ, степени соответствия реальной практики принятым рекомендациям. Результаты подобных исследований позволяют не только оценить текущее состояние проблемы, а также определить фронт дальнейшей

работы со всеми участниками лечебного процесса [44], а организаторам здравоохранения сделать возможным планирование ресурсного обеспечения системы [59]. Данные исследования проводятся с соблюдением основных принципов фармакоэпидемиологии – науки, возникшей сравнительно недавно – в 60-х гг. XX века, но получившей широкое признание по всему миру [50]. Преимуществом фармакоэпидемиологических исследований является их выполнение с участием больших и неоднородных групп пациентов в течение длительного времени [63], тогда как РКИ – основной источник данных доказательной медицины, имеют ряд существенных недостатков: ограниченный период наблюдения, количество участвующих пациентов, контингент которых далек от «реального» [42, 43]. Фармакоэпидемиология использует эпидемиологические методы для решения задач клинической фармакологии, применяя в качестве источника данных: медицинские и административные базы данных, включая электронные системы регистрации спонтанных сообщений о нежелательных явлениях; регистры пациентов с определенными заболеваниями, либо потребностью в конкретном виде лечения; данные выполненных ранее РКИ, мета-анализов и систематических обзоров; маркетинговые исследования [50].

В 60-х гг. XX века в странах Европы и Северной Америки были обнародованы результаты первых исследований, выявивших существенные различия в применении ЛС в разных регионах, что послужило основой целого направления в фармакоэпидемиологии – исследования использования ЛС (ИИЛС) (“drug utilization”). Согласно ВОЗ, ИИЛС представляет собой изучение продаж, распределения, назначения и практики использования ЛС в обществе, с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий [50], они позволяют контролировать качество использования ЛС, в связи с чем проводятся регулярно во многих странах [63]. Привлечение страны для участия в международных исследованиях, проводимых одновременно по единому протоколу во многих странах, имеет дополнительные преимущества по сравнению с региональными/национальными исследованиями, за счет возможности корректного сравнения результатов, полученных в отдельных

странах, с общей популяцией и другими странами - участниками исследования [44].

Информация о проведенных фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследованиях в России при сердечно-сосудистой патологии стала появляться в литературе с 2000-2001 гг. [63].

По результатам российских и международных исследований был обнаружен существенный разрыв между результатами РКИ, на основе которых составлены рекомендации, и реальной клинической практикой, что обуславливается целым рядом социально-экономических и медицинских причин [63]. Так, существенную роль играет несоблюдение непосредственно врачами современных принципов лечения больных ССЗ, что выражается, например, в неназначении БАБ пациентам, перенесшим ИМ, с наличием сахарного диабета и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [25], или назначении начальных неэффективных доз статинов из-за боязни развития побочных действий [35]. Дополнительный вклад в существующий разрыв вносит и сам пациент ввиду низкой приверженности к выполнению врачебных рекомендаций по профилактике ССЗ [63].

Первое российское исследование АГ ПИФАГОР выявило низкий процент назначения БАБ и диуретиков врачами. В качестве положительной тенденции отмечена высокая приверженность врачей к назначению ингибиторов АПФ [63].

Опубликованные в 2007 году первые результаты исследования РЕЛИФ, ставившего целью оценку соответствия назначаемого врачами лечения больных АГ и ИБС актуальным рекомендациям и приверженности пациентов врачебным рекомендациям, показали в среднем недостаточный уровень осведомленности врачей (участковых и общей практики) о факторах риска развития сердечно-сосудистой патологии [63].

Россия также являлась участницей таких международных фармакоэпидемиологических исследований, как Euro Heart Survey of Stable Angina, ATP [37], EUROASPIRE III-IV. Участие РФ в международных фармакоэпидемиологических исследованиях, контакты с зарубежными научными

обществами и развитие методологической литературы стимулирует развитие данной дисциплины, способствует увеличению количества и качества фармакоэпидемиологических исследований. В настоящее время в России наибольшее распространение получили исследования по изучению адекватности и соответствия современным стандартам лечения. Подобный анализ позволяет получить «срез», отражающий особенности назначения ЛС врачами и влияние действующих рекомендаций [95].

В исследование Euro Heart Survey of Stable Angina в 2002 году (36 стран, 3 779 пациентов [194]) в РФ было включено 57 пациентов. Среди критериев исключения – наличие ИМ в анамнезе за последний год, однако 63% всех пациентов было включено, когда критерием исключения был ИМ любой давности. В результате только 4% пациентов имели ИМ в анамнезе более, чем 1 год назад. Средний возраст в популяции оказался равен 61 году, 58% - мужчины. В российской когорте для вторичной профилактики использовали: АСК (89%), статины (49%), БАБ (90%), ингибиторы АПФ (81%). В общей картине по странам-участникам также выявлено недостаточное следование рекомендациям по статинотерапии – 48%, что соответствует результату в 43%, зафиксированному в исследовании EUROASPIRE II. Бета-адреноблокаторы были назначены 67% всех включенных пациентов, АСК – 78%, ингибиторы АПФ – 37%. Примечательно, что до консультации кардиологом только 49% пациентов принимали АСК и 22% - статины [196].

В исследовании ATP (Angina Treatment Pattern, всего включено 7 074 пациента) в РФ было включено 1 620 пациентов. Большинство включенных пациентов были мужского пола (64,8%) со средним возрастом $60,7 \pm 9,8$ лет, имеющие предшествующий ИМ (52,1%) [115].

Результаты исследования ATP показали, что в РФ отмечается недостаточный контроль липидного обмена у лиц с факторами риска, ИБС и у пациентов со стабильной стенокардией, что сопровождается отсутствием адекватной терапии гиперлипидемии современными ЛС [43]. Липидный профиль был оценен у 71,6% пациентов, у 80,9% из них выявлен повышенный уровень

ОХС, но терапия была назначена только в 17,7% случаях, в 31,3% назначенная терапия не снизила повышенный уровень холестерина. Антитромбоцитарная терапия назначена в 89,9% случаях. В исследовании 2/3 пациентов, имеющих ИМ в анамнезе или госпитализацию по поводу ОКС, принимали ингибиторы АПФ, 71% - бета-адреноблокаторы [115].

В рамках одного из наиболее широко известных проектов Европейского общества кардиологов EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), посвященного мониторингу реальной клинической практики ведения пациентов с ИБС, перенесших ОКС, в европейских странах уже проведено несколько этапов исследования: в 1995—1996 гг. EUROASPIRE I с участием 9 европейских стран и 3 569 пациентов с ИБС, в 2000—2001 гг. EUROASPIRE II с участием 15 европейских стран и 5 556 пациентов, в 2006—2007 гг. EUROASPIRE III с участием 13 593 пациентов с ИБС из 22 европейских стран, среди которых впервые была Россия [44]. В настоящее время активно публикуются результаты исследования EUROASPIRE IV, в котором вместе с Россией участвовали 23 европейские страны. В общей сложности были обработаны 16 426 медицинских карт пациентов с ИБС, 7 998 больных пригласили на визит-интервью [147].

Исследование EUROASPIRE I выявило 67% пациентов, не достигших целевого уровня холестерина менее 5,0 ммоль/л, только 33% больных получали липидоснижающую терапию, а 84% требовалась интенсификация терапии для достижения уровня холестерина менее 4,5 ммоль/л. Согласно EUROASPIRE II по-прежнему 58,3% пациентов не достигли целевого уровня холестерина менее 5,0 ммоль/л, а 76,3% не смогли достичь уровня ОХС менее 4,5 ммоль/л даже с учетом повышения частоты назначений липидоснижающей терапии (60,9%). В EUROASPIRE III 51,1% пациентов имели повышенный уровень холестерина более 4,5 ммоль/л. Среди 410 российских пациентов, у которых было определено значение лабораторного показателя, у 76,6% уровень холестерина превышал 4,5 ммоль/л, у 58% - уровень 5 ммоль/л. Уровень ХС ЛПВП менее 1 ммоль/л для мужчин и менее 1,2 ммоль/л для женщин зафиксирован у 39,8% пациентов. Среди

384 российских пациентов 65,1% имели уровень ХС ЛПНП более 4 ммоль/л, 80,7% - более 2,5 ммоль/л [186].

В российской когорте пациентов EUROASPIRE III негативной находкой являлась крайне высокая распространенность психологических ФР. После перенесенного ОКС или процедуры по реваскуляризации миокарда российские пациенты с ИБС на амбулаторном этапе оказались самыми тревожными в Европе. Почти 50% российских пациентов имели субклиническую или клинически выраженную тревожную симптоматику. Особенно это было характерно для женщин (63,7%).

По результатам исследования стало очевидно, что Россия уступает европейским странам в вопросах контроля уровня липидов и глюкозы в крови, курения, физической активности, психологических факторов риска, доступности кардиореабилитации [44]. На амбулаторном этапе EUROASPIRE III в целом ряде европейских стран частота использования статинов возросла, например, в Словении (с 83,2% до 89,8%), Греции (с 81,3% до 91,8%), Нидерландах (с 87,7% до 92,9%), в то время как в России снизилась с 63,1% до 56,8% [44].

По итогам EUROASPIRE III только 55% пациентов, получавших гиполипидемическую терапию, достигли целевого уровня ОХС менее 4,5 ммоль/л, 25,4% - не достигли [18], при этом общий процент достижения целевого уровня холестерина составил 48,9% [186]. Основной группой липидоснижающей терапии являются статины – 18,1%, 57,3% и 87,0% назначений в каждом из трех этапов соответственно [186]. Несмотря на рост их назначений с момента проведения EUROASPIRE I к EUROASPIRE III до 88,8% [93], доля достижения целевого значения ХС ЛПНП остается на уровне 49,2%, что приблизительно соответствует результатам европейского проекта REALITY 2004 года [185].

Однако при анализе тренда среди 8 стран, принимавших участие во всех трех этапах исследования, выявлена положительная динамика: доля пациентов с уровнем холестерина более 4,5 ммоль/л снизилась с 94,5% в первом исследовании до 76,7% и 46,2% во втором и третьем, соответственно ($p < 0,0001$). Интересным

наблюдением оказался факт того, что среди пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, было значительно больше тех, кто принимал липидоснижающие препараты, чем больных, соблюдающих диету и поддерживающих ежедневную физическую активность [186].

Результаты анализа данных общей популяции EUROASPIRE III выявили высокую распространенность модифицируемых ФР, а также их неадекватный контроль у больных ИБС в европейских странах. Так, среди более чем 80% пациентов у каждого второго наблюдалось абдоминальное ожирение и дислипидемия, у каждого третьего — СД, каждый пятый курил.

Стоит отметить позитивные сдвиги по сравнению с более ранними крупными фармакоэпидемиологическими исследованиями, в первую очередь, исследованием АТР, к которым относятся более высокая частота назначения больным ИБС антиагрегантов, БАБ и ингибиторов АПФ.

На амбулаторном этапе исследования частота приема больными ИБС рекомендуемых препаратов (антитромбоцитарные средства, БАБ, статины, ингибиторы АПФ) в общей популяции изменилась незначительно [44].

В исследование EUROASPIRE IV (2012-2013 гг.) было включено 6 648 пациентов из 24 стран: 68,4% в возрасте старше 60 лет (критерий включения от 18 до 80 лет), 24,4% - женщины.

На этапе выписки из стационара информация о наличии у пациентов факторов риска была неполной. У тех пациентов, у которых данная информация имела, распространенность курения составляла 29,6%, ожирения 32,6%, АГ 77,8%, дислипидемии 72,8% и сахарного диабета 30,7% [147].

Среди всех пациентов 9,6% больных не получали статины на этапе выписки, а на амбулаторном визите (более чем через 6 месяцев) эта доля увеличилась до 14%; 52,7% пациентов находились на низко- и среднеинтенсивной терапии при выписке, на амбулаторном этапе — 53,2%; 37,6% больных - на высокоинтенсивной терапии на этапе выписки, а на амбулаторном этапе — 32,7%. Среди 347 российских пациентов на этапе выписки 7,5% не получали статинотерапию, 52,2% - получали низкие или средние дозы статинов, 40,3% -

высокие. На последующем амбулаторном визите уже 27,7% - не получали липидоснижающую терапию, 49,0% - получали низкие или средние дозы, 23,3% - высокие дозы [184].

Целевые уровни ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л или 1,8 ммоль/л на амбулаторном этапе (от 6 до 36 месяцев после выписки) не достигнуты у 57,8% и 19,3% пациентов соответственно. В отсутствии текущей статинотерапии те же целевые уровни достигнуты у 28,3% и 9,0% соответственно. При приеме низких или средних доз статинов данные целевые уровни ХС ЛПНП достигнуты у 59,4% и 17,5% пациентов соответственно. Высокие дозы статинов позволили достигнуть целевых уровней в 67,9% и 26,6% случаев соответственно [184].

Динамика назначений среди фармакотерапевтических групп в EUROASPIRE II, III и IV составила: для антиагрегантов – 85,2%, 94,2%, 94,8%, статинов – 55,2%, 88,8%, 88,6%, бета-адреноблокаторов – 62,6%, 81,6%, 80,6%, для ингибиторов АПФ или БРА – 42,3%, 71,5%, 70,7% [145].

Важные данные можно найти в регистрах, которые менее требовательны к характеристикам включаемых пациентов и клинических центров, чем при проведении РКИ, но лучше отражают проводимую терапию в реальной практике [4].

Регистр REACH (The Reduction of Atherothrombosis Continued Health), проведенный в 2003-2004 гг., включал около 68 000 больных ИБС из 44 стран мира (в России - 843 пациента) [114] и ставил своей целью улучшение диагностики и лечения инсульта, инфаркта миокарда и связанных с ними ФР атеротромбоза [6, 172].

По результатам исследования были выявлены этнические различия в распространенности основных модифицируемых факторов риска. Так, наибольший уровень АГ был выявлен у пациентов черной расы (93,0%). Среди пациентов белой расы выявлена наименьшая распространенность СД (38,8%) и АГ (79,1%). Уровень гиперлипидемии у пациентов белой расы составил 60,1% [165].

В регистре выявлена недостаточная частота назначений лекарственных средств с доказанной эффективностью. Так, антиагреганты принимали 78,6% пациентов, АСК – 67,4% [6], только 58% получали статины [114].

Среди 16 770 пациентов регистра, перенесших ИМ, не имеющих в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаку, распространенность основных модифицируемых факторов риска составила: СД – 35,6%, гиперхолестеринемия – 79,2%, АГ – 76,4%, курение – 51,5%, ожирение – 40,1%. Частота использования ЛС оказалась выше, чем в общей популяции. АСК получали 80,2% пациентов, ингибитора АПФ – 52,4%, бета-адреноблокаторы – 67,9%, статины – 79,7% пациентов [80].

Интересные данные были получены во Французском регистре в 2000 году при оценке выживаемости пациентов с ОИМ в течение одного года после выписки. Из 2 119 пациентов 52% при выписке была назначена тройная терапия (антиагрегант, БАБ, статин), из них 27% дополнительно получали ингибитор АПФ (квадротерапия).

Средний возраст в группе пациентов без тройной терапии составил 71 год, в группе с тройной терапией – 62 года ($p=0,001$). Доля женщин составила 30,5% и 22%, ИМТ более 30 кг/м^2 – 16% и 19% ($p=0,059$) соответственно. Распространение основных факторов риска было следующим: сахарный диабет – 22% и 17% ($p=0,004$), курение в прошлом – 26% и 25% (статистически незначимо), курение в настоящее время – 28,5% и 40% ($p=0,001$), гиперлипидемия – 30% и 53% ($p=0,001$), АГ – 50% и 42,5% ($p=0,001$) соответственно. В анамнезе пациентов без тройной терапии в 21% случаев присутствовал предыдущий инфаркт миокарда, в группе с тройной терапией – в 14% ($p=0,001$), ХСН – в 10% и 2% ($p=0,001$), инсульт – в 5% и 3% ($p=0,017$), АКШ – в 5% и 4% ($p=0,045$), ЧКВ – в 10% и 9% (статистически незначимо) соответственно.

В группе пациентов без тройной терапии антиагреганты были назначены в 89%, БАБ в 49,5%, статины в 25% случаев. Ингибиторы АПФ были назначены с частотой 48% и 52% (статистически не значимо), пероральные антикоагулянты – 6% и 2,5% ($p=0,001$), антагонисты кальция – 22% и 6% ($p=0,001$), нитраты – 34% и

25% ($p=0,001$) в группе пациентов без тройной и с тройной терапией соответственно [108].

Для пациентов на тройной терапии выживаемость в течение года составила 97% по сравнению с 88% в группе без терапии или получающей один или два препарата (22% - антиагрегант и БАБ, 1% - статин и БАБ, 10% - антиагрегант и статин). Данные результаты подтверждают концепцию Wald и Law, согласно которой рассчитанный процент сокращения риска сердечно-сосудистых заболеваний превышает 80% при назначении комбинированной терапии. Примечательно, что в клиническом исследовании EUROPA, где 92% пациентов получали антиагрегантную терапию, эффект высоких доз периндоприла был зафиксирован в сочетании с бета-адреноблокатором или статином [108].

Российский регистр ОКС РЕКОРД-3 был проведен в марте-апреле 2015 года и стал продолжением регистров РЕКОРД (2007 год) и РЕКОРД-2 (2009-2011 гг.). В «неинвазивных» центрах в течение одного месяца было последовательно включено 652 пациента, которых госпитализировали с подозрением на ОКС (РЕКОРД и РЕКОРД-2 – 1 061 пациент). Средний возраст всей группы пациентов составил $67,0 \pm 11,6$ года, мужчин – $64,1 \pm 11,7$ года, женщин – $71,8 \pm 9,6$ года. Среднее значение ИМТ составило $29,1 \pm 0,3$ кг/м², избыточная масса тела была отмечена у 47% пациентов, первая степень ожирения – 20%, вторая степень ожирения – 8%, третья степень ожирения – 4%. Диагноз ИМ был подтвержден в 33,3% случаях, а в РЕКОРД и РЕКОРД-2 - в 43,2% ($p<0,0001$). В РЕКОРД-3 по сравнению с РЕКОРД и РЕКОРД-2 доля женщин составила 45,4% (40,8%, $p=0,07$), возраст более 65 лет – 56,9% (59,6%, $p=0,30$), наличие в анамнезе АГ – 89,4% (86,1%, $p=0,057$), ЧКВ и АКШ – 7,1% (3,7%, $p=0,003$), гиперлипидемии – 32,7% (29,9%, $p=0,25$), распространенность курения составила 19,8% (24,0%, $p=0,047$), сахарного диабета – 18,1% (18,2%, $p=0,97$). При выписке пациентов из стационара в исследовании РЕКОРД-3 в сравнении с РЕКОРД и РЕКОРД-2 прием АСК уменьшился с 91% до 87% ($p<0,005$), но прием ДАТ увеличился с 23% до 79% ($p<0,001$), БАБ – уменьшился с 93% до 84% ($p<0,001$), статинов – увеличился

с 25% до 86% ($p < 0,001$), прием ингибиторов АПФ или БРА достоверно не изменился [10].

В исследовании по изучению приверженности лечению пациентов с ОКС ($n=271$) в период 2006-2008 гг., которым на госпитальном этапе осуществляли терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, было обнаружено, что при выписке из стационара терапия АСК была рекомендована 98% пациентам, БАБ — 95%, ингибиторами АПФ — 97%, статинами — 63% [46].

Команда исследователей С. Nazzari et. al. (2011 год) изучала вторичную профилактику ССЗ в Чили у 514 пациентов, перенесших инфаркт миокарда. У 398 пациентов был проведен повторный визит-интервью, на котором был выявлен прием пациентами следующей терапии: АСК – 95,5%, бета-адреноблокаторы – 70,6%, ингибиторы АПФ – 64,0%, статины – 89,2%. При этом у 28,9% пациентов уровень ХС ЛПНП составил ≥ 100 мг/дл. В изучаемой популяции 75% больных были мужчинами, их средний возраст составил $62,1 \pm 11,7$ лет, 8,6% курили, 78,6% имели избыточный вес или ожирение и только 24% подтвердили регулярную физическую активность. В популяции пациентов уровень глюкозы более 100 мг/дл обнаружен в 21,1% случаев. В случае наличия СД (24,1%) в 52% случаев уровень гликозилированного гемоглобина составлял более 7,0% [169].

В исследовании вторичной профилактики инфаркта миокарда в Испании PREVESE [203] (1994 год) был зафиксирован низкий уровень назначения липидоснижающей терапии при выписке (6,7%) среди 1 242 пациентов [89]. В PRESERVE II [202] (1998 год) уже 29% пациентам были назначены статины, 46% - ингибиторы АПФ, 45% - бета-адреноблокаторы, 88% - антиагреганты [201]. Интересно, что в исследовании PRESENTE (1999 год) внедрение интервенционного метода – дополнительного информирования и образования врачей и пациентов и их семей на этапе выписки (когда были собраны демографические данные и информация по ФР) – позволило увеличить частоту назначения статинов (87,0%), ингибиторов АПФ (47,6%), бета-адреноблокаторов (59,4%), антиагрегантов – 94,1%, а также сохранить через 6 месяцев долю приема основных групп назначенных препаратов среди 4 030 пациентов. В данном

исследовании средний возраст пациентов составил $63,7 \pm 11,7$ лет, в популяции 26,9% пациентов были женского пола – они были значительно старше мужчин ($68,2 \pm 10,5$ лет и $62,0 \pm 11,7$ лет соответственно). Значения массы тела были известны для 88% пациентов (3 552 участника), ее среднее значение в популяции составило $76,2 \pm 11,7$ кг, ИМТ был рассчитан у 87,8% (3 542 участника), его среднее значение составило $27,4 \pm 4,0$ кг/м². ИМТ более 25 кг/м² был отмечен у 74,4% женщин и 70% мужчин. ИМТ более 30 кг/м² был зарегистрирован у 34,1% женщин и 20% мужчин (разница статистически достоверна). Распространенность курения составила 13,0% среди женщин и 48,2% среди мужчин ($p < 0,0001$), гиперхолестеринемия – 53,5% и 49,0% ($p = 0,01$), гиперглицидемия – 17,7% и 12,9% ($p = 0,0001$), сахарный диабет – 44,4% и 23,5% ($p < 0,0001$), высокие значения АД – 68,6% и 45,4% ($p < 0,0001$) соответственно [201].

Исследование PREVENIR [109], проведенное во Франции в 1998-1999 гг. в 150 кардиологических центрах скорой помощи, охватило 2 626 пациентов с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией. Среди них оказалось 1 921 (73,2%) мужчин и 705 (26,8%) женщин. В возрасте до 65 лет были 53,0% мужчин и 24,0% женщин ($p = 0,001$), 65-74 года – 29,2% и 32,8%, более 75 лет – 17,8% и 43,2% соответственно. Предшествующая АГ была определена у 42,1% мужчин и 62,0% женщин ($p < 0,001$), дислипидемия – у 43,0% и 43,4% ($p = 0,85$), сахарный диабет – у 18,1% и 21,3% ($p = 0,06$), курение – у 48,3% и 17,9% ($p < 0,001$) мужчин и женщин соответственно. Среди пациентов с инфарктом миокарда при выписке 94,4% мужчин и 94,6% женщин ($p = 0,86$) были назначены антиагреганты, БАБ – 75,7% и 62,6% ($p < 0,0001$), ингибиторы АПФ – 49,7% и 52,8% ($p = 0,28$), статины – 47,8% и 42,5% ($p = 0,06$) соответственно [94].

Согласно Глобальному Регистру ОКС (Global Registry of Acute Coronary Events, GRACE) [195] с 1999 по 2007 гг. было включено 70 395 пациентов в 123 центрах из 14 стран (включая США, Канаду, Австралию, Новую Зеландию, страны Европы и Южной Америки). Среди 28 449 пациентов включенных в 2004-2007 гг. было 19 122 (87,2%) пациента, прошедших 6-месячный и/или двухлетний последующий визит после выписки, из которых 1 524 (7%) прошли только

двухлетний последующий визит, а 10 520 (48,0%) – оба визита наблюдения. В группе пациентов, прошедших первый последующий визит наблюдения, средний возраст составил 65 лет, 27% - женщины, ИМТ составил 27 кг/м², 60% пациентов курили в прошлом или в настоящее время, предшествующий инфаркт миокарда был у 30,5%, ЧКВ – 20,3%, АКШ – 13,4%, сахарный диабет – 25,1%, гипертензия – 65%, гиперлипидемия – 53,3% пациентов. Согласно двухлетнему последующему визиту пациенты, перенесшие инфаркт миокарда с ST-элевацией, принимали АСК в 90,1% случаев, без ST-элевации в 87,2%, соответствующие назначения для клопидогрела или тиклопидина – 16,1% и 18,2%, бета-адреноблокаторов – 83% и 80,8%, ингибиторов АПФ – 61,4% и 57,3%, БРА – 11,7% и 13,4%, статинов – 82,9% и 79,8%, другой липидоснижающей терапии – 12,2% и 14,1% соответственно [85, 127].

Согласно исследованию Dyslipidaemia International Study - DYSIS (2008-2012 гг.) по достижению целевых уровней липидов среди пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (рекомендации EAS/ESC 2011 года) при использовании статинов, в европейских странах было включено 31 773 пациентов и 25 317 – в Китае. Средний возраст популяции составил 65,5 лет в Европе, 65,8 лет – в Китае, женщины - 43,0% и 48,7%, ИМТ более 30 кг/м² – 34,9% и 5,5%, гипертензия – 77,1% и 65,8%, сахарный диабет – 37,8% и 34,7%, курение (в прошлом или в настоящее время) – 50,1% и 30,0%, уровень ХС ЛПНП менее 70 мг/дл – 64,8% и 66,8%, уровень ХС ЛПВП менее 40 мг/дл у мужчин или менее 45 мг/дл у женщин – 26,9% и 33,3%, уровень ТГ более 150 мг/дл – 38,2% и 42,6% соответственно. Симвастатин был назначен в 41,3% в Китае и 43,4% в Европе, аторвастатин – 41,6% и 33,1% и розувастатин – 9,7% и 12,7% соответственно (во всех случаях уровень достоверности $p < 0,01$). Целевой уровень ХС ЛПНП не более 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) зафиксирован у 66,8% пациентов в Китае и 64,8% в Европе ($p < 0,01$) [132].

При изучении французской когорты пациентов в исследованиях DYSIS (2008-2012 гг.) и DYSIS II (2013-2014 гг.) в анализ было включено 1 470 и 591 пациент на статинотерапии соответственно. Средний возраст составил 67,7±9,9

лет в DYSIS, $67,7 \pm 11,9$ лет в DYSIS II, число мужчин – 78,8% и 81,0%, наличие АГ – 71,5% и 56,9%, сахарного диабета – 35,1% и 26,7%, статус курения в настоящее время – 10,8% и 12,9%, уровень ХС ЛПНП $2,62 \pm 0,88$ ммоль/л и $2,17 \pm 0,80$ ммоль/л соответственно. Средняя доза статина, эквивалентная аторвастатину, составила $19,6 \pm 17,2$ мг/сут и $30,2 \pm 25,1$ мг/сут ($p < 0,0001$) соответственно в DYSIS и DYSIS II. При этом целевой уровень ХС ЛПНП менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) был достигнут у 15,3% и 34,5% пациентов соответственно, уровень ХС ЛПНП менее 100 мг/дл (2,5 ммоль/л) был достигнут у 52,8% и 72,1% пациентов соответственно [125].

В российской части крупного эпидемиологического исследования DYSIS, в котором был изучен липидный профиль 1 586 пациентов, чаще всего назначали аторвастатин (51,2%), симвастатин (32,6%) и розувастатин (15,5%) [39].

В исследовании в Хорватии TASPIC-CRO V (Treatment and Secondary Prevention of Ischemic Coronary Events in Croatia) в 2003 году было изучено назначение лекарственной терапии при ИБС на момент выписки из стационара. Курение было отмечено у 35% пациентов. Прием АСК составил 83%, БАБ – 53%, статинов – 46%, ингибиторов АПФ – 52%. По сравнению с TASPIC-CRO I (1998 год) к 2003 году частота гиперхолестеринемии в Хорватии снизилась с 83% до 65% [137].

В исследовании Р.Г. Оганова [38] была определена степень выполнения в клинической практике международных руководств по вторичной профилактике ИБС и по диагностике и терапии стабильной стенокардии. Из 1 840 включенных пациентов примерно у 30% пациентов был хотя бы один ИМ, у 4,3% - более одного ИМ, медиана возраста пациентов – 63 года (в возрасте менее 51 года – 11,4%, 51-60 лет – 25,3%, от 61 до 70 лет – 43,6%, более 71 года – 19,7%), женщин – 56%, наличие АГ – 86,6%, СД – 7,7%. Внимание, уделяемое врачами основным факторам риска ССЗ, по информации, внесенной в медицинскую документацию, составило: данные о наследственной предрасположенности к ИБС – 36,5%, отношение пациента к курению – 38,6%, степень физической активности пациента – 47,3%, информация о весе и росте пациента – 47,3%, текущие

значения АД – 99,7%, результаты измерения ОХС – 42,2%, ХС ЛПНП – 22,9%, ХС ЛПВП – 22,2%, ТГ – 32,3, весь липидный профиль – 21,4%, глюкозы крови – 32,2%.

По результатам на 2001 год было выявлено недостаточное выполнение рекомендаций. В частности, использование статинов с целью вторичной профилактики ИБС было неоправданно редким (1,8% назначений на уровне поликлинического звена, 6,4% - на уровне кардиологического диспансера г. Москвы), а также использовались неадекватно низкие дозы препаратов на уровне минимально эффективных. АСК была назначена в 23,6% случаев на уровне поликлинического звена, в 6,4% - на уровне кардиологического диспансера, ингибиторы АПФ – 46% и 66,7%, а БАБ – 38% и 56,4% соответственно.

В исследуемой популяции ИМТ более 25 кг/м² был зарегистрирован у 79,6% пациентов, ИМТ более 30 кг/м² – 45,2%, систолическое артериальное давление (САД) более 140 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление (ДАД) более 90 мм рт. ст. – 80,5%, ОХС более 5,0 ммоль/л – 81,3%, ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л – 87,7%, ХС ЛПВП менее 1,0 ммоль/л – 32,5%, ТГ более 2,0 ммоль/л – 28,2% [38].

В исследовании Возжаева А.В. [11] изучали популяцию пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (752 пациента), посетивших в 2006 году специализированное лечебное учреждение амбулаторного типа г. Москвы (городской кардиологический диспансер). Среди них 442 (58,78%) пациента – мужчины. Средний возраст пациентов составил 64,0±10,4 лет (медиана 65 лет), из них 30,05% - в возрасте от 60 до 69 лет, 27,66% - в возрасте от 70 до 79 лет, старше 80 лет – 6,38%, менее 50 лет – 10%. У 87,23% пациентов в анамнезе был указан один предшествующий ИМ, СД – 12,63%, АГ – 86,17%.

Информация о таких модифицируемых ФР, как рост и вес пациента, присутствовала в 7,85% амбулаторных карт, текущие значения АД – 95,61%, ОХС в крови – 46,81%, ХС ЛПНП – 15,16%, ТГ – 37,63%, ХС ЛПВП – 14,63%, глюкозы – 21,14%. ИМТ менее 25 кг/м² был зарегистрирован у 23,73% пациентов, САД

менее 140 мм рт. ст. и/или ДАД менее 90 мм рт. ст. – у 41,22%, ОХС менее 4,5 ммоль/л – у 12,78%, ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л – у 20,17%, глюкоза крови менее 6,0 ммоль/л – у 74,21% больных.

Частота назначения основных профилактических групп составила: 76,86% - антиагреганты, 75,93% - бета-адреноблокаторы, 74,60% – ингибиторы АПФ, 31,65% - статины, 1,33% – оральные антикоагулянты.

Из антиагрегантов в 95,04% случаев назначалась АСК: в 58,47% - в суточной дозе 100 мг, в 33,33% - в дозе 125 мг. Среди статинов врачи назначали симвастатин (69,74%) и аторвастатин (44,96%), а наиболее распространенная рекомендуемая доза составила 10 мг/сут – 59,05% для симвастатина и 70,09% для аторвастатина. Лидирующие позиции по назначению БАБ занял метопролол (37,30%), бисопролол (33,62%), карведилол (10,86%). Метопролол чаще назначался в суточной дозе 25 мг (46,95%), реже 50 мг/сут – 37,09%, бисопролол – в дозе 5 мг/сут (64,58%). Из группы ингибиторов АПФ чаще использовался эналаприл (24,78%), периндоприл (24,24%), фозиноприл (22,28%). Эналаприл рекомендовали пациенту в суточной дозе 10 мг в 41,73% случаев [11].

Резюмируя результаты ранее проведенных исследований реальной клинической практики ведения пациентов с ИБС, перенесших ИМ, в медицинских амбулаторных и стационарных учреждениях, интересным представляется изучение динамики назначений профилактических групп препаратов на базе одного лечебного учреждения, где уже было осуществлено фармакоэпидемиологическое исследование пять лет назад [11].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования – сравнительное исследование двух ретроспективных аналитических одномоментных фармакоэпидемиологических исследований с интервалом в пять лет. Основным источником информации в исследовании являлись первичные данные пациентов, а именно медицинские амбулаторные карты.

Проведение исследования одобрено и разрешено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Кардиологический диспансер №2 Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол №12 от 28 декабря 2012 года).

Первое одномоментное исследование было проведено с включением первичной медицинской документации пациентов, перенесших ИМ, впервые посетивших лечебное учреждение в период с 1 января 2006 года по 31 декабря 2006 года. Второе исследование выполнено с включением пациентов, перенесших ИМ, впервые посетивших лечебное учреждение в период с 1 января 2011 года по 31 декабря 2011 года. Включение медицинских карт пациентов в выборки исследований осуществляли путем рандомизации методом случайных чисел из архива медицинских карт пациентов, впервые посетивших учреждение здравоохранения в анализируемый период. В первое и второе исследования были отобраны по 6 000 амбулаторных карт для возможности формирования большой репрезентативной выборки. Для включения данных в анализ необходимо было соответствие пациентов следующим критериям:

- Наличие в анамнезе инфаркта миокарда,
- Возраст старше 30 лет,
- Первичное обращение в кардиологическое учреждение в анализируемом году.

Критерием исключения являлось участие пациента в клиническом исследовании.

Таким образом, в первое исследование были включены и проанализированы амбулаторные карты 752 пациентов, во второе – 825 пациентов.

В целях соблюдения законодательства РФ по защите персональных данных была проведена процедура обезличивания путем присвоения пациенту уникального идентификационного пятизначного номера. После набора амбулаторных карт пациентов информацию из первичной документации вносили в индивидуальную регистрационную карту пациента. Во втором исследовании форма индивидуальной регистрационной карты была доработана ввиду дополнительных задач, поставленных в рамках исследования (Приложение А). Индивидуальная регистрационная карта имела следующие основные разделы:

- Социально-демографические данные пациента – пол, возраст, трудовая занятость, образование. Сбор этих данных позволил определить портрет типичного пациента, перенесшего инфаркт миокарда.
- Наличие сердечно-сосудистых ФР, сопутствующих заболеваний. Дополнительное изучение наличия факторов риска и сопутствующих заболеваний помогло проведению детальной оценки лекарственных назначений исследуемой группе пациентов, так как лекарственная терапия пациента могла быть направлена не только на осуществление профилактических мероприятий по предотвращению ССО, а также на коррекцию факторов риска и лечение сопутствующих заболеваний.
- Инструментально-лабораторные результаты исследований пациентов, а также интервенционные методы терапии, если применимо. Данный раздел был изучен в рамках оценки достижения пациентом целевых уровней факторов риска. Важным аспектом являлось изучение наличия предшествующих немедикаментозных методов лечения, а именно перенесенных пациентом интервенционных процедур, и последующего назначения соответствующих антитромбоцитарных средств в рамках рационального использования лекарственных препаратов.
- Медикаментозная терапия, назначаемая в условиях специализированного лечебного учреждения. В первую очередь, интерес

представляли назначения ЛС в рамках действующих рекомендаций по профилактике ССЗ. Одним из аспектов рационального применения медикаментозных средств является их использование в связи с клиническими рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины. Во вторую очередь, анализировали назначения других сердечно-сосудистых средств, что определялось наличием у пациентов сопутствующей патологии.

Наличие у пациентов таких сердечно-сосудистых факторов риска, как: курение, несоблюдение диеты, низкая физическая активность, дислипидемия, АГ; определяли по фиксации врачом данной информации в первичной документации больных. Для выявления ожирения в исследуемой популяции обоих исследований сначала рассчитывали индекс массы тела при условии наличия веса и роста пациента в амбулаторной карте больного, а затем определяли степень ожирения согласно классификации ВОЗ.

Для ряда сердечно-сосудистых факторов риска, таких как показатели липидограммы, АД, уровень глюкозы в крови, на момент визита пациента в лечебное учреждение определяли степень соответствия уровня лабораторного показателя целевому. Целевой уровень определялся согласно принятым в национальных, международных рекомендациях значениям. В период проведения второго исследования были выпущены обновленные рекомендации ESC по дислипидемии и ВНОК по кардиоваскулярной профилактике, где были пересмотрены целевые значения липидограммы. Однако применительно ко второму исследованию обновленные целевые уровни не использовали, так как основная часть пациентов посетили врача и получили назначения до выпуска новых рекомендаций. Таким образом, в сравнительном анализе двух исследований использовали единые целевые значения липидов крови.

Анализ частоты назначения и режима дозирования основных групп ЛС включал в себя фиксацию конкретного лекарственного препарата, относящегося к определенной фармакологической группе, его дозировки, а также во втором исследовании - его торгового наименования (ТН) при наличии. Интерес представляли рекомендации врача по назначению оригинальных/генериковых

препаратов в разных группах лекарственных средств. Рекомендуемая пациенту терапия была сопоставлена с данными доказательной медицины в виде национальных и международных руководств по вторичной профилактике ССЗ доступных на период проведения обоих исследований.

В первом исследовании о качестве вторичной медикаментозной профилактики судили по ее соответствию следующим рекомендациям:

- Рекомендации ESC по профилактике ССЗ в клинической практике, 2003 год (European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice) [122];
- Рекомендации АНА по профилактике ИМ и смерти среди пациентов с атеросклеротическим ССЗ, 2001 год (AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 Update) [81];
- Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, 2004 год [15].

Во втором исследовании оценку вторичной медикаментозной профилактики осуществляли по соответствию следующим рекомендациям:

- Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза, 2009 [1],
- Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, 2009 год [49] (актуальны для специалистов до выхода обновленных рекомендаций 2011 года [76]),
- Рекомендации ESC по лечению инфаркта миокарда со стойким подъемом сегмента ST, 2008 год (Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation) [160],
- Рекомендации ESC по лечению ОКС без стойкого подъема сегмента ST, 2011 год (ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation) [118].

- Рекомендации АНА по вторичной профилактике у пациентов с ССЗ и другими сосудистыми заболеваниями, 2006 год (AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update) [82].

Для возможности обработки данных из индивидуальных регистрационных карт их переносили в базу данных, созданную на основе Microsoft Access. База данных в электронном виде отражала индивидуальные регистрационные карты всех пациентов, амбулаторные карты которых использовали в исследовании. К моменту проведения второго исследования база данных первого исследования была сформирована, с ней и продолжали дальнейшую исследовательскую работу.

Завершающим этапом работы явился непосредственно сравнительный анализ результатов обоих исследований и оценка результатов.

2.2 Описание базы исследования

Исследование проведено на базе специализированного амбулаторного учреждения кардиологического профиля «Кардиологический диспансер №2» г. Москвы. Лечебное учреждение было открыто в 2000 году в рамках единой концепции развития кардиологической помощи и реорганизации амбулаторно-поликлинической службы. Кардиологический диспансер обслуживал жителей Южного Административного Округа г. Москвы и был рассчитан на 500 посещений в смену. В структуре лечебного учреждения выделяли 2 кардиологических отделения, целью работы которых являлось осуществление высококвалифицированной медицинской помощи пациентам с ССЗ. Кроме того к структурным подразделениям медицинского учреждения относили: отделение функциональной диагностики, отделение восстановительного лечения, рентгеновское отделение, клинко-диагностическую лабораторию, дневной стационар на 20 коек, отделение "Центр Здоровья". Непосредственно на территории диспансера присутствовали две кафедры медицинских учебных учреждений г. Москвы: общей и клинической фармакологии Медицинского

факультета (ныне – Медицинского института) Российского Университета Дружбы Народов и медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Первого Московского Государственного Университета им. И.М. Сеченова. Стоит отметить, что в составе лечебного учреждения отсутствует аптечная организация, функционирование которой способствует непрерывности осуществления лечебного процесса и удовлетворению потребности пациентов в фармацевтических товарах и услугах.

В анализируемом году второго исследования в лечебное учреждение обратились более 35 000 человек. При первичном посещении лечебного учреждения каждому пациенту заводили амбулаторную медицинскую карту, которую вели на протяжении всего времени обслуживания пациента в медицинском учреждении. Большая часть пациентов были направлены из поликлиник к кардиологам учреждения в целях дообследования, уточнения диагноза и коррекции терапии. Первичный визит пациентов осуществлялся к кардиологу, который дополнительно мог направить пациента к другим специалистам лечебного учреждения (гастроэнтеролог, эндокринолог, ЛОР-врач, уролог и т.д.). Первичный визит пациента был отражен в медицинской карте с указанием жалоб, анамнеза пациента, наследственности, трудовой занятости, диагноза врача-кардиолога, рекомендаций по посещению других специалистов или по изменению образа жизни. Далее фиксировались рекомендации пациенту и медикаментозная терапия с указанием лекарственного препарата, дозы и частоты приема.

2.3 Статистическая обработка данных

Для оценки значимости различий, обнаруженных по результатам исследования, использовали статистические методы.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи пакета программ STATISTICA 8.0 и Microsoft Excel. Для показателей, измеренных по

интервальной шкале, определяли средние значения, стандартные отклонения и ошибки среднего значения. Для показателей, измеряемых по номинальной шкале, определяли частоту показателя в процентах (%).

Для оценки статистической значимости различий относительных показателей исследований использовали критерий хи-квадрат (χ^2). В случае, если значение составляло менее 10 или 5 использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, соответственно. При сравнении средних величин количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия принимали статистически значимыми при значении параметра $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ

Во второе исследование были включены амбулаторные карты 825 пациентов с наличием в анамнезе инфаркта миокарда, в первое – 752 пациентов. В обоих исследованиях преобладали пациенты мужского пола. За пятилетний период пациентов мужского пола стало вдвое больше, чем пациенток женского пола. Количество пациентов женского пола сократилось за пять лет (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика распределения пациентов изучаемой популяции по полу

Пол	Второе исследование		Первое исследование	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
Мужской	559	67,8	442	58,8
Женский	266	32,2	310	41,2
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0

Средний возраст пациентов, включенных в исследование 2011 года, составил $63,25 \pm 10,11$ лет, пятью годами ранее – $64,0 \pm 10,4$ лет. По возрастному признаку популяции обоих исследований сопоставимы ($p > 0,05$). В таблице 2 отражены дополнительные статистические параметры возраста популяции обоих исследований.

Таблица 2 - Статистические параметры возраста пациентов

Статистический параметр возраста (лет)	Второе исследование (значение)	Первое исследование (значение)
Медиана	63	65
Среднее значение	63,25	64,0
Стандартное отклонение	10,11	10,4
Максимальное значение	87	91
Минимальное значение	30	33

Учитывая средний возраст пациентов обоих исследований, очевидно, что большая доля больных находилась в возрастной группе от 60 до 69 лет (таблица 3). Практически не изменилось число пациентов среднего возраста (37,3% в 2011 году к 35,8% в 2006 году). Лица старше 80 лет составляли 4,6% от общего количества пациентов в более позднем исследовании и 6,4% пациентов в более раннем исследовании. Значительных отличий в распределении пациентов по возрастным группам не обнаружено.

Таблица 3 - Динамика распределения пациентов по возрастным группам

Возрастные группы	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Менее 40 лет	10	1,2	5	0,7	$p>0,05$
От 40 до 49 лет	61	7,4	70	9,3	$p>0,05$
От 50 до 59 лет	237	28,7	194	25,8	$p>0,05$
От 60 до 69 лет	252	30,5	226	30,1	$p>0,05$
От 70 до 79 лет	227	27,5	208	27,7	$p>0,05$
Более 80 лет	38	4,6	48	6,4	$p>0,05$
Нет данных	-	-	1	0,1	-
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Анализ данных по наличию инвалидности среди пациентов, перенесших ИМ, выявил снижение в течение пятилетнего периода числа пациента со второй группой инвалидности (42,4% в 2011 году к 56,3% в 2006 году; $p<0,05$) и увеличение числа пациентов с третьей группой инвалидности (22,7% в 2011 году к 12,5% в 2006 году; $p<0,05$). Стоит отметить, что в обоих исследованиях преобладали пациенты с инвалидностью второй группы (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика распределения пациентов по группам инвалидности

Группа инвалидности	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1 группа	9	1,1	9	1,2	$p>0,05$
2 группа	350	42,4	423	56,3	$p<0,05$
3 группа	187	22,7	94	12,5	$p<0,05$
Нет данных/Нет	279	33,8	226	30,1	$p>0,05$
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Спустя пять лет после первого исследования врачи достоверно чаще стали указывать в медицинских картах информацию о трудовой занятости пациентов. Практически вдвое сократилось число карт, в которых не отмечена трудовая активность пациентов (21,5% в 2011 году к 43,5% в 2006 году; $p<0,05$). Стоит отметить, что большая часть пациентов обоих исследований не работает, что может быть объяснено средним возрастом больных, соответствующим пенсионному (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика оценки трудовой занятости пациентов

Наличие работы	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Да	179	21,7	80	10,6	$p<0,05$
Нет	469	56,8	345	45,9	$p<0,05$
Нет данных	177	21,5	327	43,5	$p<0,05$
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

При характеристике целевой популяции с наличием в анамнезе ИМ, в первую очередь, изучили число перенесенных ИМ. Более 80% пациентов обоих исследований имели в анамнезе только один ИМ, однако у одного пациента во втором исследовании было зафиксировано пять перенесенных ИМ (таблица 6). По сравнению с более ранним исследованием обнаружено увеличение числа

пациентов, перенесших три ИМ (1,3% в 2006 году к 2,8% в 2011 году; $p < 0,05$) и достоверно меньшее – с одним ИМ.

Таблица 6 – Динамика распределения пациентов в зависимости от количества перенесенных инфарктов миокарда

Число ИМ	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1	687	83,3	656	87,2	$p < 0,05$
2	110	13,3	83	11,0	$p > 0,05$
3	23	2,8	10	1,3	$p < 0,05$
4	4	0,5	3	0,4	$p > 0,05$
5	1	0,1	-	-	-
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Учитывая наличие рекомендаций по ведению пациентов в зависимости от проявлений ИМ по данным ЭКГ (с подъемом и без подъема сегмента ST), во втором исследовании интерес представлял анализ фиксации данной информации в медицинской документации пациента. Более чем у 90% пациентов данная информация отсутствует в медицинской документации (таблица 7). В первом исследовании эту информацию при сборе данных не учитывали.

Таблица 7 - Распределение пациентов в зависимости от ЭКГ-проявлений перенесенных инфарктов миокарда

ЭКГ-проявление	Второе исследование	
	Количество пациентов	%
ИМ с подъемом сегмента ST	42	5,1
ИМ без подъема ST	15	1,8
Нет данных	768	93,1
ВСЕГО:	825	100,0

При сравнительном анализе периода времени, прошедшего с момента первого ИМ у пациентов исследования, обнаружено, что через пять лет увеличилось число пациентов, направленных в специализированное учреждение в срок менее года после перенесенного первого ИМ (20,6% в 2011 году к 12,6% в 2006 году; $p < 0,05$). Однако также стоит принять во внимание, что у части пациентов было более одного ИМ, ввиду чего невозможно было определить период времени, которое проходит с момента самого последнего ИМ до его направления и дальнейшего ведения в специализированном кардиологическом учреждении. Информация о давности инфаркта отсутствовала в медицинской документации порядка 10% пациентов обоих исследований, где было указано о перенесенном заболевании неизвестной давности (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика распределения пациентов в зависимости от времени, прошедшего с момента первого инфаркта миокарда

Время с момента первого ИМ	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Менее 1 года	170	20,6	95	12,6	$p < 0,05$
От 1 до 4 лет	251	30,4	298	39,6	$p < 0,05$
От 5 до 9 лет	157	19,0	158	21,0	$p > 0,05$
От 10 до 19 лет	121	14,7	75	10,0	$p < 0,05$
От 20 до 29 лет	28	3,4	28	3,7	$p > 0,05$
От 30 до 39 лет	7	0,8	8	1,1	$p > 0,05$
Более 40 лет	1	0,1	3	0,4	$p > 0,05$
Нет данных	88	10,7	87	11,6	$p > 0,05$
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Для оценки возраста пациента в период развития первого ИМ данные были разбиты по возрастным группам. За пятилетний период существенных различий в возрасте пациентов на момент диагностирования первого ИМ не обнаружено. Более чем половина пациентов, включенных в первое и второе исследования, перенесли свой первый ИМ в возрасте от 50 до 69 лет (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика распределения пациентов в зависимости от возраста на момент диагностирования первого ИМ

Возрастные группы	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Менее 30 лет	1	0,1	3	0,4	$p>0,05$
От 30 до 39 лет	32	3,9	34	4,5	$p>0,05$
От 40 до 49 лет	124	15,0	120	16,0	$p>0,05$
От 50 до 59 лет	266	32,2	223	29,7	$p>0,05$
От 60 до 69 лет	203	24,6	193	25,7	$p>0,05$
От 70 до 79 лет	100	12,1	85	11,3	$p>0,05$
Более 80 лет	11	1,3	7	0,9	$p>0,05$
Нет данных	88	10,7	87	11,6	$p>0,05$
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Помимо наличия ИБС и ИМ у каждого включенного в исследования пациента имелись сопутствующие заболевания: другие ССЗ, сахарный диабет, значительно отягощающие течение основного заболевания (таблица 10), а также болезни органов дыхания, почек, желудочно-кишечного тракта, дислипидемия, наличие которых могло оказать влияние на выбор врачом того или иного препарата для конкретного пациента (таблица 11). Во втором исследовании у 91,3% пациентов было установлено наличие АГ. Вторым по распространенности ССЗ являлась хроническая сердечная недостаточность, выявленная у 79,3% пациентов. Нельзя не отметить значительные отличия в структуре сопутствующих заболеваний у пациентов через пять лет: значительно возросло количество пациентов с АГ, ХСН, атеросклерозом сосудов нижних конечностей и аритмиями. Однако пациентов со стабильной стенокардией (75,6% в 2011 году к 85,1% в 2006 году; $p<0,05$) стало меньше. Распространенность СД у пациентов с ИМ через пять лет стала выше (19,9% в 2011 году к 12,6% в 2006 году; $p<0,05$).

Таблица 10 – Динамика распространенности основных ССЗ и СД в изучаемой популяции пациентов

Заболевание	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Стабильная стенокардия	624	75,6	640	85,1	$p < 0,05$
АГ	753	91,3	648	86,2	$p < 0,05$
ХСН	654	79,3	443	58,9	$p < 0,05$
Атеросклероз сосудов головного мозга	188	22,8	127	16,9	$p < 0,05$
ОНМК	62	7,5	57	7,6	$p > 0,05$
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	47	5,7	16	2,1	$p < 0,05$
Аритмии	273	33,1	145	19,3	$p < 0,05$
СД	164	19,9	95	12,6	$p < 0,05$
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Анализ другой сопутствующей патологии выявил более частую распространенность таких заболеваний как хроническая болезнь почек (ХБП), язвенная болезнь желудка, хроническая обструктивная болезнь легких, дислипидемия у пациентов второго исследования ($p < 0,05$). Число пациентов с бронхиальной астмой не изменилось (2,3% во втором исследовании к 3,2% - в первом). Стадию ХБП врачи практически не указывали в медицинской документации пациентов.

Таблица 11 - Динамика распространенности другой сопутствующей патологии в изучаемой популяции пациентов

Заболевание	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
ХБП	62	7,5	31	4,1	$p < 0,05$
Язвенная болезнь желудка	112	13,6	54	7,2	$p < 0,05$
ХОБЛ	170	20,6	81	10,8	$p < 0,05$
Бронхиальная астма	19	2,3	24	3,2	$p > 0,05$
Дислипидемия	320	38,8	131	17,4	$p < 0,05$
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Ниже представлена дополнительная информация по сопутствующим ССЗ, а также СД, указывающая на степень прогрессии заболевания.

Ввиду высокой распространённости стабильной стенокардии среди пациентов обоих исследований дополнительно изучали функциональный класс (ФК) стенокардии. Во втором исследовании практически все пациенты (98,6%) имели указание ФК стенокардии в медицинской документации. Наиболее часто у пациентов отмечена стабильная стенокардия 2 ФК, при этом через пять лет количество пациентов именно с данным ФК заболевания увеличилось (82,5% в 2011 году к 74,8% в 2006 году; $p < 0,05$) (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика распределения пациентов в соответствии с ФК стабильной стенокардии

ФК	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1 ФК	10	1,6	7	1,1	$p > 0,05$
2 ФК	515	82,5	479	74,8	$p < 0,05$

Продолжение таблицы 12

ФК	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
3 ФК	88	14,1	152	23,8	$p>0,05$
4 ФК	2	0,3	1	0,2	$p>0,05$
Нет данных	9	1,4	1	0,2	$p>0,05$
ВСЕГО:	624	100,0	640	100,0	

Изменения также произошли в распределении пациентов по степени имеющейся АГ, которая была самым распространенным сопутствующим заболеванием. Большая часть пациентов обоих исследований имели третью степень АГ. В 2011 году таких пациентов стало достоверно больше, а пациентов со второй степенью АГ – меньше ($p<0,05$) (таблица 13).

Таблица 13 – Динамика распределения пациентов в соответствии со степенью АГ

Степень АГ	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1 степень	28	3,7	31	4,8	$p>0,05$
2 степень	131	17,4	166	25,6	$p<0,05$
3 степень	578	76,8	430	66,4	$p<0,05$
Нет данных	16	2,1	21	3,2	$p>0,05$
ВСЕГО:	753	100,0	648	100,0	

Несмотря на частое отражение степени АГ в медицинской документации, стадию заболевания врачи фиксировали крайне редко в обоих исследованиях. Во втором исследовании данная информация практически отсутствовала в медицинской документации пациента (таблица 14).

Таблица 14 – Динамика распределения пациентов в соответствии со стадией АГ

Стадия АГ	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1 стадия	-	-	2	0,3	-
2 стадия	1	0,1	13	2,0	$p<0,05$
3 стадия	14	1,9	54	8,3	$p<0,05$
4 стадия	-	-	2	0,3	-
Нет данных	738	98,0	577	89,0	$p>0,05$
ВСЕГО:	753	100,0	648	100,0	

При указании в медицинской карте наличия АГ врачи дополнительно указывали степень риска заболевания. Высокий риск наблюдался у 86,6% пациентов во втором исследовании и у 73,3% пациентов первого исследования (таблица 15). Показательно то, что пациентов с высоким риском АГ в 2011 году стало значительно больше, чем в 2006 году ($p<0,05$).

Таблица 15 – Динамика распределения пациентов в соответствии с риском АГ

Степень риска АГ	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1	-	-	1	0,2	-
2	1	0,1	8	1,2	$p<0,05$
3	23	3,1	105	16,2	$p<0,05$
4	652	86,6	475	73,3	$p<0,05$
Нет данных	77	10,2	59	9,1	$p>0,05$
ВСЕГО:	753	100,0	648	100,0	

Таким образом, результаты исследования показывают, что через пять лет пациенты с ИМ чаще имели АГ 3 степени высокого риска.

Несмотря на высокую распространенность ХСН (таблица 10), в исследуемой популяции обоих исследований, более чем у половины пациентов во втором исследовании (55,0%) и практически у всех пациентов первого исследования (84,4%) отсутствовала информация в медицинских картах о ФК заболевания. Среди пациентов с наличием такой информации, наиболее часто встречался 1 функциональный класс ХСН (42,0% в 2011 году к 1,6% в 2006 году; $p < 0,05$) (таблица 16).

Таблица 16 - Динамика распределения пациентов в соответствии с ФК ХСН

ФК ХСН	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1 ФК	275	42,0	7	1,6	$p < 0,05$
2 ФК	16	2,4	41	9,3	$p < 0,05$
3 ФК	2	0,3	21	4,7	$p < 0,05$
4 ФК	1	0,2	-	-	-
Нет данных	360	55,0	374	84,4	$p < 0,05$
ВСЕГО:	654	100,0	443	100,0	

Данные о стадии недостаточности кровообращения (НК) содержались в документации 54,1% пациентов во втором исследовании, что меньше, чем в первом исследовании (98,6%; $p < 0,05$). Наиболее распространена, как и пять лет назад, была стадия 2А (43,0% в 2011 году к 56,2% в 2006 году; $p < 0,05$), что наглядно видно из таблицы 17.

Таблица 17 – Динамика распределения пациентов в соответствии со стадией НК

Стадия НК	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Стадия 1	4	0,6	174	39,3	p<0,05
Стадия 1а	1	0,2	-	-	-
Стадия 2	54	8,3	-	-	-
Стадия 2А	281	43,0	249	56,2	p<0,05
Стадия 2Б	12	1,8	13	2,9	p>0,05
Стадия 3	2	0,3	1	0,2	p>0,05
Нет данных	300	45,9	6	1,4	p<0,05
ВСЕГО:	654	100,0	443	100,0	

Ухудшению прогноза пациентов с ССЗ способствует наличие СД. В единичных случаях (не более 6% в обоих исследованиях) отсутствовала информация о типе диабета. Среди общего числа пациентов с СД у 96,3% больных установлен диагноз СД 2 типа (таблица 18), что сопоставимо с данными 2006 года.

Таблица 18 – Динамика распределения пациентов в соответствии с типом СД

Тип СД	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1 тип	2	1,2	4	4,2	p>0,05
2 тип	158	96,3	86	90,5	p>0,05
Тип не указан	4	2,4	5	5,3	p>0,05
Всего:	164	100,0	95	100,0	

Стоит отметить, что в течение пяти лет распространенность осложнений сахарного диабета осталась практически на прежнем уровне. Лишь количество диабетических нейропатий в популяции увеличилось (14,0% в 2011 году к 5,3% в 2006 году; $p<0,05$). Среди осложнений СД также встречались: диабетическая ретинопатия, диабетическая ангиопатия, диабетическая нейропатия, диабетическая стопа (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика отражения в амбулаторных картах осложнений СД

Осложнения СД	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Диабетическая ретинопатия	15	9,1	3	3,2	$p>0,05$
Диабетическая ангиопатия	15	9,1	7	7,4	$p>0,05$
Диабетическая нейропатия	23	14,0	5	5,3	$p<0,05$
Диабетическая нефропатия	7	4,3	5	5,3	$p>0,05$
Диабетическая стопа	1	0,6	-	-	-
Нет данных	127	77,4	75	78,9	$p>0,05$
ВСЕГО:	164	100,0	95	100,0	

Имеющиеся данные о пациентах обоих исследований позволяют заключить, что исследуемая популяция состояла преимущественно из мужчин. Средний возраст пациентов составил $63,25 \pm 10,11$ лет, а возраст более половины пациентов на момент диагностирования ИМ находился в пределах 50-69 лет. Отмечается тенденция к увеличению числа пациентов, неоднократно перенесших ИМ. Повышение доли пациентов, направленных в лечебное учреждение в срок до года с момента первого ИМ, видится обнадеживающим, так как способствует своевременности получения ими медицинской помощи, направленной на

профилактику ССЗ и предотвращение ССО. Несмотря на увеличение числа пациентов с третьей группой инвалидности, большая часть имеет вторую группу инвалидности (как и пятью годами ранее). Распространенность сопутствующих заболеваний среди данной группы пациентов увеличилась по нескольким нозологиям: АГ, ХСН, аритмии, атеросклероз сосудов нижних конечностей и снижается только по стабильной стенокардии и атеросклерозу сосудов головного мозга. Среди других сопутствующих заболеваний за пятилетний период отмечается увеличение числа пациентов с ХБП, ХОБЛ, язвенной болезнью желудка.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВТОРИЧНОЙ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Изучение динамики вторичной профилактики ССЗ проводили комплексно путем изучения немедикаментозных и медикаментозных мер. Изучение немедикаментозных профилактических мер проводили ввиду наличия их непосредственной связи с дальнейшей терапией.

К немедикаментозным профилактическим мерам относили коррекцию основных модифицируемых ФР, к медикаментозным – прием фармакотерапии с доказанной эффективностью.

В рамках коррекции основных модифицируемых факторов риска предусматривается оздоровление образа жизни пациента, включающее в себя отказ от курения, соблюдение диеты, физическую активность, снижение веса и др. По ряду факторов предусмотрены целевые значения (АД, уровень сахара и липидов крови), которые позволяют судить об эффективности проводимой терапии, необходимости дополнительных мер для их нормализации.

Изучение динамики параметров основных модифицируемых факторов риска включало в себя три основных этапа.

На первом этапе изучали уровень внимания врачей к наличию у пациентов модифицируемых факторов риска по их фиксации в медицинской документации больных. На втором этапе осуществляли оценку соответствия значений модифицируемых факторов риска целевым, если это было применимо. Заключительным этапом являлась оценка врачебных рекомендаций пациенту по коррекции имеющихся факторов риска.

Провести детальный анализ динамики распространенности модифицируемых факторов риска было затруднительно ввиду достаточно низкого уровня отражения информации в амбулаторных картах пациентов.

Тем не менее, очевидны положительные сдвиги. Врачи чаще стали обращать внимание на факт курения пациента (таблица 20), однако контроль данного фактора риска остается на низком уровне.

Таблица 20 – Динамика уровня внимания врачей к курению среди целевой популяции

Статус курения	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Курит / Бросил / Никогда не курил	318	38,5	22	2,9	$p<0,05$
Нет данных	507	61,5	730	97,1	$p<0,05$
Все	825	100,0	752	100,0	

Неудивительно, что недостаточный контроль курения, как фактора риска ССЗ пациентов, отразился на крайне низком числе рекомендаций пациенту по отказу от курения. Менее 1% пациентов получили рекомендации по отказу от курения (0,4% в 2006 году и 0,8% в 2011 году).

Достоверно чаще врачи стали отмечать отношение пациента к алкоголю в медицинской документации (21,6% во втором исследовании к 0,4% в первом исследовании; $p<0,05$). Рекомендации относительно употребления алкоголя отсутствовали.

Диета остается низко контролируемым фактором риска (таблица 21), несмотря на важность ее соблюдения в рамках немедикаментозной коррекции других факторов риска (уровней липидов, глюкозы крови, АД).

Таблица 21 – Динамика уровня внимания врачей к соблюдению диеты среди целевой популяции

Соблюдение диеты	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Да / Нет	24	2,9	7	0,9	$p < 0,05$
Нет данных	801	97,1	745	99,1	$p < 0,05$
Все	825	100,0	752	100,0	

Стоит отметить, что несмотря на низкий уровень внимания врачей к соблюдению диеты пациентом, по результатам визита пациента в лечебное учреждение через пять лет кардиологи стали чаще рекомендовать соблюдение диеты больным (62,2% в 2011 году к 47,3% в 2006 году; $p < 0,05$).

Меньше всего внимания, как и пять лет назад, врачи уделяли занятиям физической активностью среди пациентов (таблица 22).

Таблица 22 – Динамика уровня внимания врачей к физической активности среди целевой популяции

Физическая активность	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Да / Нет	11	1,3	1	0,1	$p > 0,05$
Нет данных	814	98,7	751	99,9	$p > 0,05$
Все	825	100,0	752	100,0	

Анализ рекомендаций пациенту по занятиям физической активностью выявил парадоксальное снижение через пять лет их числа (13,0% в 2011 году к 26,3% в 2006 году; $p < 0,05$).

Достоверно чаще врачи стали уделять внимание основным параметрам липидного профиля и отражению лабораторных значений показателей в медицинской документации (таблица 23). В 11,0% картах более позднего исследования также есть указание о значении параметра холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП).

Несмотря на то, что во втором исследовании у более половины пациентов зафиксированы значения ОХС и триглицеридов (68,6% и 51,6% соответственно), нельзя назвать надлежащим контроль липидограммы. Крайне важный параметр ХС ЛПНП зафиксирован хоть и чаще, чем пять лет назад, но только в 28,8% случаев.

Таблица 23 – Динамика отражения в амбулаторных картах пациентов информации об основных показателях липидного профиля

Показатель липидного профиля	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
ОХС	566	68,6	352	46,8	p<0,05
ХС ЛПНП	238	28,8	114	15,2	p<0,05
ТГ	426	51,6	283	37,6	p<0,05
ХС ЛПВП	204	24,7	110	14,6	p<0,05
ХС ЛПОНП	91	11,0	-	-	-
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

При оценке средних значений показателей липидного профиля, в первую очередь, все параметры были пересчитаны в ммоль/л (из мг/дл согласно стандартным формулам пересчета) (таблица 24). Средние значения показателей липидного обмена через пять лет значительно превышают целевой уровень, однако следует отметить достоверное снижение среднего значения общего холестерина, что повлияло и на то, что сократилось число пациентов со значением индивидуального ОХС выше целевого.

Таблица 24 - Статистические показатели основных показателей липидного профиля пациентов в исследовании

Показатель липидного профиля	Второе исследование, $M \pm m(\text{med})$, ммоль/л	Первое исследование, $M \pm m(\text{med})$, ммоль/л	Статистическая значимость
ОХС	$5,56 \pm 1,49$ (5,40)	$5,89 \pm 1,29$ (5,82)	$p < 0,05$
ТГ	$1,86 \pm 1,28$ (1,57)	$1,90 \pm 1,18$ (1,55)	$p > 0,05$
ХС ЛПНП	$3,52 \pm 1,59$ (3,37)	$3,69 \pm 1,55$ (3,44)	$p > 0,05$
ХС ЛПВП	$1,27 \pm 0,35$ (1,22)	$1,43 \pm 0,77$ (1,28)	$p > 0,05$
ХС ЛПОНП	$0,87 \pm 0,76$ (0,7)	-	-

Так, анализ соответствия целевым значениям индивидуальных параметров липидного спектра выявил достоверное снижение числа пациентов с высокими значениями ОХС в 2011 году по сравнению с 2006 годом (76,5% против 87,2%; $p < 0,05$). По другим показателям отличий за пятилетний период не выявлено. Отклонения показателей липидного профиля от целевых указаны в таблице 25. Тем не менее, количество пациентов с отклонениями в ОХС и ХС ЛПНП крайне высоко, что может указывать на необходимость интенсификации липидоснижающей терапии в целевой популяции пациентов.

Таблица 25 – Динамика распределения пациентов с отклонениями параметров липидного профиля от целевых значений

Значение параметра	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л	433	76,5	307	87,2	$p < 0,05$
ХС ЛПНП $\geq 2,5$ ммоль/л	175	73,5	91	79,8	$p > 0,05$

Продолжение таблицы 25

Значение параметра	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	190	44,6	124	43,8	p>0,05
ХС ЛПВП $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин	61	29,9	25	22,7	p>0,05

Другим важным фактором риска, подлежащим оценке, являлось ожирение. Наличие ожирения у пациентов определяли по соответствию рассчитанного ИМТ классификации ожирения по ВОЗ.

Для расчета ИМТ использовали данные о весе и росте пациента, указанные в амбулаторных картах больных.

Во втором исследовании в 25,7% случаев в медицинских картах пациентов содержалась информация об их весе и росте (таблица 26). Несмотря на явно недостаточный уровень отражения данной информации, она стала появляться в медицинских картах значительно чаще в сравнении с первым исследованием (7,8% в 2006 году; p<0,05).

Таблица 26 – Динамика отражения в амбулаторных картах данных о росте и весе пациентов

Наличие данных о весе и росте	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Есть	212	25,7	59	7,8	p<0,05
Нет	613	74,3	693	92,2	p<0,05
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Основные статистические показатели роста, массы тела и ИМТ указаны в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика основных статистических показателей роста, массы тела и ИМТ пациентов

Исследуемый параметр	Второе исследование, $M \pm m(\text{med})$	Первое исследование, $M \pm m(\text{med})$	Статистическая значимость
Рост, см	170,7 $\pm$ 8,9 (170,5)	167,5 $\pm$ 11,1 (165,0)	$p < 0,05$
Масса тела, кг	85,8 $\pm$ 16,7 (83,0)	83,2 $\pm$ 18,7 (82,0)	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ²	29,3 $\pm$ 4,8 (28,8)	29,6 $\pm$ 5,7 (27,9)	$p > 0,05$

У пациентов с доступными данными о росте и весе был рассчитан ИМТ, который в норме оказался только у 23,6% пациентов второго исследования (таблица 28). Значительных различий в распределении пациентов в зависимости от ИМТ по сравнению с более ранним исследованием не обнаружено.

Таблица 28 – Динамика распределения пациентов в зависимости от значения ИМТ

Значение ИМТ	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Норма ($18,5 \leq \text{ИМТ} < 25,0$ кг/м ²)	50	23,6	14	23,7	$p > 0,05$
Избыточная масса тела ($25,0 \leq \text{ИМТ} < 30,0$ кг/м ²)	66	31,1	19	32,2	$p > 0,05$
Ожирение 1 степени ($30,0 \leq \text{ИМТ} < 35,0$ кг/м ²)	69	32,5	13	22,0	$p > 0,05$
Ожирение 2 степени ($35,0 \leq \text{ИМТ} < 40,0$ кг/м ²)	23	10,8	11	18,6	$p > 0,05$
Ожирение 3 степени ($\text{ИМТ} \geq 40,0$ кг/м ²)	4	1,9	2	3,4	$p > 0,05$
ВСЕГО:	212	100,0	59	100,0	

Для оценки влияния АГ, как отдельного ФР, на прогноз того или иного пациента важным являлось не только отражение имеющегося заболевания артериальной гипертензии (таблица 10), но и значений систолического и диастолического АД. В первую очередь, обращает внимание высокий уровень отражения информации об уровне АД пациента на момент его визита в лечебное учреждение. В первом исследовании информация содержалась в 95,6% медицинских карт пациентов, во втором исследовании – в 96,5% карт. Динамика изменений основных статистических показателей АД указана в таблице 29.

Таблица 29 – Динамика изменений основных статистических показателей САД и ДАД

Статистический параметр	Второе исследование		Первое исследование	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Минимальное значение, мм рт. ст.	70	50	80	50
Максимальное значение, мм рт. ст.	260	180	220	130
Медиана, мм рт. ст.	140	80	140	80
Среднее значение, мм рт. ст.	138,3	82,3	141,9	84,7
Стандартное отклонение, мм рт. ст.	23,5	12,3	22,3	11,2

При сравнении среднего значения САД и ДАД выявлено снижение средних значений показателей за пять лет ($p < 0,05$). Стоит отметить, что во втором исследовании среднее значение АД пациентов исследуемой популяции (138,3/82,3 мм рт. ст.) соответствует целевому, чего еще пять лет назад не было

Анализ АД среди пациентов выявил достоверное снижение числа больных с уровнем давления выше целевого. Практически вдвое сократилось число пациентов с уровнем давления выше 140/90 мм рт. ст. Также стало меньше пациентов через пять лет с повышенными уровнями САД (52,4% в 2011 году к

58,1% в 2006 году; $p<0,05$) или ДАД (33,3% в 2011 году к 41,9% в 2006 году; $p<0,05$) (таблица 30).

Таблица 30 – Динамика распределения пациентов в зависимости от текущих значений АД

Уровень АД	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
САД ≥ 140 мм рт. ст.	417	52,4	418	58,1	$p<0,05$
ДАД ≥ 90 мм рт. ст.	265	33,3	301	41,9	$p<0,05$
САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90	251	31,5	442	61,5	$p<0,05$
САД < 100 мм рт. ст.	7	0,9	6	0,83	$p>0,05$
ДАД < 60 мм рт. ст.	4	0,5	2	0,28	$p>0,05$
САД < 100 или ДАД < 60	3	0,4	8	1,11	$p>0,05$
ВСЕГО:	796	100,0	719	100,0	

Несмотря на позитивную картину снижения числа пациентов с нецелевыми значениями АД, обращает на себя внимание факт практически полного отсутствия рекомендаций пациенту по контролю АД. В 2011 году только в 0,4% медицинских карт отражена необходимость контроля пациентом своего АД. Даже пять лет назад показатель был несколько выше – 2,4%.

Для пациентов с диагностированным СД (19,9% в 2011 году и 12,6% в 2006 году) крайне важен контроль уровня глюкозы в крови (таблица 31). Среди всех пациентов второго исследования уровень глюкозы был отмечен у 32,8% пациентов, что достоверно чаще, чем в 2006 году (21,1%; $p<0,05$).

Таблица 31 – Динамика изменений статистических параметров содержания в крови пациентов глюкозы натощак

Статистический параметр	Второе исследование, ммоль/л	Первое исследование, ммоль/л
Минимальное значение	3,8	3,5
Максимальное значение	19,3	22,0
Медиана	5,52	5,4
Среднее значение	6,23	5,8
Стандартное отклонение	2,29	2,08

Отмечается, что среднее значение уровня глюкозы в крови составило $6,23 \pm 2,29$ ммоль/л во втором исследовании, что превышает средний уровень глюкозы пятилетней давности ($p < 0,05$).

Следует особо отметить, что через пять лет отмечено увеличение числа рекомендаций пациенту по контролю биохимических показателей (5,7% в 2011 году к 0,1% в 2006 году).

По результатам оценки динамики вторичной немедикаментозной профилактики за пятилетний период можно отметить повышение уровня внимания врачей к большинству модифицируемых ФР пациентов: курению, несоблюдению диеты. Врачи чаще стали фиксировать лабораторные значения показателей, по которым установлены целевые значения для исследуемой популяции. Тем не менее, несмотря на позитивные изменения в вопросе контроля модифицируемых ФР, а также выявленное снижение числа пациентов с высокими значениями ОХС, сдвигом в сторону нормализации уровня АД, немедикаментозную вторичную профилактику ССЗ у пациентов, перенесших ИМ, нельзя назвать оптимальной. Сохраняется высокая доля пациентов, у которых контроль ФР не осуществлялся. На крайне низком уровне находится коррекция ФР согласно рекомендациям врача пациенту.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВТОРИЧНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Согласно актуальным на момент проведения второго исследования российским и зарубежным рекомендациям по лекарственной терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в перечне назначаемых лекарств должны присутствовать основные 4 группы лекарственных препаратов (Класс показаний I. Уровень доказательности A). Рисунок 1 отражает динамику распределения назначений основных профилактических групп препаратов.

Стоит отметить, что через пять лет назначения основных профилактических классов достоверно увеличились (антитромбоцитарные средства, бета-адреноблокаторы, статины). На одном уровне через пять лет оказались только назначения ингибиторов АПФ (75,8% в 2011 году к 74,6% в 2006 году).

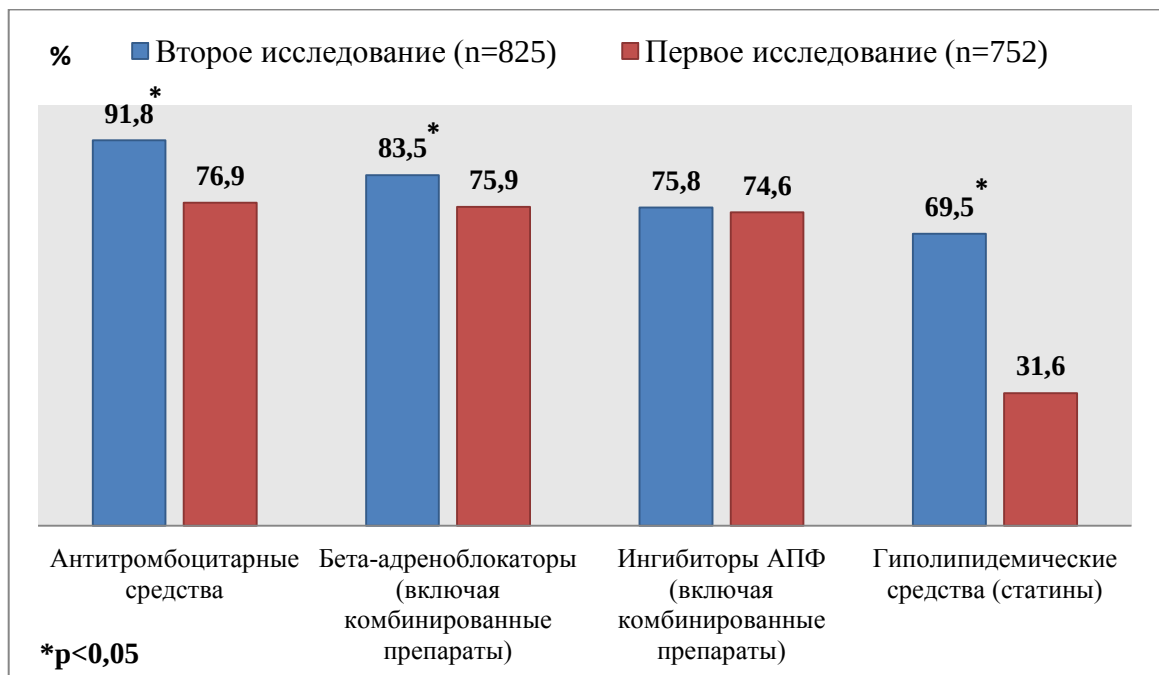


Рисунок 1 - Динамика частоты назначения основных профилактических групп.

Ограничениями к назначению терапии с доказанной эффективностью у пациентов являлись непереносимость или противопоказания к приему

определенного ЛС, что определяли по фиксации информации врачами в медицинских картах больных.

При анализе данных непереносимость ЛС встречалась чаще у пациентов второго исследования (13,3% к 4,4%; $p<0,05$). При этом в общей популяции второго исследования в 7,8% случаев ($n=64$) врачами зафиксирована непереносимость сердечно-сосудистых препаратов, а в первом исследовании – в 1,2% ($n=9$) ($p<0,05$). Перечень сердечно-сосудистых препаратов, к которым была зафиксирована непереносимость отражен на рисунке 2.

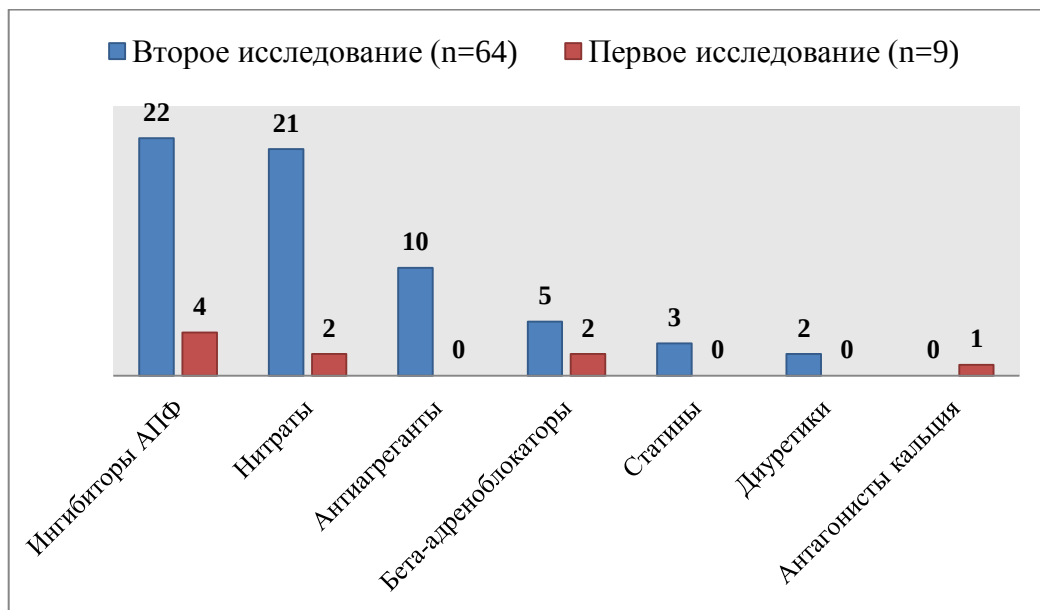


Рисунок 2 – Распределение сердечно-сосудистых ЛС в зависимости от непереносимости их пациентами.

Таким образом, принимая во внимание единичные случаи непереносимости пациентами рекомендуемых групп препаратов (она не превышала 3% по каждой из групп ЛС с доказанной эффективностью) в целях оценки лекарственных назначений данный показатель не учитывали.

В каждой из профилактических групп препаратов также обнаружены изменения за пятилетний период как в назначениях конкретных препаратов, так и их дозировках.

5.1 Изучение динамики изменений в гиполипидемической терапии

Важным результатом исследования является увеличение практически вдвое назначений статинов пациентам, перенесшим ИМ (рисунок 1). Тем не менее, структура назначений препаратов не изменилась. Наиболее часто назначаемыми препаратами остались симвастатин (43,3% в 2011 году к 53,4% в 2006 году; $p < 0,05$) и аторвастатин (45,5% в 2011 году к 45,0% в 2006 году), хотя число назначений симвастатина достоверно стало ниже. Интересно, что в 9,1% случаев пациентам выписывали статины без указания наименования конкретного лекарственного препарата (как международного непатентованного наименования (МНН), так и ТН) (таблица 32). Обращает на себя внимание достаточно низкий уровень рекомендаций пациенту по приему розувастатина, несмотря на большую доказательную базу по его использованию (согласно исследованиям Comets, Lunar, Mercury-I, Solar, Stellar, входящих в программу GALAXY), а также имеющиеся данные исследования ASTEROID об обратном развитии атеросклероза при его приеме. За пять лет обнаружена лишь тенденция к его более частому назначению (2,1% в 2011 году к 0,4% в 2006 году; $0,05 < p < 0,1$). Возможно, редкое назначение розувастатина объясняется высокой ценой оригинального препарата, а также отсутствием достаточного количества доступных аналогов на фармацевтическом рынке. На момент более позднего исследования на российском рынке присутствовал только Мертенил.

Таблица 32 – Динамика изменения частоты назначения статинов

Статин	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Симвастатин	248	43,3	127	53,4	$p < 0,05$
Аторвастатин	261	45,5	107	45,0	$p > 0,05$
Ловастатин	-	-	3	1,3	-

Продолжение таблицы 32

Статин	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Розувастатин	12	2,1	1	0,4	0,05<p<0,1
Статины (без МНН и ТН)	52	9,1	-	-	-
ВСЕГО:	573	100,0	238	100,0	

Для наиболее часто назначаемых симвастатина и аторвастатина изучали рекомендации по приему их суточных доз.

Обнаружено достоверное увеличение числа рекомендаций симвастатина в суточной дозе 20 мг (64,5% в 2011 году к 33,9% в 2006 году) и снижение назначений суточной дозы 10 мг (с 59,1% в 2006 году до 31,0% в 2011 году). Данный результат выглядит обнадеживающим, так как в совокупности за пять лет не обнаружено назначений препарата в начальной неэффективной дозе 5 мг, а более половины пациентов принимают препарат в рекомендуемой суточной дозе 20 мг (таблица 33).

Таблица 33 – Динамика изменения назначений суточных доз симвастатина

Суточная доза симвастатина (мг)	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
5	-	-	1	0,8	-
10	77	31,0	75	59,1	p<0,05
20	160	64,5	43	33,9	p<0,05
40	7	2,8	5	3,9	p>0,05
Нет данных	4	1,6	3	2,4	p>0,05
ВСЕГО:	248	100,0	127	100,0	

Аторвастатин в 2011 году в суточной дозе 10 и 20 мг выписывали 46,0% и 47,9% пациентам соответственно. При этом за пять лет наблюдается сдвиг в

сторону назначений более высоких суточных доз препарата (20 мг), в назначениях появляется суточная доза 40 мг, что сопровождалось снижением назначений суточных доз 10 мг (таблица 34).

Таблица 34 - Динамика изменения назначений суточных доз аторвастатина

Суточная доза аторвастатина (мг)	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
5	-	-	1	0,9	-
10	120	46,0	75	70,1	$p < 0,05$
20	125	47,9	30	28,0	$p < 0,05$
40	11	4,2	-	-	-
Нет данных	5	1,9	1	0,9	$p > 0,05$
ВСЕГО:	261	100,0	107	100,0	

Во втором исследовании в рамках исследования рационального использования ЛС дополнительно изучали структуру назначения торговых наименований аторвастатина, симвастатина и розувастатина. Достаточно часто врачи рекомендовали препараты по МНН, только для розувастатина обнаружены назначения преимущественно определенного торгового наименования. Симвастатин (МНН) был рекомендован 44,8% пациентов, аторвастатин (МНН) – 49,4%.

Перечни торговых наименований статинов указаны на рисунках 3-5. Распределение назначений ТН статинов рассчитано для каждого конкретного препарата по отдельности. Среди назначаемых торговых наименований аторвастатина чаще всего врачи назначали Торвакард (31,8%), являющийся импортным аналогом аторвастатина. Среди симвастатинов наиболее назначаемым стал воспроизведенный Симгал (39,1% назначений).

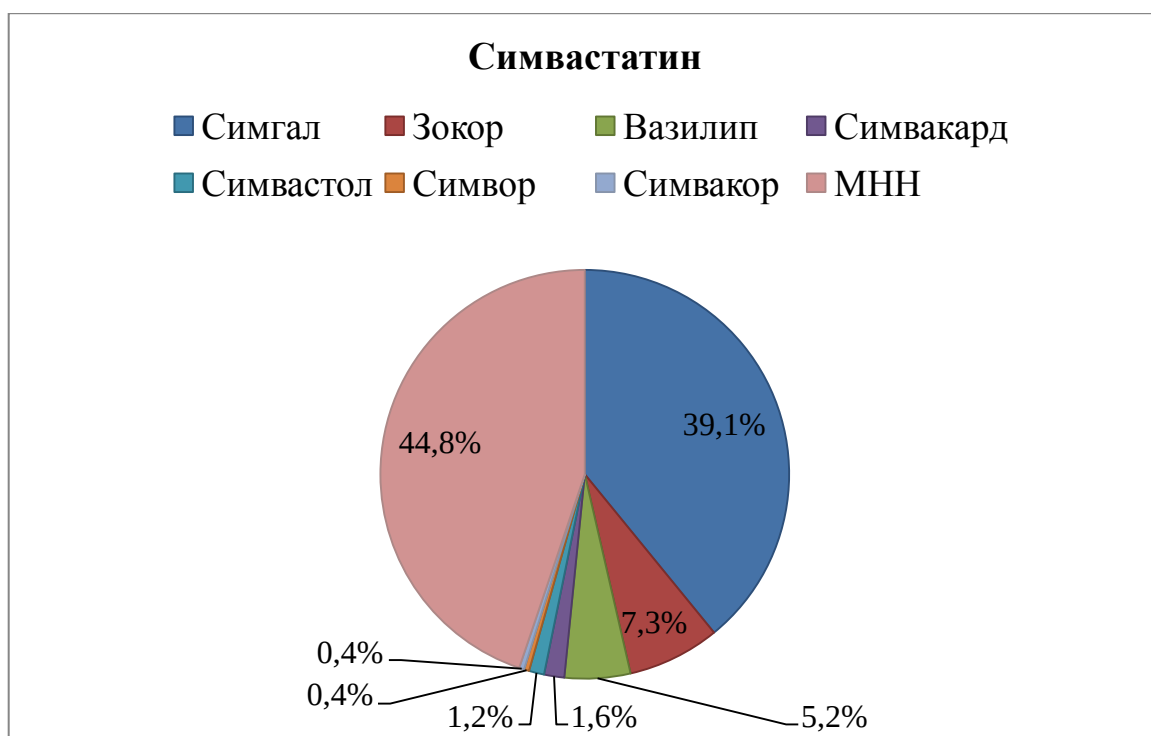


Рисунок 3 – Частота назначений (%) основных торговых наименований симвастатина.

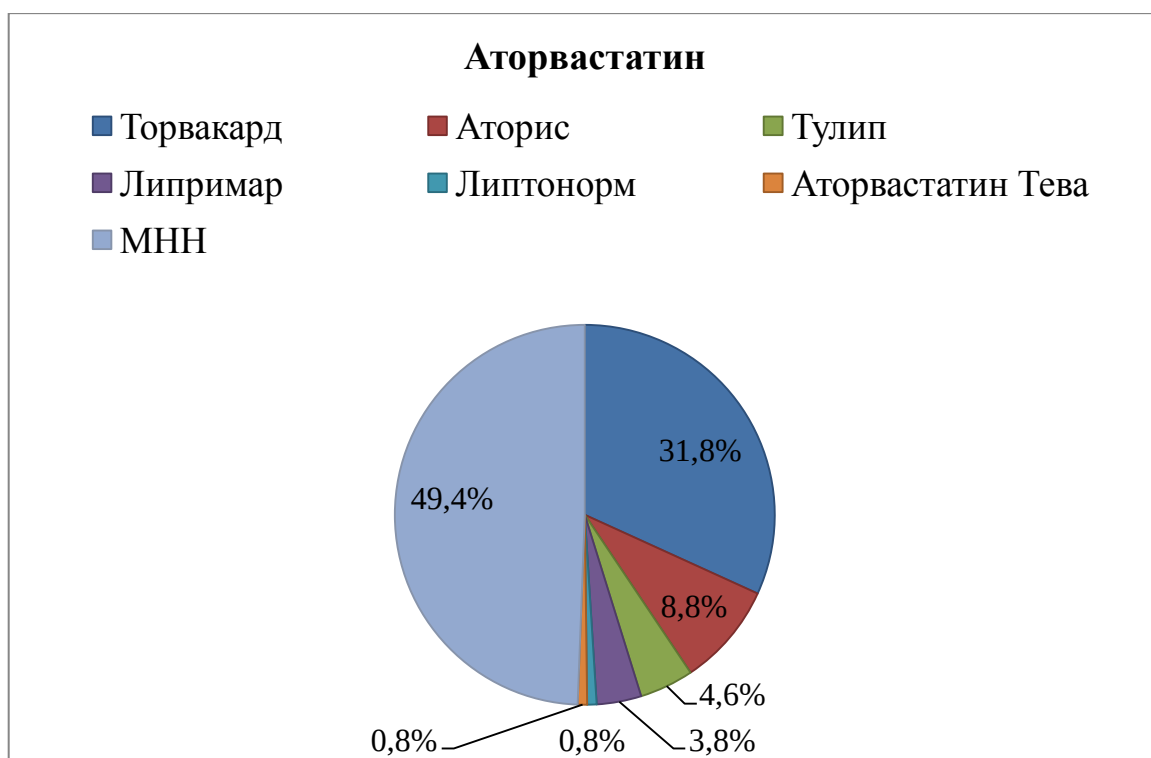


Рисунок 4 – Частота назначений (%) основных торговых наименований аторвастатина.

При анализе назначений розувастатина, терапия которым относится к умеренно- и высокоинтенсивной, обнаружено преобладающее число назначений по приему оригинального препарата Крестор (66,7%) несмотря на наличие генерика Мертенил. Четверти пациентам назначен препарат без указания конкретного наименования, выбор которого будет зависеть от множества факторов: личный выбор пациента, консультирование фармацевтическим работником в аптечной организации, наличие препаратов в аптечной организации и т.д.

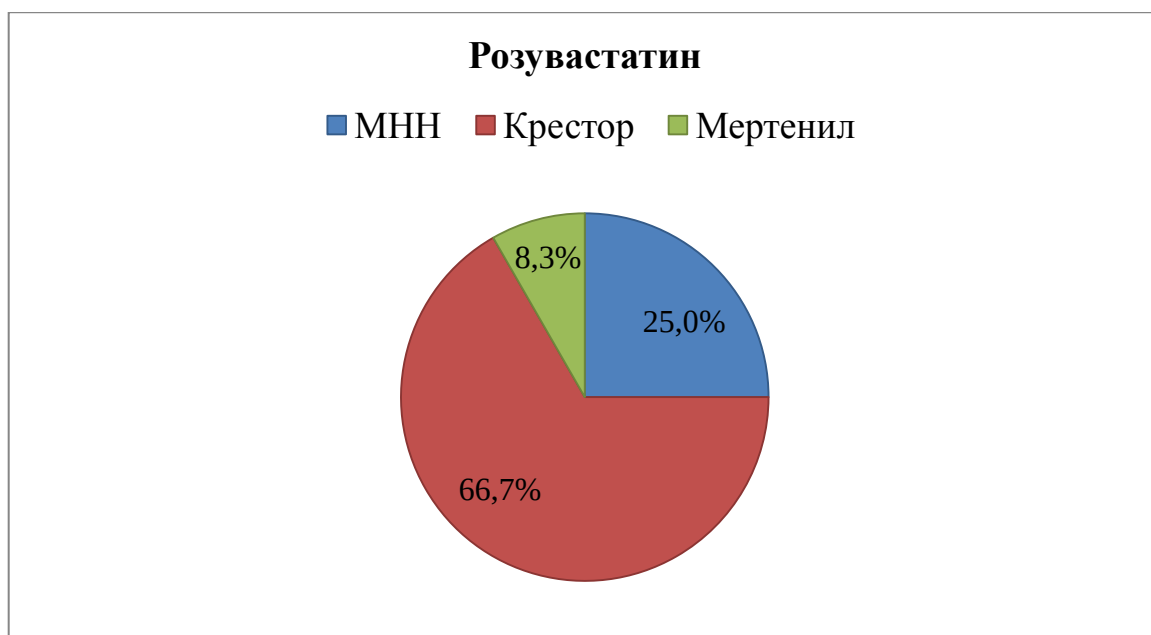


Рисунок 5 – Частота назначений (%) основных торговых наименований розувастатина.

Среди других липидоснижающих препаратов в назначениях через пять лет встречались омега-3 и фибраты. В общей сложности препараты были назначены только 0,6% пациентов. Несмотря на высокий уровень назначений статинов пациентам, перенесшим ИМ, его нельзя назвать достаточным. Более 30% пациентов остаются без липидоснижающей терапии. Основными используемыми статинами, как и прежде, остаются аторвастатин и симвастатин, в единичных случаях обнаружены назначения розувастатина. Проведенный анализ суточных доз выявил сдвиг в сторону их увеличения и соответствия рекомендуемым терапевтически эффективным.

5.2 Изучение динамики изменений в терапии ингибиторами АПФ

Назначения ингибиторов АПФ за пять лет практически не изменились (рисунок 1), однако внутри группы произошли существенные изменения. Достоверно увеличилось за пятилетний период число рекомендаций эналаприла (с 24,8% в 2006 году до 42,6% в 2011 году; $p < 0,05$) и лизиноприла (с 2,9% в 2006 году до 6,7% в 2011 году; $p < 0,05$). Тем не менее, через пять лет наиболее назначаемыми ингибиторами АПФ все также остались эналаприл, периндоприл и фозиноприл, хотя относительное число назначений последнего снизилось почти вдвое (с 22,3% в 2006 году до 12,8% в 2011 году; $p < 0,05$) (таблица 35).

Таблица 35 - Динамика изменения частоты назначения ингибиторов АПФ

Ингибитор АПФ	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Каптоприл	6	1,0	15	2,7	$p < 0,05$
Эналаприл	266	42,6	139	24,8	$p < 0,05$
Лизиноприл	42	6,7	16	2,9	$p < 0,05$
Периндоприл	168	26,9	136	24,2	$p > 0,05$
Фозиноприл	80	12,8	125	22,3	$p < 0,05$
Квинаприл	-	-	25	4,5	-
Рамиприл	7	1,1	19	3,4	$p < 0,05$
Моэксиприл	-	-	2	0,4	-
Хинаприл	5	0,8	-	-	-
Зофеноприл	1	0,2	-	-	-
Спироприл	-	-	1	0,2	-
Комбинированные препараты ингибиторов АПФ	52	8,3	91	16,2	$p < 0,05$
ВСЕГО:	625	100,0	561	100,0	

Обращает на себя внимание достоверное снижение приема комбинированных препаратов ингибиторов АПФ (с диуретиками, антагонистами кальция) во втором исследовании. Проведенный анализ назначаемых комбинаций (таблица 36) выявил снижение за пять лет числа рекомендаций эналаприла с гидрохлоротиазидом (с 84,6% в 2006 году до 53,8% в 2011 году; $p<0,05$) и увеличение использования комбинации периндоприла с индапамидом (с 7,7% в 2006 году до 28,8% в 2011 году; $p<0,05$).

Таблица 36 – Динамика изменения частоты назначения комбинированных препаратов ингибиторов АПФ

Комбинированный препарат	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Ингибитор АПФ + диуретик					
эналаприл + гидрохлоротиазид	28	53,8	77	84,6	p<0,05
эналаприл + индапамид	1	1,9	-	-	-
периндоприл + индапамид	15	28,8	7	7,7	p<0,05
Лизиноприл + гидрохлоротиазид	3	5,8	-	-	-
каптоприл + гидрохлоротиазид	-	-	6	6,6	-
Ингибитор АПФ + антагонист кальция					
трандолаприл + верапамил	-	-	1	1,1	-
периндоприл+амлодипин	5	9,6	-	-	-
ВСЕГО:	52	100,0	91	100,0	

В анализ суточных дозировок препаратов включили наиболее часто назначаемые эналаприл и периндоприл.

Через пять лет в рекомендациях пациенту стала присутствовать суточная дозировка 40 мг эналаприла (4,5%), чего ранее не было. Достоверно выросло число назначений эналаприла в дозе 20 мг/сут (с 12,2% в 2006 году до 30,5% в 2011 году; $p < 0,05$). Обнаружено, что, если пять лет назад более трети пациентам, получающим эналаприл, врачи рекомендовали суточные дозы 5 и 10 мг, то во втором исследовании – 10 и 20 мг (таблица 37).

Таблица 37 – Динамика изменения назначений суточных доз эналаприла

Суточная доза эналаприла (мг)	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
40	12	4,5	-	-	-
25	-	-	1	0,7	-
20	81	30,5	17	12,2	$p < 0,05$
15	2	0,8	-	-	-
10	89	33,5	58	41,7	$p > 0,05$
5	47	17,7	35	25,2	$p > 0,05$
2,5	29	10,9	21	15,1	$p > 0,05$
1,25	4	1,5	-	-	-
Нет данных	2	0,8	7	5,0	$p < 0,05$
ВСЕГО:	266	100,0	139	100,0	

Для анализа назначений суточных доз периндоприла, в первую очередь, потребовалось провести соответствие дозировок периндоприла аргинина и периндоприла третбутиламина ввиду того, что в первом исследовании оценку назначаемой дозировки осуществляли для периндоприла третбутиламина. Так, назначение периндоприла в дозе 2 мг соответствует периндоприлу аргинину 2,5 мг, 4 мг – 5 мг периндоприла аргинина, 8 мг – 10 мг периндоприла аргинина.

Обнаружен сдвиг в сторону назначений периндоприла в более высоких суточных дозах. Если треть пациентов в первом исследовании получали периндоприл в начальной дозе, то во втором исследовании около половины – в дозе 5 мг/сут, а десятая часть – 10 мг/сут. Рекомендации пациенту суточной дозы 10 мг за пять лет достоверно увеличились (до 10,7% в 2011 году; $p<0,05$), что логично повлияло на снижение назначений периндоприла в дозе 5 мг (с 62,5% в 2006 году до 50,0% в 2011 году; $p<0,05$) (таблица 38).

Таблица 38 – Динамика изменения назначений суточных доз периндоприла

Суточная доза периндоприла (мг)	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
10	18	10,7	6	4,4	$p<0,05$
8					
6	-	-	1	0,7	-
5	84	50,0	85	62,5	$p<0,05$
4					
3,75	1	0,6	-	-	-
2,5	53	31,5	42	30,9	$p>0,05$
2					
1,25	4	2,4	-	-	-
Нет данных	5	3,0	2	1,5	$p>0,05$
ВСЕГО:	168	100,0	136	100,0	

Структуры назначений торговых наименований эналаприла и периндоприла указаны на рисунках 6 и 7. Заметим, что эналаприл чаще всего рекомендовали в виде МНН (61,3% назначений второго исследования). Среди торговых названий лидировали рекомендации импортного аналога Энап (29,3%). Анализ назначений ТН периндоприла выявил противоположную картину: чаще всего использовали оригинальный Престариум (58,9% врачебных рекомендаций), а МНН был назначен только 35,7% пациентов.

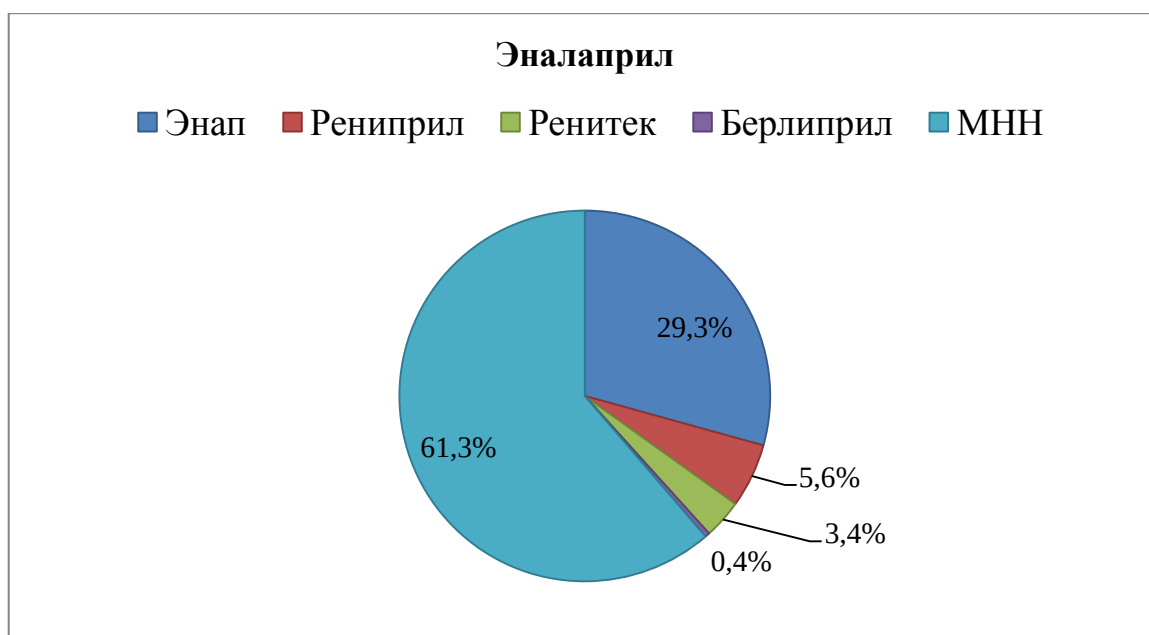


Рисунок 6 - Частота назначений (%) основных торговых наименований эналаприла.

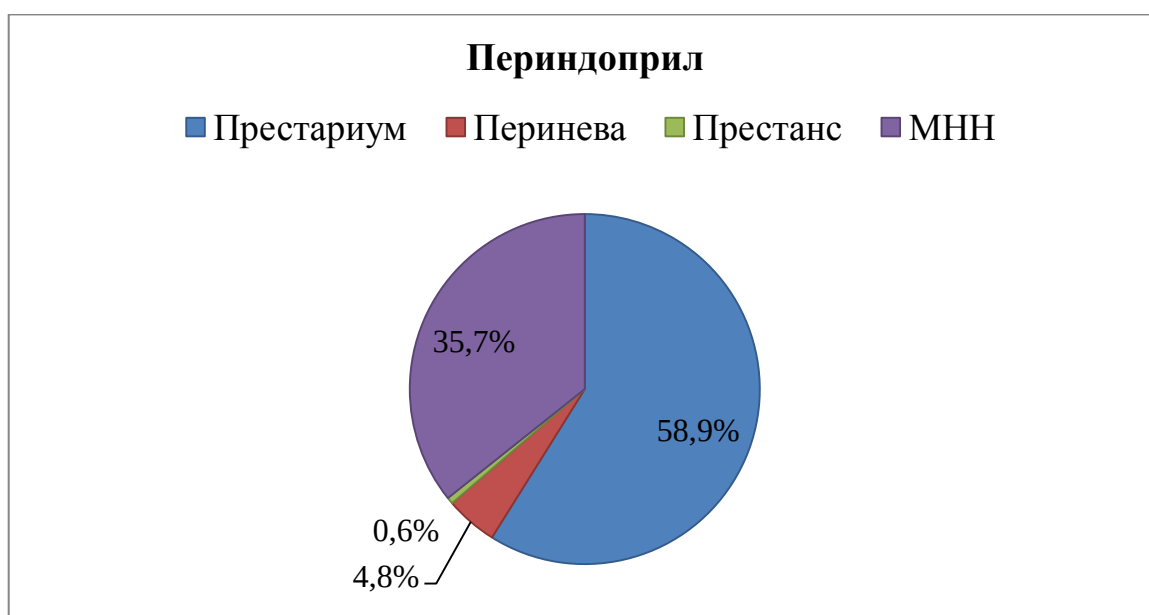


Рисунок 7 - Частота назначений (%) основных торговых наименований периндоприла.

В целом, анализ динамики назначений ингибиторов АПФ показал, что несмотря на отсутствие динамики в назначении ингибиторов АПФ за пять лет несомненно важным является обнаруженный сдвиг в назначениях более высоких суточных доз препаратов. Однако вызывает вопросы обнаруженная через пять лет внутригрупповая картина назначений ингибиторов АПФ. По результатам

крупных РКИ доказана польза использования для пациентов, перенесших ИМ, таких представителей группы ингибиторов АПФ, как каптоприл, рамиприл, трандолаприл, эналаприл. В нашем исследовании обнаружено достоверное снижение количества назначений каптоприла и рамиприла. Трандолаприл и вовсе отсутствовал. Интересным представляется и тот факт, что в рекомендациях не указан периндоприл, однако в обоих одномоментных исследованиях обнаружен высокий процент его назначений. Частое использование препарата в практической деятельности может быть обусловлено доказательной базой исследования EUROPA, в котором принимали участие пациенты с ИМ в анамнезе и была показана польза приема периндоприла, в том числе в комплексе с бета-адреноблокаторами.

5.3 Изучение динамики изменений в терапии бета-адреноблокаторами

Медикаментозная вторичная профилактика БАБ за пять лет улучшилась, уровень рекомендаций стал достаточно высоким (рисунок 1). В общей структуре назначений принципиальных изменений не обнаружено. Как и пять лет назад наиболее часто пациентам, перенесшим ИМ, врачи рекомендовали бисопролол, метопролол, карведилол. Тем не менее, через пять лет лидером назначений стал бисопролол. Его рекомендовали в первом исследовании чуть более трети пациентов (33,6%), во втором исследовании – уже половине (53,4%; $p < 0,05$). В то же время снизилось число рекомендаций метопролола (с 37,3% до 25,5%; $p < 0,05$) (таблица 39). Среди других препаратов отмечено снижение за пятилетний период использования атенолола (с 8,2% в 2006 году до 2,5% в 2011 году; $p < 0,05$), что обосновано с позиций доказательной медицины, так как данные клинических исследований не обнаружили положительных результатов при приеме атенолола пациентами, перенесшими ИМ.

Таблица 39 – Динамика изменения частоты назначений бета-адреноблокаторов

Бета-адреноблокатор	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Пропранолол	1	0,1	1	0,2	$p>0,05$
Атенолол	17	2,5	47	8,2	$p<0,05$
Метопролол (включая комбинированные препараты)	176	25,5	213	37,3	$p<0,05$
Бисопролол	368	53,4	192	33,6	$p<0,05$
Бетаксолол	1	0,1	28	4,9	$p<0,05$
Небиволол	51	7,4	17	3,0	$p<0,05$
Карведилол	75	10,9	62	10,9	$p>0,05$
ВСЕГО:	689	100,0	571	100,0	

Анализ суточных назначений бета-адреноблокаторов также осуществляли среди наиболее часто назначаемых бисопролола и метопролола.

Для пациентов, перенесших ИМ, согласно инструкции по медицинскому применению препарата метопролола тартрат показан прием суточной дозы 100-200 мг. В назначениях обоих одномоментных исследований максимальная доза 200 мг/сут отсутствовала, что возможно объясняется приемом комбинированной терапии пациентом и на этом фоне достижением необходимых терапевтических эффектов. Рекомендуемая доза 100 мг/сут через пять лет стала появляться в назначениях пациенту достоверно чаще (0,5% в 2006 году к 21,6% в 2011 году; $p<0,05$). Основная используемая в назначениях суточная доза метопролола сменилась с дозы 25 мг (47,0% рекомендаций в 2006 году) на дозу 50 мг (43,8% в 2011 году) (таблица 40).

Таблица 40 – Динамика изменения назначений суточных доз метопролола

Суточная доза метопролола (мг)	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
100	38	21,6	1	0,5	p<0,05
75	4	2,3	-	-	-
50	77	43,8	79	37,1	p>0,05
25	22	12,5	100	47,0	p<0,05
20	1	0,6	2	0,9	p>0,05
12,5	-	-	26	12,2	-
Нет данных	31	17,6	5	2,3	p<0,05
ВСЕГО:	176	100,0	213	100,0	

Указанные в таблице 41 суточные дозы бисопролола позволяют сделать вывод о том, что треть пациентов все также получает достаточно низкую дозу препарата 2,5 мг/сут (32,8% в 2006 году к 32,6% в 2011 году). Наиболее часто используемая начальная доза препарата (5 мг/сут) через пять лет стала назначаться врачами реже (64,6% в 2006 году к 51,4% в 2011 году; p<0,05), а количество пациентов, получающих дозу 10 мг/сут, увеличилось до 9,0% во втором исследовании.

Таблица 41 – Динамика изменения назначений суточных доз бисопролола

Суточная доза бисопролола (мг)	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
10	33	9,0	2	1,0	p<0,05
7,5	5	1,4	2	1,0	p>0,05
5	189	51,4	124	64,6	p<0,05
2,5	120	32,6	63	32,8	p>0,05
2	1	0,3	-	-	-

Продолжение таблицы 41

Суточная доза бисопролола (мг)	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
1,25	12	3,3	-	-	-
Нет данных	5	1,4	1	0,5	p>0,05
ВСЕГО:	368	100,0	192	100,0	

Результаты изучения рекомендаций ТН бета-адреноблокаторов на примере метопролола и бисопролола отражены на рисунках 8 и 9. Оба препарата врачи рекомендовали чаще в виде конкретных торговых наименований, чем по МНН. Метопролол и бисопролол без указания торгового наименования были рекомендованы в 44,8% и 39,1% случаев соответственно. Метопролол в 31,0% случаев выписывали в виде импортного воспроизведенного аналога Вазокардин, а бисопролол – в виде оригинального Конкор/Конкор Кор (35,3% назначений).

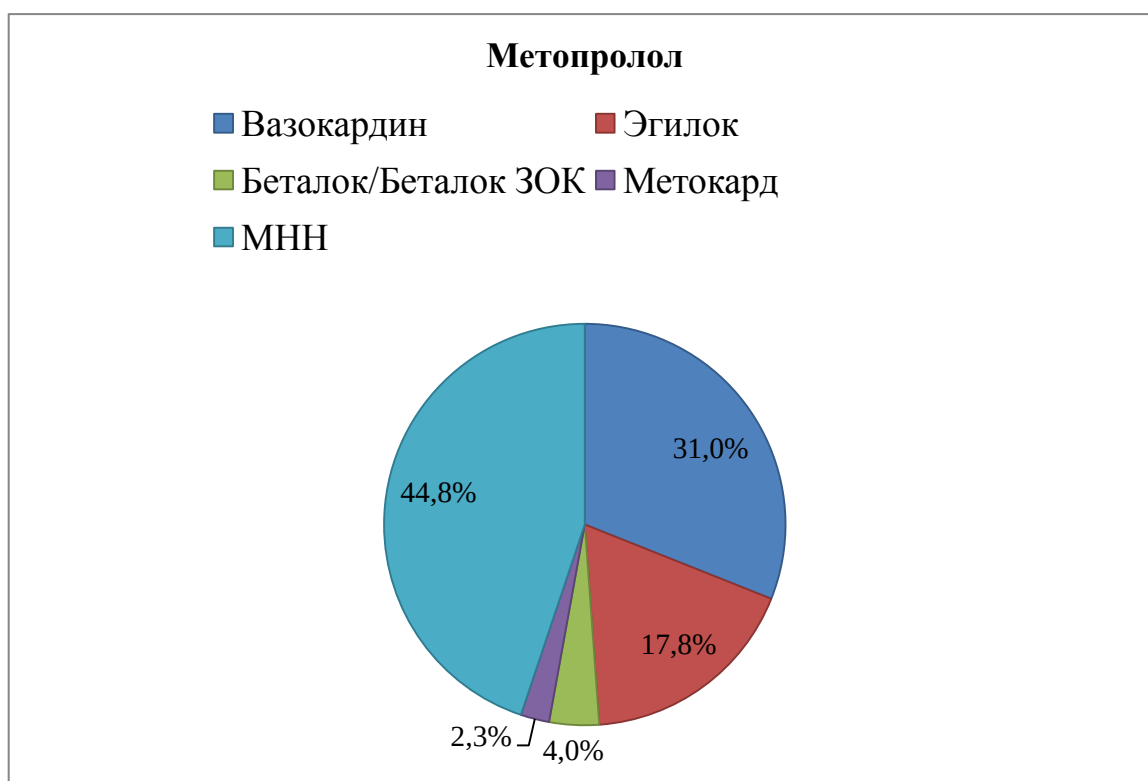


Рисунок 8 - Частота назначений (%) основных торговых наименований метопролола.

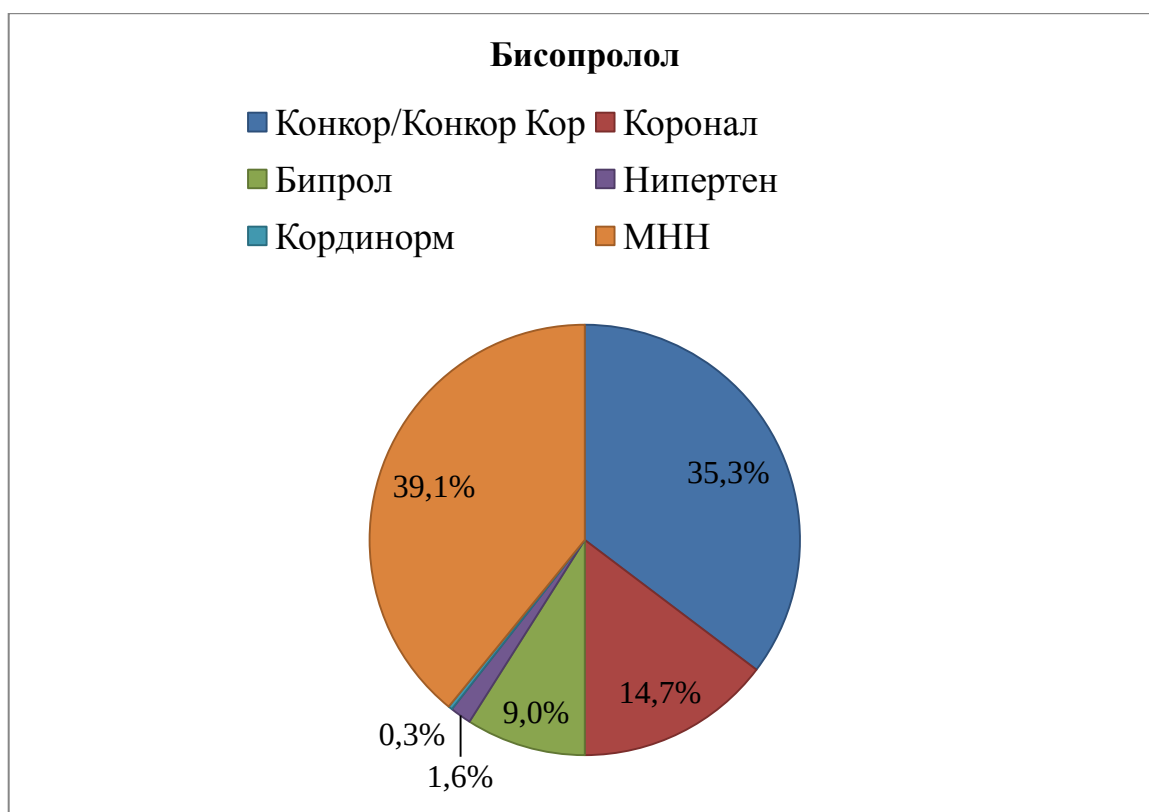


Рисунок 9 - Частота назначений (%) основных торговых наименований бисопролола.

Использование бета-адреноблокаторов в рутинной клинической практике для профилактики ССЗ у пациентов, перенесших ИМ, достоверно увеличилось за пять лет. Общая картина назначений вполне соответствует рекомендациям, где показан прием пациентам с перенесенным ИМ метопролола, карведилола и бисопролола. Анализ назначений суточных доз бета-адреноблокаторов показал, что препараты стали выписывать в более высоких дозах (метопролол, бисопролол).

5.4 Изучение динамики изменений в назначениях антитромбоцитарных средств и не прямых антикоагулянтов

По результатам сравнительного исследования назначения антитромбоцитарных средств не только выросли за пятилетний период (рисунок 1), но и группа препаратов стала самой назначаемой. Уровень использования антитромбоцитарных средств через пять лет превышает 90%.

Важные изменения за пять лет произошли в структуре назначений антиагрегантов в связи с включением в рекомендации ДАТ. На момент выполнения второго исследования доступной комбинацией ДАТ являлась АСК и клопидогрел. Данная терапия рекомендована как пациентам, перенесшим ОКС, так и подвергшимся интервенционным процедурам (стентирование, балонная ангиопластика). Учитывая данное обстоятельство и наличие в популяции пациентов второго исследования, перенесших ОИМ менее года назад, ожидаемо в назначениях антитромбоцитарных средств обнаружены рекомендации по приему ДАТ (таблица 42). Этим также объясняется факт снижения использования АСК в виде монотерапии (с 95,0% в 2006 году до 79,8% в 2011 году; $p < 0,05$). В то же время во втором исследовании отмечено увеличение назначений клопидогрела (с 0,7% в 2006 году до 2,9% в 2011 году; $p < 0,05$).

Таблица 42 – Динамика изменения частоты назначений антитромбоцитарных средств

Антитромбоцитарные средства	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
АСК (включая комбинированные препараты)	604	79,8	549	95,0	$p<0,05$
ДАТ (АСК+клопидогрел)	105	13,9	-	-	-
Клопидогрел	22	2,9	4	0,7	$p<0,05$
Тиклопидин	1	0,1	3	0,5	$p>0,05$
Дипиридамола	29	3,8	28	4,8	$p>0,05$
ВСЕГО:	757	100,0	578	100,0	

Оценка назначаемых дозировок АСК осуществлена по сумме назначений АСК как в виде монотерапии, так и комбинации с клопидогрелом, так как рекомендуемая доза препарата одинакова и составляет 75-150 мг в сутки. Через пять лет достоверно чаще стали назначать АСК в суточной дозе 100 мг (75,3% в 2011 году к 58,5% в 2006 году; $p<0,05$). Увеличилось число рекомендаций АСК в дозе 75 мг/сут (с 1,1 % в 2006 году до 6,8% в 2011 году; $p<0,05$). Однако рост числа назначений отмечен и для дозировки 50 мг/сут (с 4,0% в 2006 году до 10,9% в 2011 году; $p<0,05$). Возможно, это связано с опасениями врачей побочных действий АСК и стремлением к их минимизации за счет снижения дозы препарата (таблица 43).

Таблица 43 – Динамика изменения частоты назначений различных суточных доз АСК

Суточная доза АСК (мг)	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
150 мг	12	1,7	6	1,1	p>0,05
125 мг	2	0,3	183	33,3	p<0,05
100 мг	534	75,3	321	58,5	p<0,05
75 мг	48	6,8	6	1,1	p<0,05
50 мг	77	10,9	22	4,0	p<0,05
Нет данных	31	4,4	10	1,8	p<0,05
ВСЕГО	709	100,0	549	100,0	

Анализ ТН АСК, используемой как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, представлен на рисунке 10. АСК чаще всего рекомендовали пациенту с указанием конкретного торгового названия, рекомендацию по МНН получили только 48,5% пациентов. Среди торговых наименований АСК большее число назначений приходится на ТромбоАсс – 33,1%, оригинальный Аспирин®/Аспирин Кардио® выписывали только 5,9% пациентов.

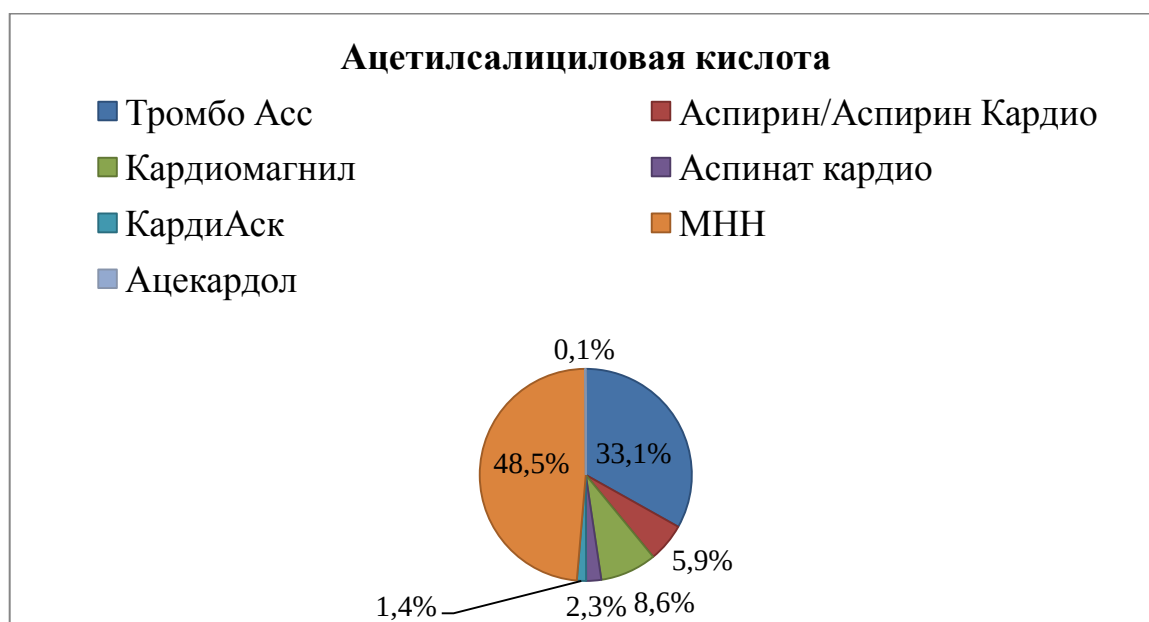


Рисунок 10 - Частота назначений (%) основных торговых наименований АСК.

Клопидогрел чаще рекомендовали в виде МНН пациенту (53,5% назначений). Структура назначений торговых наименований клопидогрела указана на рисунке 11. Стоит отметить, что наиболее частым ТН, выписываемым пациенту, был оригинальный Плавикс (31,5%).

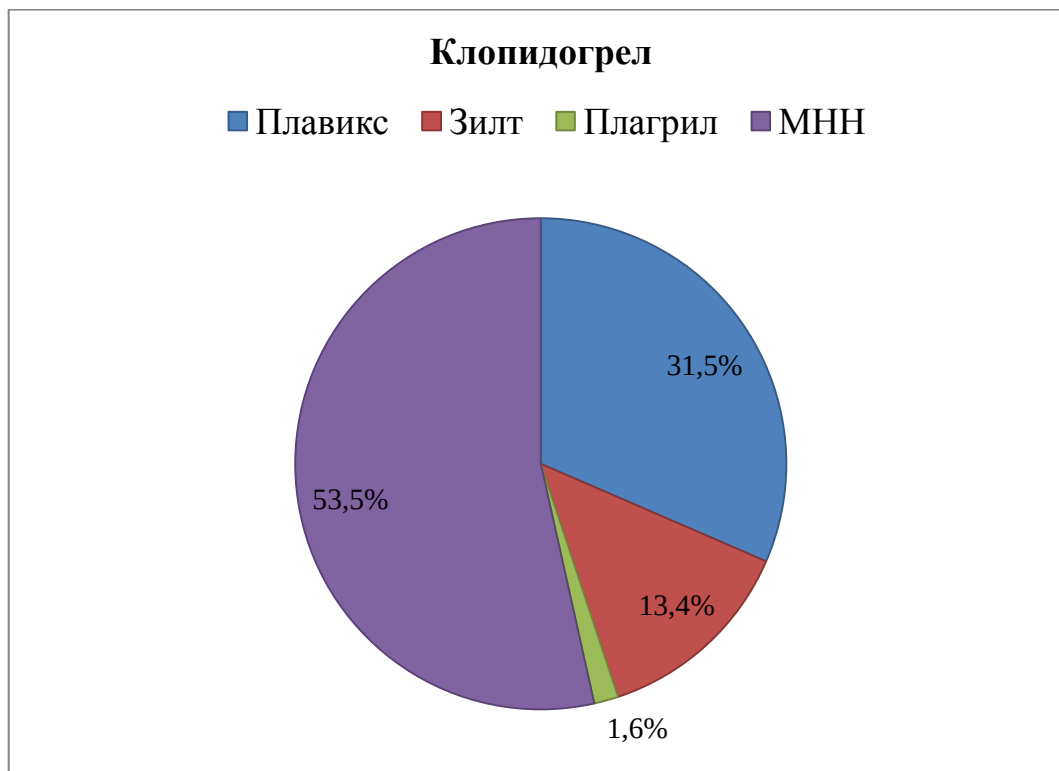


Рисунок 11 - Частота назначений (%) основных торговых наименований клопидогрела.

Сравнительная оценка назначений антитромбоцитарных средств позволила выявить, что за пять лет уровень рекомендаций антиагрегантов достиг удовлетворительного уровня. Структура назначений изменилась за счет включения в схемы лечения ДАТ, которая прочно заняла место в рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается снижение числа назначений АСК и повышение – клопидогрела. Тем не менее, уровень ДАТ нельзя назвать достаточным, так как среди включенных пациентов 42,3% (n=349) перенесли ИМ в срок до одного года назад, а 13,3% (n=110) были подвергнуты интервенционным процедурам. При назначении АСК чаще стали назначать препарат в рекомендуемой суточной дозе 100 мг.

Пациентам в случае непереносимости АСК и клопидогрела после ОКС может быть рекомендован прием непрямых антикоагулянтов (Класс показаний Па. Уровень доказательности В). Данная группа препаратов также показана пациентам с фибрилляцией предсердий для профилактики тромбоэмболических осложнений (Класс показаний I. Уровень доказательности А).

В исследуемой популяции второго исследования фибрилляция предсердий имела у 17,3% пациентов (n=143) и 10,4% пациентов первого исследования (n=78). При этом терапию антикоагулянтами получали только 3,3% пациентов (n=27), что превышает число назначений пятилетней давности (1,3%; $p<0,05$) (таблица 44).

Таблица 44 – Динамика изменения назначений непрямых антикоагулянтов

Группа препаратов	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Непрямые антикоагулянты	27	3,3	10	1,3	$p<0,05$
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Среди назначений антикоагулянтов практически всем пациентам обоих исследований назначали варфарин (таблица 45).

Таблица 45 - Динамика изменения частоты назначений непрямых антикоагулянтов

Антикоагулянты	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Варфарин	27	100,0	9	90,0	$p>0,05$
Синкумар	-	-	1	10,0	-
ВСЕГО:	27	100,0	10	100,0	

Варфарин назначали по МНН.

Пусть и незначительно, но число назначений не прямых антикоагулянтов за пять лет возросло. Учитывая, что количество пациентов с фибрилляцией предсердий выросло (с 10,4% в 2006 году до 17,3% в 2011 году; $p < 0,05$), ожидаемо было повышение использования не прямых антикоагулянтов. Невысокий процент назначения не прямых антикоагулянтов для пациентов мог быть обусловлен сложностью полноценного проведения контроля уровня международного нормализованного отношения (МНО) в лечебном учреждении, необходимого при терапии не прямыми антикоагулянтами.

ГЛАВА 6. ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ НАЗНАЧЕНИЙ ДРУГИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ

К назначениям других сердечно-сосудистых препаратов относили рекомендации БРА и дополнительную сердечно-сосудистую терапию.

БРА рекомендуются к приему пациентам после ИМ в случае непереносимости ингибиторов АПФ (Класс показаний I. Уровень доказательности A).

Достоверных различий в назначении данной группы препаратов за пять лет не обнаружено (9,0% в 2011 году к 6,6% в 2006 году) (таблица 46).

Таблица 46 - Динамика изменения частоты назначений блокаторов рецепторов ангиотензина II

Группа препаратов	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	74	9,0	50	6,6	$p > 0,05$
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

В назначениях данной группы препаратов наиболее часто встречается лозартан в виде монотерапии (67,6% в 2011 году к 76,0% в 2006 году) или комбинации с диуретиком (лозартан+гидрохлортиазид) (17,6% в 2011 году к 12,0% в 2006 году) (таблица 47). Согласно российским и зарубежным рекомендациям пациентам, перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST, следует назначать валсартан. В то же время отмечается тенденция к снижению назначений данного препарата (8,1% в 2011 году к 18,0% в 2006 году; $0,05 < p < 0,1$). Через пять лет также отмечаются единичные назначения новых представителей данной группы: эпросартан, телмисартан, кандесартан.

Таблица 47 – Динамика изменения частоты назначений блокаторов рецепторов ангиотензина II

Блокатор рецепторов ангиотензина II	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Лозартан	50	67,6	38	76,0	$p>0,05$
Валсартан (включая комбинированные препараты)	6	8,1	9	18,0	$0,05<p<0,1$
Телмисартан	1	1,4	-	-	-
Эпросартан	1	1,4	-	-	-
Кандесартан	3	4,1	-	-	-
лозартан+гидрохлоротиазид	13	17,6	6	12,0	$p>0,05$
ВСЕГО:	74	100,0	50	100,0	

Анализ торговых наименований лозартана представлен на рисунке 12. Наиболее часто назначался генериковый импортный препарат Лозап (38,1% выписок). Лозартан, рекомендованный пациенту в виде МНН, был назначен 33,3% пациентов.

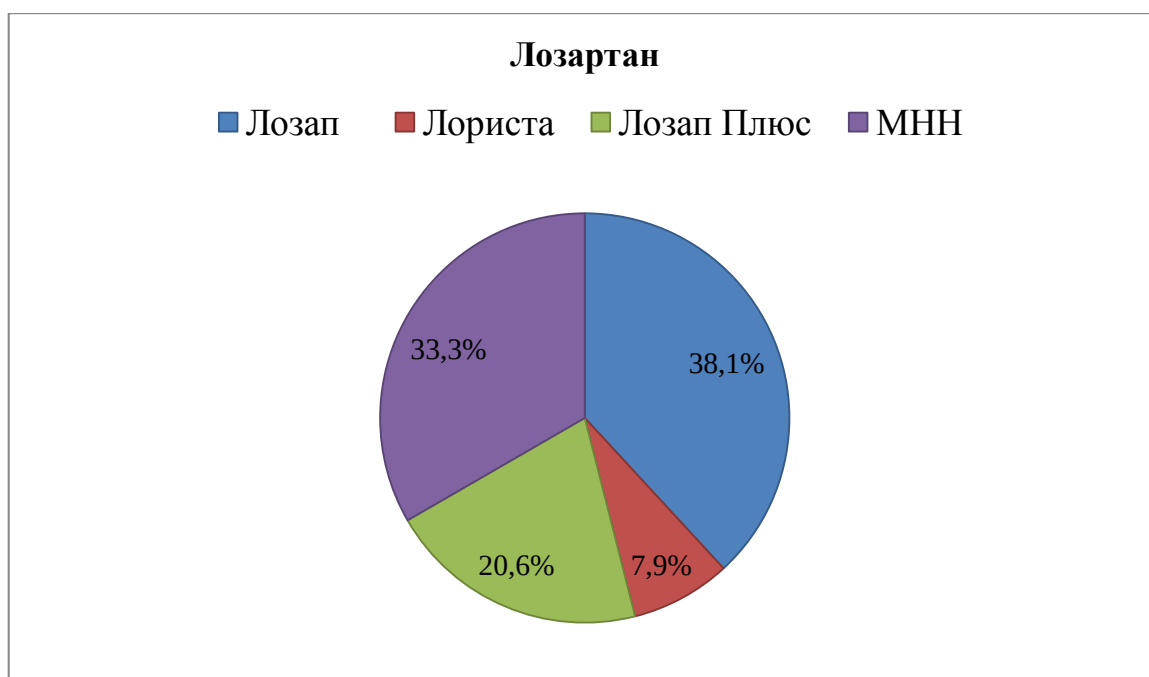


Рисунок 12 - Частота назначений (%) основных торговых наименований лозартана.

С учетом наличия у многих пациентов сопутствующей сердечно-сосудистой патологии дополнительно изучали назначения другой сердечно-сосудистой терапии. Перечень лекарственных средств указан в таблице 48.

По итогам второго исследования выявили достоверно меньшее число назначений пациентам нитратов (33,0% к 48,4% в первом исследовании; $p < 0,05$), диуретиков (33,1% к 38,2% в первом исследовании; $p < 0,05$), препарата метаболического действия – триметазидина (9,9% к 26,1% в первом исследовании; $p < 0,05$), антагонистов кальция (25,3% к 29,8% в первом исследовании; $p < 0,05$). Важно отметить, что среди диуретиков изменение в сторону уменьшения произошло в назначении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в то время как назначения антагониста альдостерона (спиронолактона), в отношении которого имеются указания о пользе использования после ИМ, и петлевых диуретиков увеличились. В назначениях второго исследования появляется ивабрадин – представитель нового класса препаратов – блокаторов if каналов. Однако его рекомендации единичны (0,5%).

Таблица 48 - Динамика изменения частоты назначений других сердечно-сосудистых препаратов

Лекарственные препараты	Второе исследование		Первое исследование		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Пролонгированные нитраты	272	33,0	364	48,4	p<0,05
изосорбида динитрат	164	19,9	192	25,5	p<0,05
изосорбида моонитрат	108	13,1	172	22,9	p<0,05
Диуретики	273	33,1	287	38,2	p<0,05
тиазидные и тиазидоподобные	148	17,9	248	33,0	p<0,05
антагонисты альдостерона	104	12,6	43	5,7	p<0,05
петлевые диуретики	55	6,7	24	3,2	p<0,05
Триметазидин	82	9,9	196	26,1	p<0,05
Антагонисты кальция	209	25,3	224	29,8	p<0,05
Ивабрадин	4	0,5	-	-	-
ВСЕГО:	825	100,0	752	100,0	

Анализ торговых наименований изосорбида моонитрата и изосорбида динитрата представлен на рисунках 13 и 14. Оба препарата чаще назначали с указанием ТН. Изосорбида моонитрат выписывали по МНН 29,6% пациентов, изосорбида динитрат - 18,9%. Изосорбида моонитрат чаще рекомендовали в виде импортного генерика Пектрол (28,7%), а изосорбида динитрат в виде оригинального препарата Кардикет/Кардикет ретард и Изокет (79,3%).

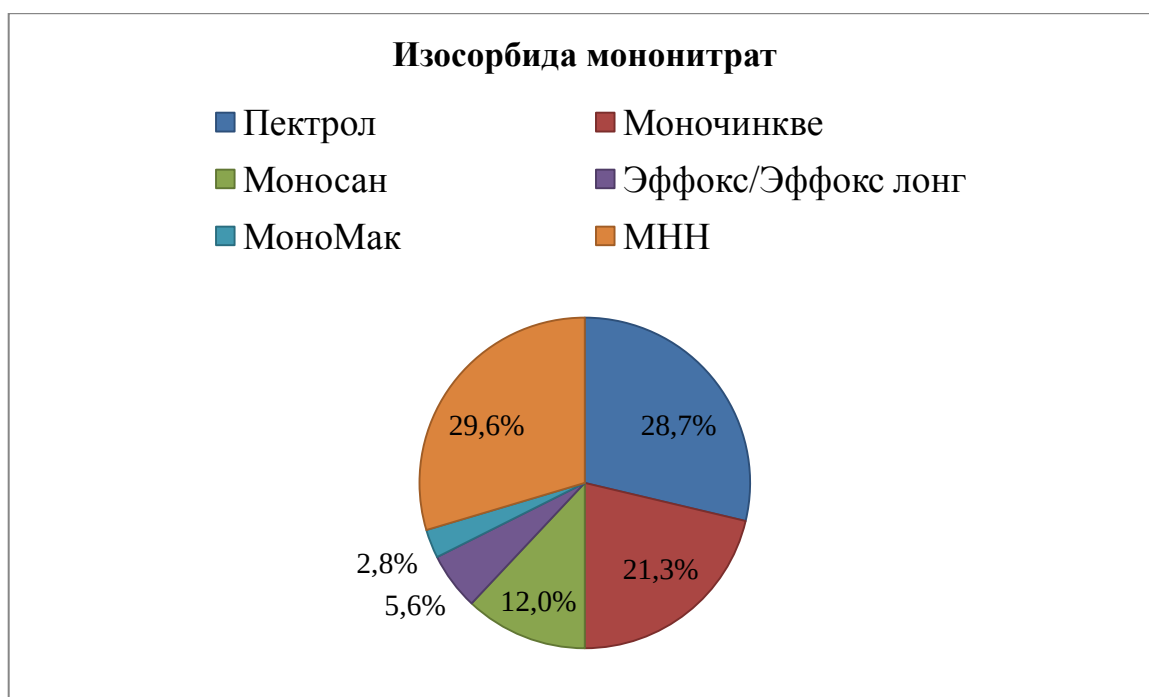


Рисунок 13 - Частота назначений (%) основных торговых наименований изосорбида мононитрата.

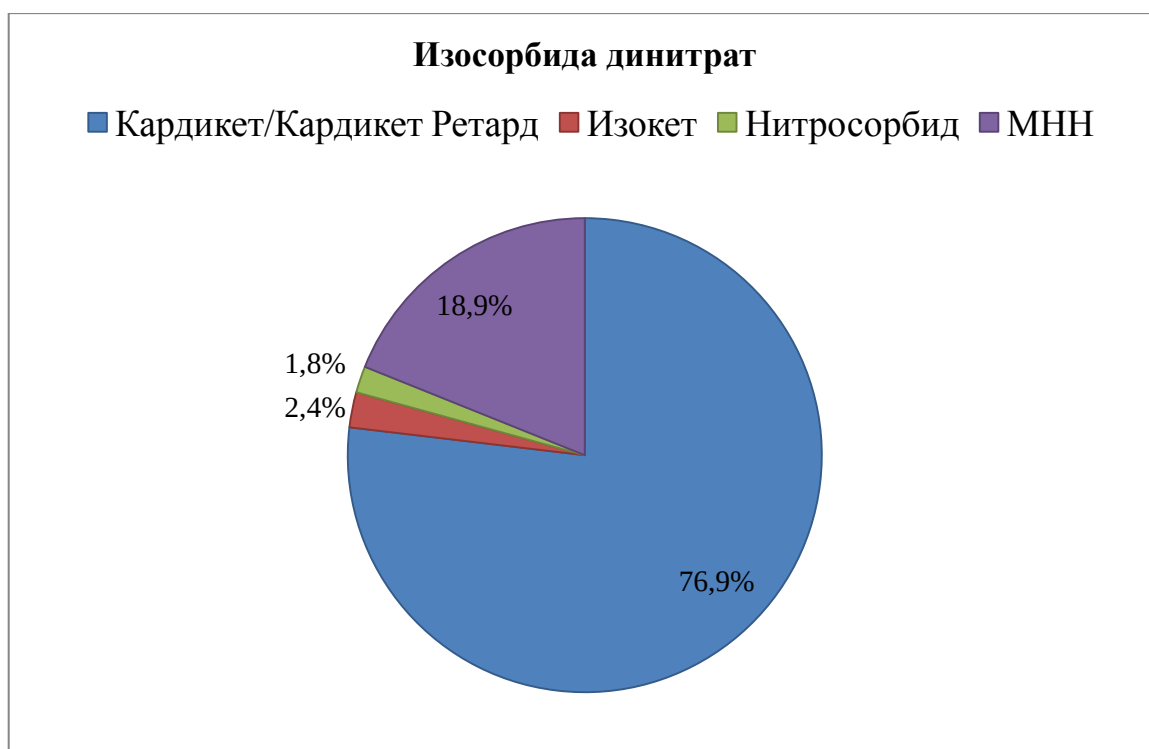


Рисунок 14 - Частота назначений (%) основных торговых наименований изосорбида динитрата.

Анализ назначений торговых наименований диуретиков показал, что такие препараты, как спиронолактон, торасемид чаще назначались в виде торговых наименований – генериков Верошпирона, Верошпилактона и Диувера соответственно (рисунок 15).

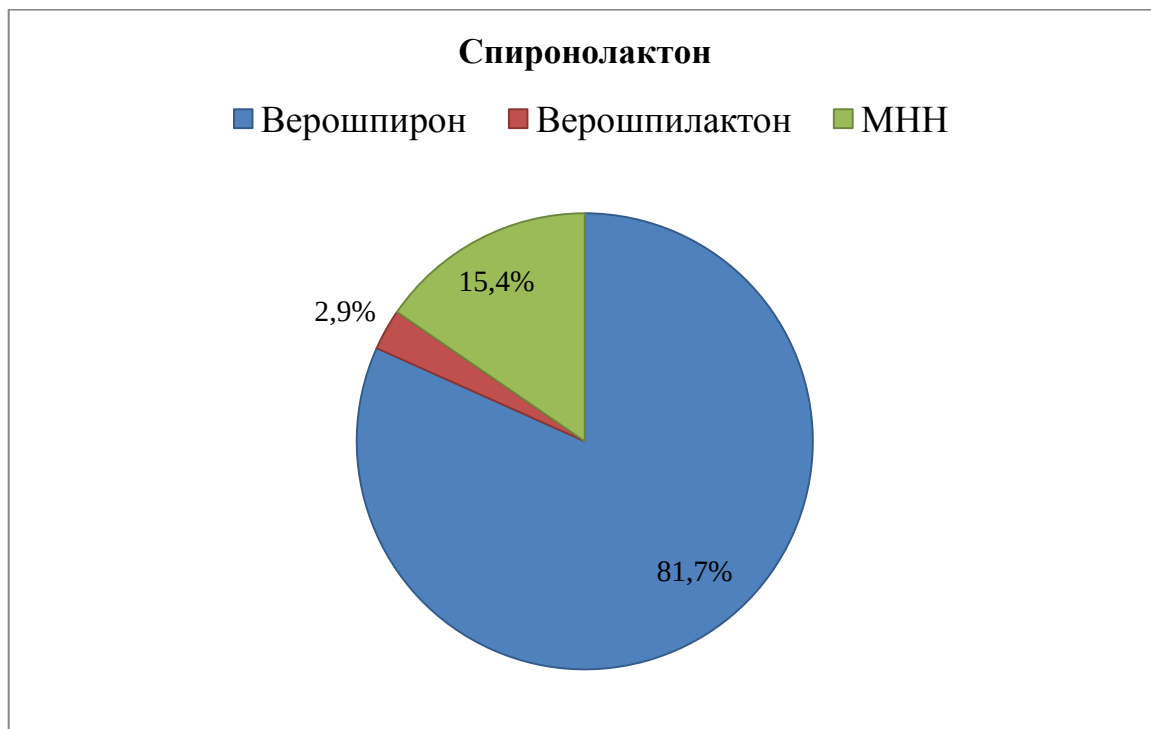


Рисунок 15 - Частота назначений (%) основных торговых наименований спиронолактона.

Фуросемид и индапамид врачи чаще назначали по МНН (100,0% и 81,8% рекомендаций соответственно). Наибольшее количество назначений торговых наименований несмотря на их немногочисленность обнаружено для индапамида (рисунок 16).

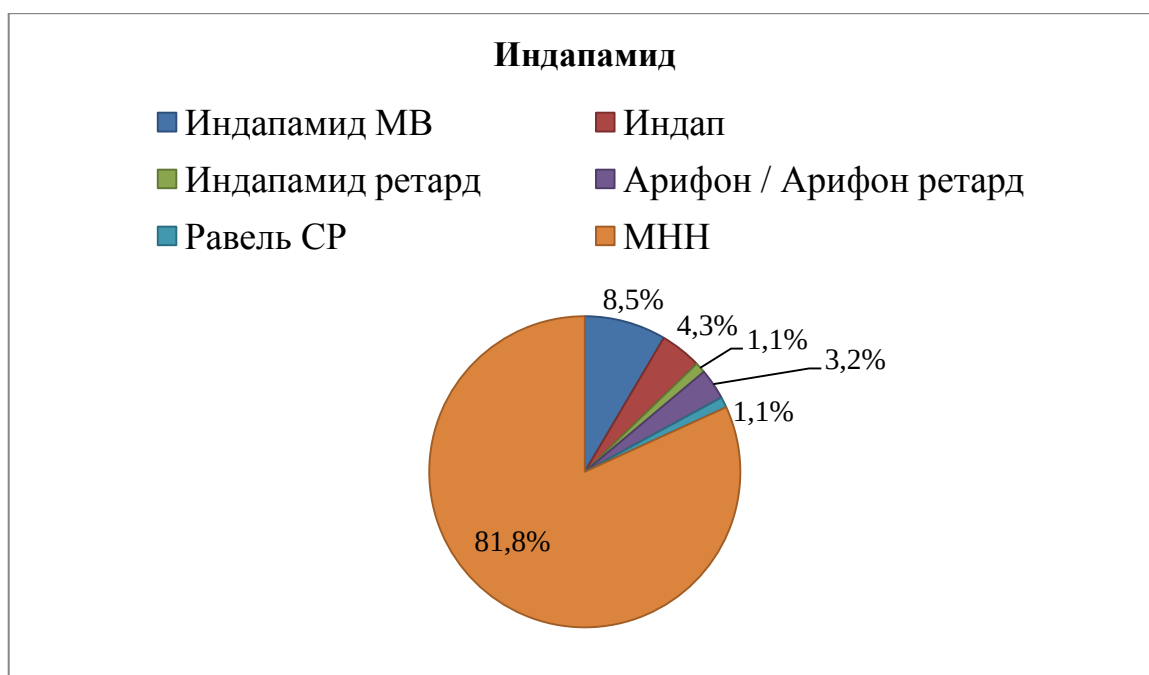


Рисунок 16 - Частота назначений (%) основных торговых наименований индапамида.

Рекомендации торговых наименований часто рекомендуемого пять лет назад триметазидина представлены на рисунке 17. Врачи рекомендовали его чаще в виде оригинального препарата Предуктал (42,7%). Назначения по МНН составили 35,4%.

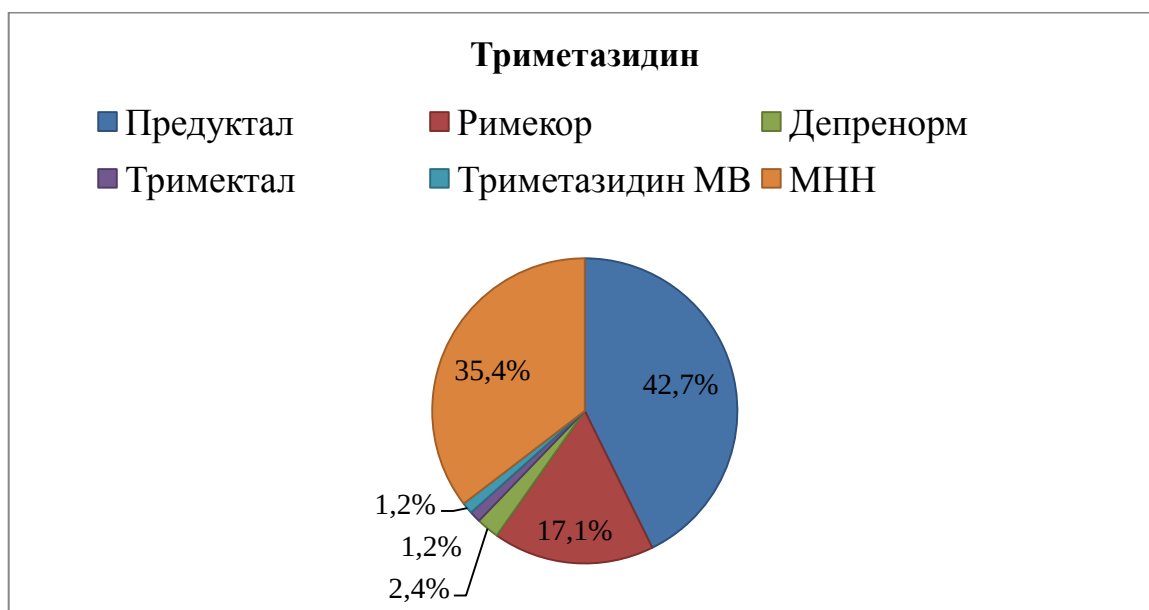


Рисунок 17 - Частота назначений (%) основных торговых наименований триметазидина.

Во врачебных назначениях антагониста кальция – нифедипина обнаружены рекомендации всем пациентам препаратов с указанием конкретных торговых наименований. Среди них врачи чаще назначали генерики (рисунок 18).

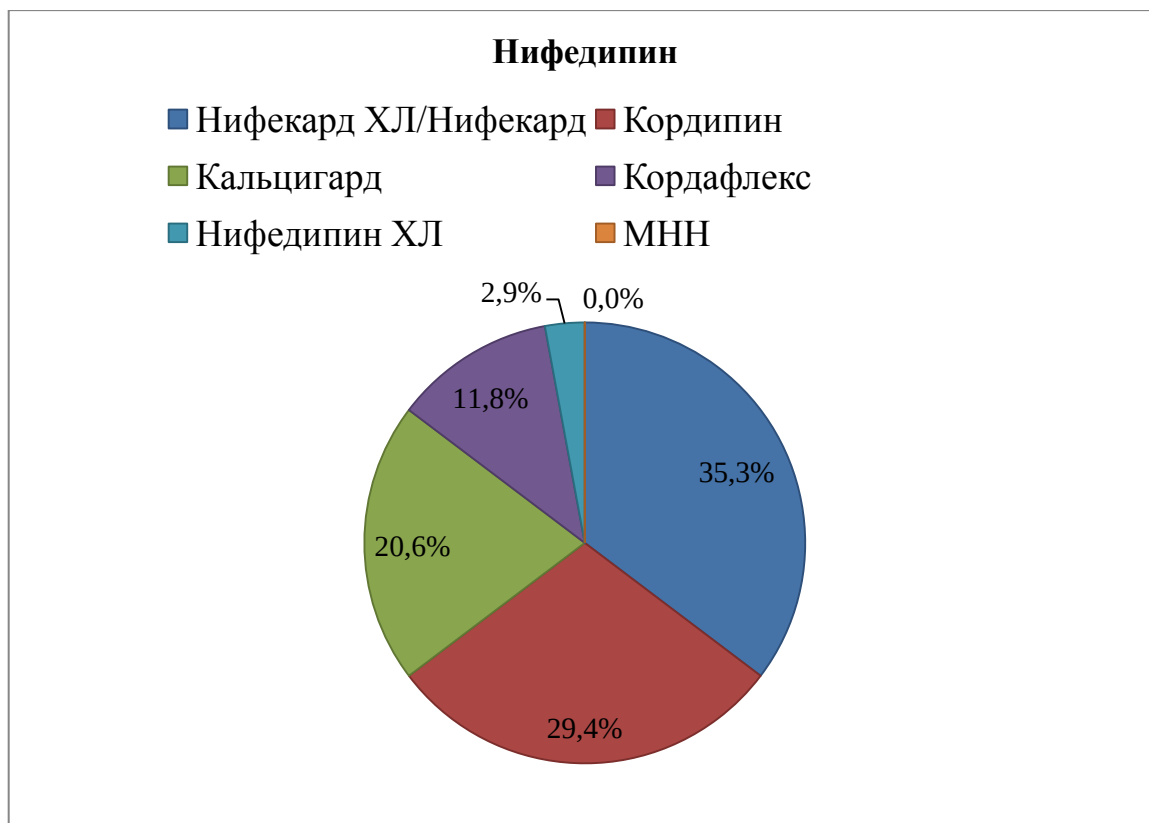


Рисунок 18 - Частота назначений (%) основных торговых наименований нифедипина.

Назначения амлодипина состояли на 44,0% из МНН, на 56,0% - из торговых наименований. При этом наиболее часто врачи рекомендовали прием импортного генерика Амлотоп (рисунок 19).

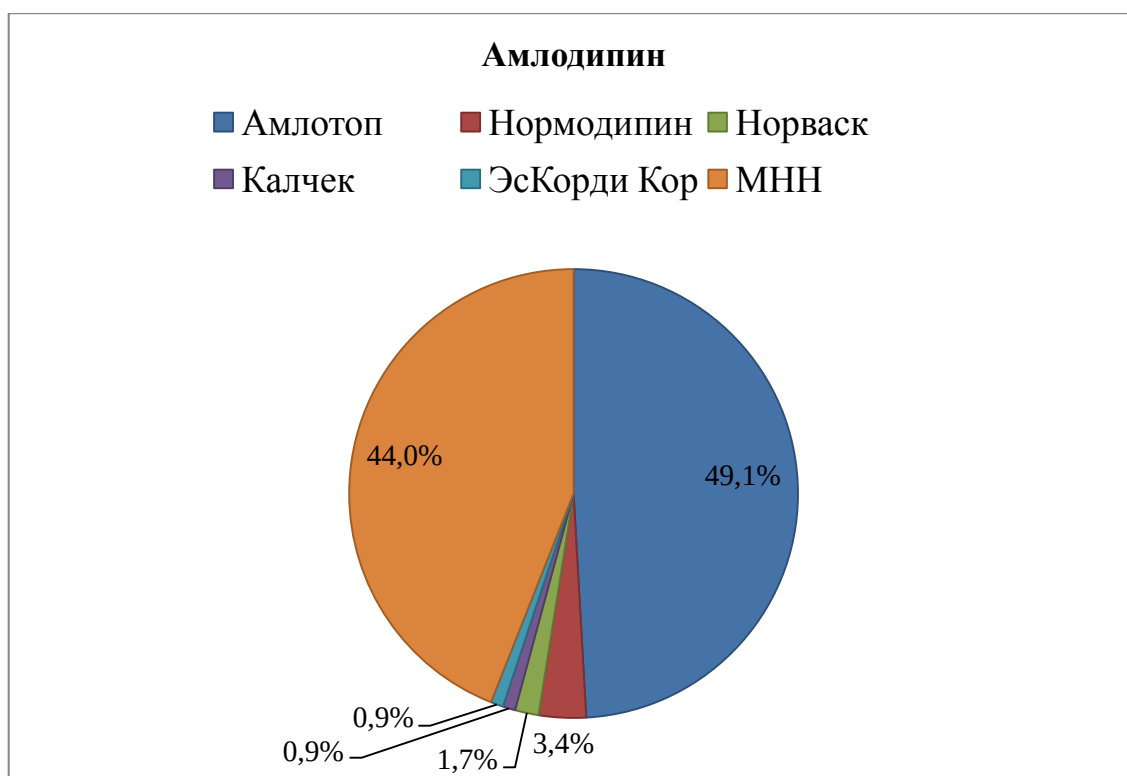


Рисунок 19 - Частота назначений (%) основных торговых наименований амлодипина.

По результатам сравнительной оценки назначений других сердечно-сосудистых препаратов обнаружено общее снижение числа назначений нитратов, диуретиков, антагонистов кальция, триметазидина. В целом, назначения других сердечно-сосудистых средств вызывают вопросы ввиду увеличения распространенности сопутствующих заболеваний пациентов, в особенности ХСН и АГ. Ожидаемо было увеличение назначений диуретиков, антагонистов кальция, однако этого не произошло.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эффективные меры профилактики ССЗ способствуют не только снижению бремени заболевания, но и увеличению продолжительности жизни населения. Важность различных профилактических мероприятий определена на государственном уровне. Так, в 2009-2011 гг. значительные усилия были приложены для реализации общероссийского проекта «Здоровое сердце», который имел также и образовательную функцию. В 25 крупнейших городах России было проведено однодневное обучение врачей с последующим скринингом и консультацией населения по факторам риска. В 2011 году был принят Федеральный Закон РФ №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», согласно которому приоритетной областью здравоохранения выступает профилактика. В следующем 2012 году Президентом России был подписан Указ №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», который поручал правительству совместно с органами исполнительной власти субъектов РФ обеспечить проведение дальнейшей работы по реализации мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни населения страны. Годом позже началась государственная программа диспансеризации, включающая скрининг населения на ССЗ и ФР [60]. Эти последовательные шаги были призваны улучшить ситуацию в России по контролю факторов риска и профилактике ССЗ.

В этой связи несомненную ценность представляют исследования, проводимые с целью оценки текущего уровня профилактических мер в российских лечебных учреждениях и рациональности использования ЛС, а также определения дальнейших корректирующих действий в области здравоохранения.

Настоящее исследование позволило оценить динамику вторичной профилактики на уровне специализированного кардиологического учреждения г. Москвы, а также проанализировать степень соответствия реальной клинической практики актуальным зарубежным и российским рекомендациям по

профилактике болезней сердечно-сосудистой системы. Подобные исследования позволяют выявить степень соблюдения рекомендаций в различных учреждениях здравоохранения по всей стране. Результаты фармакоэпидемиологических исследований (примером является настоящее исследование) показывают разнородность получаемых данных не только по сравнению с зарубежными исследованиями, но также и на уровне разных российских регионов [42], что может оказывать влияние на применение лекарственных средств как в масштабах определенного учреждения или региона, так и всего государства [50].

Проведенные ранее исследования в РФ выявили целый ряд проблем, связанных с ведением пациентов с ИБС: недостаточное назначение ингибиторов АПФ, кардиоселективных БАБ, спиронолактона, статинов, антитромбоцитарных средств, наличие полипрагмазии, а также невыявление и отсутствие коррекции факторов риска [27].

В настоящее время общепризнанно, что высокая распространенность ССЗ обусловлена особенностями образа жизни и связанными с ним ФР, такими как: курение, ожирение, нездоровое питание, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, АГ, ожирение, гиперхолестеринемия, СД [36]. Путем коррекции указанных ФР можно уменьшить не только распространенность ССЗ в рамках первичной профилактики, но и улучшить прогноз жизни пациента с наличием БСК с помощью мер вторичной профилактики ССЗ. Важно отметить, что вклад факторов риска в сердечно-сосудистую смертность и инвалидизацию неодинаков. Так, одно из американских исследований связывает снижение сердечно-сосудистой смертности на 24% со снижением уровня ОХС, на 20% - со снижением систолического АД и на 12% со снижением распространенности курения [198]. Снижение смертности в западных странах в период с 1994 по 2005 гг. на 35% связывают с улучшением контроля ФР, в первую очередь уровня общего холестерина и систолического АД [207]. В Финляндии снижение уровня смертности в период с 1992 по 2012 гг. обусловлено изменениями в распространенности трех основных сердечно-сосудистых факторов риска: курение, повышенный уровень АД, повышенный уровень ОХС [138].

Результаты нашего исследования выявили изменение уровня внимания врачей к основным модифицируемым факторам риска (курение, уровни липидов крови, несоблюдение диеты), однако, в целом, контроль модифицируемых факторов риска остается на низком уровне. Можно предположить, что отсутствие адекватного контроля привело к выявленному недостаточному числу рекомендаций пациенту по коррекции образа жизни. Так, рекомендаций по отказу от курения за пять лет больше не стало (0,4% в 2006 году к 0,8% в 2011 году), их количество составляло менее 1%. Рекомендаций по повышению уровня физической активности стало даже меньше за пять лет (26,3% в 2006 году к 13,0% в 2011 году; $p < 0,05$). В то же время количество рекомендаций по соблюдению диеты увеличилось за пятилетний период. Тем не менее, нельзя исключить возможности проведения врачом контроля основных модифицируемых факторов риска и беседы по их коррекции в устной форме без указания информации в медицинской карте. Данную информацию в рамках настоящего исследования уточнить не представлялось возможным, так как основным объектом изучения были амбулаторные медицинские карты.

При сравнении результатов трех ранее проведенных исследований EUROASPIRE количество курящих пациентов осталось практически на прежнем уровне (20,3% в EUROASPIRE I, 21,2% в EUROASPIRE II и 18,2% в EUROASPIRE III), однако число курящих женщин в возрасте менее 50 лет возросло [144]. На амбулаторном этапе исследования EUROASPIRE IV распространенность курения составляла 16% и была выше среди пациентов моложе 50 лет, хотя на этапе выписки из стационара составляла 29,6%. Большинство курильщиков получили устные (88,5%) или письменные (42,6%) рекомендации по прекращению курения, только малой части (18,6%) посоветовали обратиться в лечебные учреждения или использовать никотин-замещающую терапию [147].

На протяжении первых трех исследований EUROASPIRE не было выявлено изменений в контроле АД несмотря на повышение назначений всех классов антигипертензивных лекарственных препаратов. Одним из объяснений такой

находки стал рост числа пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Другими причинами низкого контроля уровня АД являются рекомендации низких доз препаратов, отсутствие грамотной титрации дозы и недостаточная приверженность терапии пациентом [144]. Повышенное АД по результатам визита-интервью EUROASPIRE IV было обнаружено у 43% пациентов. Стоит отметить, что несмотря на наличие информации об АД у пациентов, менее одной трети пациентов, принимающих терапию, достигли рекомендуемого уровня АД [147].

Частота встречаемости ожирения увеличилась с момента начала исследования с 25,0% в EUROASPIRE I до 32,6% в EUROASPIRE II и к 38,0% в EUROASPIRE III [144]. В EUROASPIRE IV ожирение было отмечено у 37,6% пациентов. При этом по результатам EUROASPIRE IV менее половины пациентов с ожирением (48,1%) следовали рекомендациям по соблюдению диеты после перенесенного сердечно-сосудистого события, 48,4% больных увеличили уровень физической нагрузки в целях снижения веса и 3,0% принимали препараты для снижения аппетита [147].

Принимая во внимание данные EUROASPIRE, контроль ФР в двух наших исследованиях оказался довольно слабым. Одним из возможных объяснений лучшего контроля и коррекции факторов риска в EUROASPIRE является тот факт, что в исследование включали крупные кардиологические стационары и научные центры, в которых уровень оказания специализированной медицинской помощи может быть выше, чем в иных медицинских учреждениях.

Выявленный по результатам четырех исследований EUROASPIRE недостаточный контроль факторов риска также был обнаружен по результатам исследований, проведенных в Европе, США и других частях мира: Испании - PREVESE I и II в 1994 и 1998 гг., Франции - PREVENIR 1998 и 1999 гг., и Usik 1998 и 2000 гг., Хорватии - TASPIC-CRO в 1998 и 2003 гг. [144] и других странах, а также таких крупных международных исследованиях, как STABILITY, REACH, PURE, WHO-PREMISE [147].

Между тем интересные данные были опубликованы в исследовании, которое охватывало результаты 18 когортных исследований США, в которые были включены в общей сложности 257 384 участников. Среди общей популяции пациентов 55 лет только у 3% пациентов был осуществлен контроль всех ключевых факторов сердечно-сосудистого риска [100].

Подобные результаты способствовали запуску новых исследований, направленных на дальнейшее снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов путем профилактики и оказания реабилитационных услуг. Так, результаты таких недавних исследований как EUROACTION, EUROACTION Plus, GOSPEL смогли научно доказать, что профилактические и реабилитационные программы помогают достигать оздоровления образа жизни пациентов и лучшего контроля факторов риска по сравнению с общей практикой [147]. Основной задачей исследователей EUROACTION было внедрение в медицинскую практику тех рекомендаций, которым врачи общей практики должны следовать касательно курения, диеты, физической активности, а также повышение приверженности пациентов лечению. Во многих центрах координация исследования осуществлялась медицинскими сестрами. В исследовании EUROACTION для изменения образа жизни пациента дополнительно привлекали членов его семьи. Одной из находок являлось то, что поведенческие изменения также произошли и у членов семьи пациента, что свидетельствует о пользе таких программ для всей семьи [176].

Подобные исследования представляют интерес в рамках поиска альтернативных методов по уменьшению разрыва в ведении пациентов согласно рекомендациям и рутинной клинической практики.

Переходя к анализу медикаментозной терапии можно предположить, что выявленные позитивные сдвиги по итогам нашего исследования позволяют надеяться на сохранение тенденции по улучшению мер вторичной профилактики в медицинском учреждении и стремлению к рациональной фармакотерапии. Тем не менее, нельзя забывать о том, что в 2012 году произошла реорганизация лечебного учреждения в поликлинику и теперь пациент с наличием ССЗ

направляется не к кардиологу, а, в первую очередь, к врачу общей практики. Таким образом, в настоящее время важная роль отведена врачу первичного звена здравоохранения, которому необходимо владеть знаниями об особенностях ведения пациентов, перенесших ИМ. В этой связи интерес представляет дальнейшая оценка ситуации по мероприятиям вторичной профилактики, особенно с учетом смены профиля врача, к которому на прием приходит пациент, перенесший ИМ. Так, более 10 лет назад в США было проведено исследование, результаты которого выявили причины, ограничивающие врачей первичного звена здравоохранения в проведении эффективных профилактических мероприятий. К ним относили: незнание факта наличия рекомендаций, неумение их использовать, отсутствие данных по эффективности выполняемых мер, а также такие обстоятельства как дефицит времени врача, отсутствие мотивации в экономическом плане [5].

При анализе назначений каждой фармакологической группы препаратов, стоит отметить, что назначения антитромбоцитарных средств за пять лет не только увеличились, но и превысили 90%. Таким образом, частота рекомендаций антиагрегантов совпадает с результатами исследования ПРОГНОЗ ИБС в 2010-2014 гг. [67] и российской части исследования CLARIFY (90%) [73]. Несмотря на появление новых препаратов из класса тиенопиридинов, АСК остается основным антитромбоцитарным агентом вторичной профилактики ССЗ. В нашем исследовании за пять лет обнаружено увеличение назначений клопидогрела (с 0,7% до 2,9%; $p < 0,05$), однако количество пациентов, получающих препарат, не превышает и 25 человек. Возможным объяснением является то, что замена АСК на другие препараты из группы тиенопиридинов возможна только в случае истинной непереносимости АСК – класс показаний IIa, уровень доказательности В [7].

Другим важным аспектом терапии антитромбоцитарными средствами является использование ДАТ. Помимо рекомендаций к приему терапии ключевым моментом ее правильности является длительность ДАТ. Оценка продолжительности ДАТ пациентов после ОКС и ЧКВ (27,2% и 59,1%

рекомендаций соответственно) в нашем исследовании достаточно затруднительна ввиду того, что ее длительность врачи не всегда фиксировали. Это является важным моментом, так как отсутствие четких указаний врача по приему ДАТ может значительно снизить эффективность фармакотерапии, а также привести к раннему прекращению приема препаратов. Нельзя забывать об увеличении риска смертности среди больных при пропуске в приеме ДАТ даже в течение пяти дней [187].

Уровень назначений препаратов группы БАБ достаточно высок (83,4%) по сравнению с первым исследованием (75,9%) и похожими исследованиями [27]. Однако результаты более ранних исследований показали, что БАБ не были рекомендованы большому числу пациентов, перенесших ИМ, которым данная терапия показана. Так, в популяционных исследованиях прием БАБ составлял от 21% до 53% среди больных с наличием ИМ в анамнезе. При этом еще реже препараты данной фармакологической группы получали пациенты старшего возраста и, имеющие коморбидные состояния [153], хотя в этом случае лечение может принести максимальный клинический эффект [29]. В нашем исследовании количество назначений бисопролола возросло (53,4%), на втором и третьем местах по частоте рекомендаций были метопролол (25,4%) и карведилол (10,9%). Выбор лекарственных препаратов врачами соответствует действующим на момент второго исследования стандартам [49]. Также данные препараты зарекомендовали себя с положительной стороны в качестве терапии при ХСН, ХОБЛ, ХБП. Однако в единичных случаях (n=17) пациенты получали атенолол, который не рекомендован в качестве препарата, улучшающего прогноз жизни пациента [49]. Несмотря на единичный характер назначений, это вызывает вопросы с учетом широкого выбора кардиоселективных бета-адреноблокаторов, которые может использовать врач.

Международные современные рекомендации подтверждают необходимость использования препаратов группы ингибиторов АПФ (класс рекомендаций I, уровень доказательства A) у всех пациентов, перенесших инфаркт миокарда, и, имеющих нарушения функции левого желудочка, или при нормальной функции –

сопутствующие заболевания (АГ, сахарный диабет, нарушения в функции почек) [32]. Тем не менее, актуальным остается вопрос рационального выбора конкретного препарата. Несмотря на доказанную эффективность приема следующих препаратов данной группы у пациентов, перенесших ИМ: каптоприл, рамиприл, трандолаприл, эналаприл, лизиноприл, зофеноприл, интерес представляет частый выбор врачей (и не только в нашем исследовании [32]) лекарственного препарата – периндоприла, который отсутствует в российских и зарубежных рекомендациях по ведению пациентов, перенесших ИМ. Возможно, врачи руководствуются результатами исследования EUROPA, в котором было показано, что прием периндоприла в дозе 8 мг значительно снижает риск сердечно-сосудистой смерти, возникновения ИМ, остановки сердца. При этом по данным исследования препарат также эффективен и для группы пациентов, перенесших ИМ [25, 73]. Принимая во внимание значительную долю пациентов пожилого возраста в обоих исследованиях, интересно, что рамиприл стали назначать реже через пять лет. Согласно данным ретроспективного когортного исследования по приему препаратов из группы ингибиторов АПФ среди 18 453 пожилых пациентов, перенесших ИМ, в Канаде в период с 1996 по 2000 гг., прием рамиприла ассоциирован с меньшей смертностью, чем использование других представителей данного класса [182].

В первом и втором исследованиях реже всего врачи рекомендовали прием статинов, несмотря на то, что результаты крупных международных клинических исследований (4S, LIPID, CARE, HPS, ASCOT-LLA) показали, что регулярный прием статинов снижает не только риск повторных сердечно-сосудистых событий, но и смертельного исхода [47]. Однако нельзя не отметить позитивные изменения по сравнению с ранее проведенными исследованиями, где доля назначений статинов была менее 50% [47, 64, 74]. В группе статинов чаще всего назначали симвастатин и аторвастатин.

Практически одновременно с первым и вторым нашим исследованием были проведены EUROASPIRE III (2006-2007 гг.) и EUROASPIRE IV (2012-2013 гг.) ввиду чего представляет интерес сопоставление полученных нами данных по

фармакотерапии с их результатами. Следует заметить, что назначение только двух групп препаратов сопоставимо в первом исследовании и в российской когорте пациентов многоцентрового проекта EUROASPIRE III на амбулаторном этапе: ингибиторов АПФ (74,6% в первом исследовании и 75,2% в EUROASPIRE III) и БАБ (75,9% в первом исследовании и 80,1% в EUROASPIRE III). Антитромбоцитарные средства и статины назначали хоть и недостаточно по итогам EUROASPIRE III, но значительно чаще (91,3% и 56,8% соответственно) [44]. Данные второго исследования согласуются с результатами общей выборки пациентов EUROASPIRE IV на этапе визита-интервью – по количеству назначений антиагрегантов (94% рекомендаций пациентам мужского пола и 92% – женского), БАБ (83%), ингибиторов АПФ (75%). Лишь по числу назначений статинов наблюдается различие (в рамках исследования EUROASPIRE IV данную группу препаратов назначали 85,7% пациентов) [147]. Дополнительный интерес представляло сравнение результатов второго исследования и результатов, полученных в российской когорте пациентов EUROASPIRE IV по использованию рекомендуемой медикаментозной терапии. На момент визита-интервью пациенты в 93,4% случаях получали антитромбоцитарные средства [45], что ненамного превышает уровень назначений второго исследования (91,8%). Для БАБ ситуация также сопоставима (83,5% назначений во втором исследовании и 80,1% в EUROASPIRE IV [45]). Однако при анализе назначений ингибиторов АПФ в кардиологическом учреждении частота их использования врачами была чаще, чем на этапе визита-интервью (75,8% во втором исследовании против 52,8% в EUROASPIRE IV [45]). Частота назначения статинов незначительно отличалась (69,5% во втором исследовании к 74,6% в EUROASPIRE IV) [45]. При этом сравнение результатов с данными по российской когорте при выписке пациентов из стационара выявляют значительное отставание по назначению статинов (88,5%). Антитромбоцитарные средства и бета-адреноблокаторы также назначались чаще, что вполне может быть обусловлено включением в исследование EUROASPIRE IV высокотехнологичных центров в России.

Важным аспектом вторичной медикаментозной профилактики и рационального применения лекарственных средств является использование их оптимальных дозировок. В нашем исследовании была обнаружена положительная динамика по назначению более высоких суточных дозировок практически во всех терапевтических группах препаратов. Тем не менее, дозы не всегда соответствуют рекомендуемым. Например, метопролол чаще всего назначали в дозе 50 мг/сут, несмотря на рекомендуемую - 100-200 мг/сут. В литературе также встречаются данные о том, что при назначении врачами БАБ отмечается использование низких доз [29], несмотря на то, что перекрестные клинические исследования доказали, что с увеличением дозы растет и эффективность данной группы препаратов [69]. Однако, если пациенты в рамках вторичной профилактики получают недостаточную дозу препарата и титрация ЛС происходит нечасто при лечении пациента, то это может вполне объяснять несоответствие результатов клинических исследований данным клинической практики. Так, два крупных клинических исследования показали, что использование высоких доз статинов превосходит эффект более низких доз по снижению риска смерти после ОКС [86]. В то же время низкоинтенсивная терапия статинами, к которой относится использование симвастатина в дозе 10 мг/сут, не только не влияет на прогноз пациента, но и способна оказать отрицательное влияние на него, например, способствовать отложению кальция в стенке коронарных сосудов [30]. В нашем исследовании было выявлено, что трети пациентам второго исследования (31,0%), принимающим симвастатин, все также назначают симвастатин в дозе 10 мг/сут, однако нельзя не отметить положительные изменения: по сравнению с первым исследованием назначения сократились практически вдвое (59,1%; $p < 0,05$).

Данные сравнительного исследования назначений низких и высоких доз лизиноприла продемонстрировали, что прием более высоких доз снижал риск сердечной недостаточности и смерти [86]. Ранее проведенные российские исследования (РЕКВАЗА, Московское исследование статинов) показали, что даже несмотря на прием статинов, отмечается низкий уровень достижения целевого значения ХС ЛПНП. Одним из объяснений такого результата является то, что

врачи назначали статины в начальных дозировках из-за опасения развития побочных эффектов [35, 66]. Наше исследование показало, что через пять лет минимальные начальные дозы статинов перестали назначать, а в рекомендациях большинству пациентов указывали рекомендуемые стартовые дозы (20 мг симвастатина – 64,5%) и выше (20 мг и 40 мг аторвастатина – 52,1% назначений). Результаты проведенного практически в то же время исследования DYSIS-RUSSIA, где был изучен липидный профиль 1 586 пациентов, принимающих статины, свидетельствуют также о формирующейся повсеместной тенденции к назначению статинов в более высоких дозах, особенно, в целях вторичной профилактики [39].

По результатам нашего исследования среди рекомендаций пациенту АСК обнаружено преимущественно назначение препарата в суточной дозировке 100 мг, также отмечено увеличение частоты назначений препарата в дозе 50 мг/сут (4,0% - в первом исследовании, 10,9% - во втором исследовании), которая не является рекомендованной и эффективной при ССЗ [68, 83]. Результаты мета-анализа исследований по применению АСК показали зависимость снижения риска развития сердечно-сосудистых событий от принимаемой дозы АСК, однако прием АСК в суточной дозе <75 мг выявил меньший процент (13% к 32% при приеме АСК в дозе 75-150 мг) его снижения [104]. Если рекомендация малых доз АСК связана с риском развития нежелательных реакций у пациентов, то встает вопрос о необходимости замены АСК на клопидогрел под наблюдением врача, особенно с учетом наличия высокого уровня доказательства эффективности данной замены (IA).

Тенденция к повышению суточных доз ингибиторов АПФ через пять лет является позитивной, однако стоит учесть, что ингибиторы АПФ назначали в средних дозах. Это может быть обусловлено тем, что рекомендации пациенту даются на первом его визите в лечебное учреждение и определить целевую дозу препарата для пациента затруднительно. Рекомендации средних доз ингибиторов АПФ могут объясняться необходимостью их титрации в индивидуальном режиме.

Анализ дозировок бета-адреноблокаторов показал смещение назначений в сторону более высоких доз. Однако более трети пациентов продолжают принимать низкие дозы бисопролола и метопролола. Данную картину назначений можно объяснить тем, что значительная часть пациентов являются пожилыми, ввиду чего врачи корректируют дозу ЛС, более 20% пациентов второго исследования имели ХОБЛ, что также требовало в случае приема БАБ использования невысоких доз.

По результатам нашего исследования были обнаружены случаи отсутствия указания суточных доз для тех препаратов, среди которых были изучены особенности дозирования, в обоих исследованиях. Доля таких назначений была невелика в обоих исследованиях, однако для метопролола составила 17,6% от числа рекомендаций по приему данного препарата и превысила показатель пятилетней давности (2,3% в 2006 году; $p < 0,05$). При этом качественная терапия пациентов, получающих рецептурные препараты, зависит не только от правильно установленного диагноза, рационального назначения лекарственных препаратов, а также от правильного отпуска его фармацевтическим специалистом аптеки. По имеющимся данным значительная доля пациентов обращается в аптеку с рекомендациями врача в виде записок с указанием препаратов без дозировок, курса лечения и способа применения [56]. При этом на записке даже может стоять печать лечебно-профилактического учреждения и подпись врача [20]. Подобные врачебные назначения могут негативным образом отразиться на ведении пациента и улучшении прогноза его жизни и способствуют нерациональному использованию ЛС. Возможно предположить, что отсутствие дозы во врачебном назначении скажется на отпуске фармацевтическим работником препарата в более низкой дозировке, чем может быть показана пациенту. Возвращаясь к результатам нашего исследования, а также наличию в аптечном ассортименте метопролола (Эгилок) в дозе 25 мг, пациент, перенесший инфаркт миокарда, на этапе отпуска препаратов может получить неадекватную дозу препарата в четыре раза ниже рекомендуемой данной когорте пациентов.

Наличие указания дозы лекарственного препарата также не всегда указывает на то, что именно назначенную дозу пациент приобретет и будет принимать. Так, при анкетированном опросе 100 работников аптечных организаций разных форм собственности в Перми, о правилах отпуска ЛС, было выявлено, что при отсутствии в аптеке выписанной врачом дозировки препарата, 88% респондентов отпускают его в меньшей дозе в пересчете на курсовую дозу, 8% - в большей дозе в пересчете на курсовую дозу, 2% - проконсультируются с врачом [54]. В то же время анкетирование 100 респондентов, являющихся посетителями аптек, по вопросам отпуска лекарственных средств из аптечных организаций показало, что 52% опрошенных считают, что фармацевтический работник не отпустит лекарственный препарат в случае отсутствия назначенной врачом дозировки, 28% людей полагают, что препарат будет отпущен в меньшей дозировке, 10% - рассматривают, что отпуск будет проведен в большей дозировке. При этом только 38% респондентов уверены, что сотрудник аптечной организации должен предупредить пациента об изменении разовой дозы препарата в этом случае [52].

При анализе назначений ТН препаратов и частого выявления рекомендаций генериков, возможно предположить, что врачи ориентировались на стоимость лекарственного средства при назначении, так как, учитывая низкую покупательную способность пожилых пациентов (как большей части целевой популяции) рекомендация оригинального препарата могла привести к отказу со стороны пациента по его использованию. Важно учесть, что несмотря на увеличение доли финансирования лекарственного обеспечения с середины 2000-х гг., более 80% отпускаемых в аптечных организациях ЛС приобретаются населением на амбулаторном этапе лечения за собственные средства [51]. Также, исходя из определения ВОЗ, рационального использования лекарственных средств указывается, что их стоимость должна быть минимальна для пациента и общества в целом [53]. Главным ограничивающим фактором в приеме оригинальных препаратов является именно их высокая стоимость, в то же время попытка сэкономить может отразиться и на эффективности проводимого лечения

[31]. В связи с этим при выборе конкретного препарата для пациента врачу необходимо руководствоваться его терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату [71]. В России существует требование предоставления результатов биоэквивалентности генериков при подаче регистрационного досье, что позволяет врачам быть уверенными в качестве имеющихся на рынке генериков.

Однако в настоящее время ввиду регламентации выписки препаратов с указанием МНН повышается роль фармацевтического работника, так как, в том числе, от его компетенции может зависеть выбор того или иного ТН [51].

Что касается назначений торговых наименований сердечно-сосудистых препаратов, то обнаружить единый подход к назначению препаратов нам не удалось. Так, в рамках одной группы лекарственных средств – ингибиторов АПФ удалось обнаружить превалирование назначений оригинального препарата периндоприла (Престариум - 58,9% назначений) и воспроизведенного эналаприла (Энап – 29,3%). Подобные различия обнаружены и в назначениях торговых наименований терапевтических групп: БАБ, антитромбоцитарных средств, нитратов. Однако в структуре назначений статинов, очевидно, более часто назначаются генерики. Полученные нами данные частично согласуются с результатами ряда других российских исследований. В рамках анализа реальной практики назначений при ОКС, проведенном в период 2008-2011 гг. в 242 центрах 19 городов Российской Федерации, для 200 пациентов, лечившихся в Москве, дополнительно учитывали рекомендации конкретного препарата, дозы. В группе антиагрегантов было обнаружено преобладание назначений оригинального препарата клопидогрела (Плавикс - 76,1% назначений), бета-адреноблокаторов в виде препаратов Конкор, Беталок ЗОК (общее число 87,6%), ингибиторов АПФ (48,6%) [48]. В группе статинов так же, как и в нашем исследовании, большая часть рекомендаций включала генерики — 83,1%. Нитраты назначались каждому второму больному, главным образом, изосорбид мононитрат, в то же время, в нашем исследовании чаще назначали изосорбида динитрат (19,9% рекомендаций). В исследовании Курочкиной О.Н. изучали фармакоэпидемиологию врачебных

назначений постинфарктного кардиосклероза в амбулаторных условиях путем анкетирования 68 пациентов, перенесших ИМ, в течение последних трех лет [27]. АСК чаще назначали под торговыми наименованиями Кардиомагнил (61,3%) и Аспирин (29,0%). Среди назначений клопидогрела половине пациентов рекомендовали оригинальный препарат – Плавикс, также были рекомендованы Зилт и Эгитромб (по 25% назначений). Наиболее используемый бета-адреноблокатор бисопролол, также как и в нашем исследовании, выписывали пациенту в виде оригинального препарата Конкор.

Сходство результатов нашего исследования по назначению статинов в виде генериков с исследованием выше может объясняться высокой ценой оригинальных препаратов. Учитывая то, что пациенты с ССЗ чаще всего являются людьми пенсионного возраста, то возможности по использованию дорогостоящих препаратов у них ограничены. Неудивительно, что на этапе выписки препарата врач рекомендует менее дорогие воспроизведенные препараты. Стоит отметить, что врачи кардиологического специализированного учреждения и госпитальные врачи отдают предпочтение импортным аналогам (Торвакард, Вазилип, Аторис, Симгал). В то же время среди пациентов, которым назначали розувастатин, более половине был рекомендован оригинальный препарат Крестор (66,7%) несмотря на присутствие на рынке одного генерика на момент второго исследования – Мертенила (его назначили только 8,3% пациентов). Возможно, оригинальный препарат назначали более молодым пациентам трудоспособного возраста, которые могли позволить прием дорогостоящего ЛС. Учитывая длительность приема данной фармакологической группы препаратов, нельзя исключить дальнейшую замену пациентами препарата на более дешевый аналог, о чем пациент, вероятнее всего, попросит фармацевтического работника. Согласно данным анкетирования 103 посетителей аптек в различных регионах России: Пермский край, Ханты-Мансийский автономный округ, Кировская, Вологодская, Омская, Кемеровская, Курганская области, 80,6% респондентов при выборе ЛС при его приобретении попросят фармацевтического работника аптечной организации о возможной замене препарата на менее дорогостоящий аналог [51].

Также стоит отметить, что при отсутствии препарата, который пациент принимает постоянно, 81,6% посетителей согласятся на замену, предложенную провизором в рамках одного МНН препарата [51].

Указанные выше данные позволяют предопределить роль фармацевтического звена в рациональном использовании ЛС. Не стоит забывать о том, что успех терапии, направленной на обеспечение профилактики заболевания, зависит от слаженной работы всех участников лечебного процесса: врач-фармацевт-пациент.

В целом, полученные данные по динамике вторичной профилактики за пять лет частично согласуются с рядом исследований, проведенных параллельно с первым и вторым исследованиями, как в России, так и за рубежом. Это позволяет считать, что нами действительно получены объективные результаты, которые можно использовать в целях практического здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. За пятилетний период степень внимания врачей к ряду модифицируемых факторов риска у пациентов, перенесших ИМ, возросла (статус курения – с 2,9% до 38,5%, $p<0,05$; отношение к алкоголю – с 0,4% до 21,6%, $p<0,05$; уровень ОХС – с 46,8% до 68,6%, $p<0,05$; уровень ХС ЛПНП – с 15,2% до 28,8%, $p<0,05$), однако в целом остается недостаточной для проведения комплексных немедикаментозных мер вторичной профилактики, так как сохраняется низкая степень фиксации в медицинской документации уровней большинства факторов риска.
2. Достоверно сократилось число пациентов с ненадлежащим контролем уровня АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (с 61,5% до 31,5%; $p<0,05$) за пятилетний период. Отмечено достоверное увеличение числа пациентов, перенесших ИМ, с целевым значением уровня ОХС (с 12,8% до 23,5%; $p<0,05$). Изменений в частоте достижения целевых уровней ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ не выявлено.
3. Частота назначения статинов за пять лет существенно возросла (с 31,6% до 69,5%; $p<0,05$). В структуре назначений отмечается переход к более высоким дозам ($p<0,05$). В 64,5% случаев пациентам второго исследования назначали симвастатин в суточной дозе 20 мг по сравнению с 33,9% назначений в первом исследовании, 47,9% пациентов получали аторвастатин в дозировке 20 мг/сут по сравнению с 28,0% назначений в первом исследовании.
4. Назначения ингибиторов АПФ за пять лет практически не изменились (74,6% в первом исследовании и 75,8% во втором исследовании). При назначении препаратов группы достоверно чаще стали применять эналаприл (42,6% против 24,8%; $p<0,05$), лизиноприл (6,7% против 2,9%; $p<0,05$), которые рекомендованы к применению пациентам с ИМ. Врачи-кардиологи назначали ингибиторы АПФ в более высоких и эффективных дозировках.
5. В исследуемой популяции зафиксировано увеличение числа назначений бета-адреноблокаторов в соответствии с клиническими рекомендациями (83,5% во

втором исследовании против 75,9% в первом исследовании; $p<0,05$). Через пять лет чаще стали рекомендовать бисопролол (53,4% против 33,6%; $p<0,05$) и небиволол (7,4% против 3,0%; $p<0,05$). Выявлено назначение более высоких суточных доз бета-адреноблокаторов по сравнению с первым исследованием: метопролола в суточных дозах 75 и 100 мг - 2,3% и 21,6% соответственно ($p<0,05$), бисопролола в суточной дозе 10 мг – 9,0% ($p<0,05$).

6. Отмечается увеличение частоты использования антитромбоцитарных средств (91,8% во втором исследовании против 76,9% в первом исследовании; $p<0,05$). Изменение структуры назначений внутри группы обусловлено внедрением в практику согласно рекомендациям двойной антитромбоцитарной терапии (13,9%), в связи с чем монотерапия АСК была рекомендована достоверно реже (79,8% во втором исследовании против 95,0% в первом исследовании; $p<0,05$). Обнаружено увеличение числа назначений непрямых антикоагулянтов за пять лет (3,3% к 1,3%; $p<0,05$).
7. Анализ динамики за пятилетний период назначений других сердечно-сосудистых средств не выявил изменений в частоте назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II (9,0% против 6,6% в первом исследовании). Обнаружена тенденция к снижению назначений валсартана (с 18,0% до 8,1% через пять лет; $0,05<p<0,1$), рекомендованного к приему пациентами, перенесшими ИМ. В структуре назначений другой сердечно-сосудистой терапии обнаружено снижение числа рекомендаций нитратов (с 48,4% до 33,0%; $p<0,05$), антагонистов кальция (с 29,8% до 25,3%; $p<0,05$), диуретиков (с 38,2% до 33,1%; $p<0,05$) и триметазидина (с 26,1% до 9,9%; $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях повышения степени внедрения действующих рекомендаций по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в клиническую практику рекомендовать использование в медицинском учреждении памятки для медицинского специалиста с указанием основных групп препаратов, необходимых к приему пациентам, перенесшим ИМ, рекомендуемых для них дозировок лекарственных препаратов и целевых уровней факторов риска. Данная памятка становится особенно актуальной ввиду недавней реорганизации специализированного кардиологического учреждения (в настоящее время – городская поликлиника), согласно которой первичный визит пациента в лечебном учреждении проводит врач общей практики.
2. В связи с реализуемой Государственной программой г. Москвы «Столичное здравоохранение» на 2012-2020 гг. рекомендовать проведение в реорганизованном медицинском учреждении одномоментного фармакоэпидемиологического исследования с последующим сравнением результатов с данными настоящего исследования с целью выявления текущего состояния вторичной профилактики пациентов, перенесших ИМ.
3. Рекомендовать использование специально разработанной анкеты для пациента (Приложение Б), перенесшего ИМ, при его обращении в лечебное учреждение. Анкета заполняется пациентом перед визитом к врачу для оценки его осведомленности об имеющихся факторах риска, их контроле, а также для возможности определения врачом непосредственно во время визита «проблемных мест» в индивидуальной коррекции факторов риска.
4. Рекомендовать для фармацевтических работников повышение информированности в вопросах взаимозаменяемости ЛС с целью роста их компетенции по подбору определенного торгового наименования для пациента, что обусловлено выявленными в ходе исследования врачебными назначениями ЛС по МНН, а также существующей регламентацией по

выписыванию лекарственных препаратов по МНН в амбулаторных медицинских учреждениях.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Периодическое обновление клинических рекомендаций, вызванное доступностью данных новых клинических исследований, требует изменений и в практическом здравоохранении, которое должно адаптироваться к нуждам доказательной медицины.

В рамках реализуемой Стратегии лекарственного обеспечения населения до 2025 года в РФ стоят важные задачи по повышению квалификации медицинских и фармацевтических работников, а также обеспечению рационального использования лекарственных препаратов для медицинского применения. Проверить эффективность мер по решению этих задач возможно с помощью проведения исследований потребления лекарственных средств, для чего необходимо планирование и проведение дальнейших фармакоэпидемиологических исследований в лечебных учреждениях различных звеньев здравоохранения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ:

EAS - European Atherosclerosis Society

ESC – European Society of Cardiology

М – среднее значение

m – средняя ошибка выборки

med – медиана

SCORE - Systematic coronary risk evaluation

АНА – American Heart Association

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДФ - аденозиндифосфат

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСК – ацетилсалициловая кислота

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

БСК – болезни системы кровообращения

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИЛС – исследование использования лекарственных средств

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМбпST - инфаркт миокарда с депрессией сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

ЛС – лекарственное средство

МНН – международное непатентованное наименование

МНО – международное нормализованное отношение

НК – недостаточность кровообращения

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОХС – общий холестерин

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РФ – Российская Федерация

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ТН – торговое наименование

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ФК – функциональный класс

ФР – фактор(ы) риска

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - 8(6): Приложение 6.- С.163-188.
2. Аронов, Д. М. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: роль статинов / Д. М. Аронов // Справочник поликлинического врача.- 2002.-Т. 2.- №5.
3. Бабанов, С. А. Парадигма доказательной медицины / С. А. Бабанов // Медицинский альманах. - 2010. - Т. 2. - №11. - С. 187-192.
4. Бойцов, С. А. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С. А. Бойцов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013, Т. 12. - № 1. - С. 4-9.
5. Бойцов, С. А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURICA) / С. А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2012.- Т.11.-№1.- С.11-16.
6. Бокерия, Л. А. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после хирургического лечения ишемической болезни сердца в условиях практического здравоохранения / Л. А. Бокерия [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. - 2011. - № 4. - С. 69-75.
7. Болдуева, С. А. Ацетилсалициловая кислота: все ли мы о ней знаем и правильно ли используем / С. А. Болдуева, И. А. Леонова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. - Т. 8. - №5. - С. 708-715.
8. Бородулин, В. И. К столетию учения об инфаркте миокарда. Приоритеты отечественных исследователей в изучении проблемы современной кардиологии / В. И. Бородулин, А. В. Тополянский // Кардиология. - 2012.-№1.- С. 51-55.
9. Бровченко-Макеева, О. В. Пищевое поведение, приводящее к возникновению избыточной массы тела - элемент культуры этноса

/ О. В. Бровченко-Макеева // Психология и педагогика: методика и проблемы практического применения. - 2010. - №17. - С. 151-155.

10. Васильева, Л. В. Динамика лечения и госпитальных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом в «неинвазивных» стационарах (данные регистров серии «РЕКОРД») / Л. В. Васильева // Трудный пациент. - 2016, Т. 14. - № 1. - С. 5-10.

11. Возжаев, А. В. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование): дис. ... канд. биол. наук: 14.00.25 / Возжаев Александр Владимирович. - Старая Купавна, 2009. - 146 с.

12. Гиляревский, С. Р. Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов, И. М. Кузьмина, А. Г. Ларин // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. - Т.8. - №4. - С. 531-537.

13. Гуревич, М. А. Медикаментозное лечение пациента, перенесшего инфаркт миокарда / М. А. Гуревич // Справочник поликлинического врача.- 2006. - №6. - С. 3-8.

14. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. - 53 С.

15. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. - 36 С.

16. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. - 19 С.

17. Донирова, О. С. Гендерные различия в течении острого коронарного синдрома / О. С. Донирова, Б. А. Дониров // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2015. - №102. - С.9-11.

18. Дотдаева, А. А. Некоторые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у горцев Северного Кавказа, больных ишемической болезнью сердца (на примере карачаевцев Карачаево-Черкесии) / А. А. Дотдаева, С. А. Бойцов, Х. А. Курданов // Профилактическая медицина.-2015.- Т. 18. № 4.- С.33-39.
19. Драпкина, О. М. Избыточный вес и недостаток массы тела: между Сциллой и Харибдой / О. М. Драпкина, О. Н. Дикур // Артериальная Гипертензия. - 2009. - №6. - С. 633-639.
20. Желткевич, О. В. Проблемы рецептурного отпуска лекарственных препаратов из аптечных организаций в современных условиях / О. В. Желткевич [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении.- 2011. - № 7-8. -С. 7-9.
21. Жиров, И. В. Ацетилсалициловая кислота: что нового в старом препарате? / И. В. Жиров // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.- 2012.-Т. 8. - №4.- С. 573-579.
22. Затейщиков, Д. А. Особенности применения розувастатина в клинической практике / Д. А. Затейщиков // Кардиология.- 2012. - №11. - С. 80-85.
23. Зеленская, Е. М. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии (обзор литературы) / Е. М. Зеленская [и др.] // Фармакогенетика и Фармакогеномика.- 2015.- №1.- С. 12-19.
24. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011.-10(6).- Приложение 2.- С.1-64.
25. Кисляк, О. А. Ведение больных после инфаркта миокарда / О. А. Кисляк, Ф. М. Хаутиева // Лечебное дело.- 2010. - №1. - С. 43-52.
26. Концевая, А. В. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации / А. В. Концевая, А. М. Калинина, И. Е. Колтунов, Р. Г. Оганов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2011. - Т. 7. №2.- С. 158-166.
27. Курочкина, О. Н. Фармакоэпидемиология врачебных назначений постинфарктного кардиосклероза / О. Н. Курочкина, А. Л. Хохлов, Н. М. Боянкова // Фармакоэкономика. - 2012, Т. 5. - № 2. - С. 37-39.

28. Лонгмор, М., Уилкинсон Я., Раджагопалан С. Оксфордский справочник по клинической медицине / М. Лонгмор, Я. Уилкинсон, С. Раджагопалан / пер. с англ. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. - 2009. - 855 с.
29. Лупанов, В. П. Кардиоселективный β -блокатор бисопролол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. П. Лупанов // Consilium Medicum. - 2010. - Т. 12. - № 5.- С. 32-38.
30. Мазур, Н. А. Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность / Н. А. Мазур // Consilium Medicum.- 2017. - Т. 19. - № 1. - С. 30-35.
31. 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.
32. Марцевич, С. Ю. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента после перенесенного инфаркта миокарда. О чем говорят данные доказательной медицины? / С. Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2010, Т. 6. - № 5. - С. 673-684.
33. Марцевич, С. Ю. Исследование ЛИС (Люберецкое Исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре / С. Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2012.-Т. 8.-№ 5.- С. 681-684.
34. Марцевич, С. Ю. Сравнительная оценка антиагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препаратов кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты (результаты клинического исследования ИКАР) / С. Ю. Марцевич [и др.] // Кардиология.-2012. - №1. - С. 74-82.
35. Мешков, А. Н. Гиполипидемическая эффективность розувастатина в сравнении с другими статинами / А. Н. Мешков // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. - Т. 8. - №5. - С. 691-693.

36. Оганов, Р. Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012, Т. 11. - № 1. - С. 5-10.
37. Оганов, Р. Г. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР "Angina Treatment Pattern"/ Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. - 2003, Т. 43. - № 5. - С. 9-15.
38. Оганов, Р. Г. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом стабильная стенокардия / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2006.- № 5 (1). - С. 49-54.
39. Оганов, Р. Г. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS) / Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2012. - Т. 11. -№ 4. - С. 70-78.
40. Оганов, Р. Г. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2012. - Т. 11. - №4.- С. 101-104.
41. Павлова, Т. В. Антиагрегантная терапия в реальной клинической практике / Т. В. Павлова, Д. В. Дупляков, Т. Н. Кузина, Г. Н. Гусева // Атмосфера. Новости кардиологии. - 2013. - № 2.- С. 19-22.
42. Петров, В. И. Динамика оценки медицинской общественностью результатов фармакоэпидемиологических исследований в России / В. И. Петров // Качественная клиническая практика. - 2006. - № 2. - С. 29-37.
43. Петров, В. И. Фармакоэпидемиологические исследования в России: основные направления и особенности / В. И. Петров, С. В. Недогода, А. В. Сабанов // Лекарственный вестник. - 2005. - № 3. - С. 5-10.
44. Погосова, Г. В. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного

многоцентрового исследования EUROASPIRE III / Г. В. Погосова [и др.] // Кардиология. - 2011. - № 1. - С. 34-40.

45. Погосова, Н. В. Медикаментозная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV / Н. В. Погосова [и др.] // Кардиология. - 2016. - №12. - С. 11-19.

46. Пучиньян, Н. Ф. Приверженность рекомендованной терапии больных, перенесших острый коронарный синдром, и риск развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после госпитализации / Н. Ф. Пучиньян // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2011, Т. 7. - № 5. - С. 567-572.

47. Пучиньян, Н. Ф. Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Н. Ф. Пучиньян, Я. П. Довгалецкий, А. В. Панина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2012.-Т. 8.-№4.-С. 538-543.

48. Пчелинцев, М. В. Фармакоэпидемиология острого коронарного синдрома. Отечественный анализ реальной практики назначений / М. В. Пчелинцев, Д. Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. - 2012. - № 2. - С. 33-44.

49. Рациональная фармакотерапия больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2009.-8(6).- Приложение 4. - С. 1-56.

50. Рачина, С. А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению/ С. А. Рачина, Р. С. Козлов, Ю. А. Белькова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2014. - № 7 (1). - С. 32-38.

51. Ростова, Н. Б. Ассортимент лекарственных препаратов аптечной организации как инструмент рационального использования лекарств / Н. Б. Ростова, Н. А. Гудилина // Медицинский альманах. - 2016. - Т. 42. №2. С.141-143.

52. Ростова, Н. Б. Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая практика: мнение населения / Н. Б. Ростова, Н. Ю. Порсева // Сибирский медицинский журнал.- 2013. - № 8. - С. 80-82.
53. Ростова, Н. Б. Рациональное использование лекарственных средств как основа совершенствования лекарственного обеспечения населения / Н. Б. Ростова // Медицинский альманах.- 2012. - Т. 20. - №1. С. 206-208.
54. Ростова, Н. Б., Порядок назначения, выписывания и отпуска лекарственных препаратов. Существующая практика: мнение фармацевтических работников / Н. Б. Ростова, Н. Ю. Порсева // Сибирский медицинский журнал.- 2013. - № 4. - С. 93-95.
55. Рыжикова, И. Б. Эффективность вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда, на отдаленном этапе наблюдения: дис. ... канд.мед.наук: 14.01.05 / Рыжикова Ирина Борисовна. - М., 2010. - 177 с.
56. Рыжова, О. А. Изучение информированности врачей о назначении лекарственных средств / О. А. Рыжова, Т. Л. Мороз // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - №6. - С. 201-203.
57. Рыжова, Т. А. Факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин пожилого и старческого возраста / Т.А. Рыжова, Н.А. Бичан // Кардиология. - 2012.- №12.- С.24-27.
58. Савельева, Л. В. Современная концепция лечения ожирения / Л.В. Савельева // Ожирение и метаболизм. 2011.- С. 51-56.
59. Самородская, И. В. Общая характеристика и гендерные особенности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в амбулаторной практике кардиолога/ И. В. Самородская, Е. Ю. Безъязычная // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011, Т. 8 - № 10. - С. 79-82.
60. Санер, Х. Существенное увеличение продолжительности жизни в Европе: как объяснить успех? / Х. Санер // Профилактическая медицина. - 2015. - № 4. - С. 4-11.
61. Сапунова, И. Д. Эффективность вторичной профилактики на отдаленном этапе наблюдения после острого коронарного синдрома в российской когорте в

сравнении с когортами стран Восточной Европы: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Сапунова Ирина Дмитриевна. - М., 2010.- 172 с.

62. Скибицкий, В. В. Пациент высокого кардиоваскулярного риска: от органопротекции к улучшению прогноза / В. В. Скибицкий // Системные гипертензии.- 2011.- №4. - С. 24-26.

63. Соляник, Е. В. Роль фармакоэпидемиологических исследований в стандартизации подходов к терапии сердечно-сосудистых заболеваний/ Е. В. Соляник, Е. В. Елисеева, Б. И. Гельцер // Дальневосточный медицинский журнал. - 2008. - № 4. - С. 116-119.

64. Сусеков, А. В. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS) / А. В. Сусеков [и др.] // Сердце. - 2006. - № 6. - С. 324-328.

65. Терентьева, И. В. Оптимизация фармакотерапии ишемической болезни сердца у больных Ставропольского края: фармакоэпидемиологическое исследование: дис. ... канд. мед. наук: 14.03.06 / Терентьева Ирина Викторовна. - Волгоград, 2015. - 162 с.

66. Толпыгина, С. Н. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004-2010 гг по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» / С. Н. Толпыгина, Ю. Н. Полянская, С. Ю. Марцевич // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2015, Т. 11. - № 2. - С. 153-158.

67. Толпыгина, С. Н. Изучение динамики частоты приема основных классов лекарственных препаратов, показанных при лечении пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, с 2004 по 2014 г. Данные регистра прогноз ИБС / С. Н. Толпыгина, С. Ю. Марцевич // Клиницист. - 2016. - № 1. - С. 29-35.

68. Толпыгина, С. Н. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С. Н. Толпыгина [и др.] // РФК. - 2012. - № 2. - С. 205-210.

69. Филиппов, Е. В. Вторичная медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: наши возможности в реальной клинической практике

- / Е. В. Филиппов, С. С. Якушин // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. - Т. 8. - №6. - С. 788-797.
70. Чазова, И. Е. Все ли сартаны одинаковы? Фокус на кандесартан / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, Л. Г. Амбатьелло // Системные гипертензии. - 2010. - №2.- С.39-42.
71. Чекулдаева, Л. Е. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин МВ – эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца / Л. Е. Чекулдаева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012, Т. 8. - № 4. - С. 515-520.
72. Шайдюк, О. Ю. "Внецелевые" эффекты ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента: больше преимуществ в терапии / О. Ю. Шайдюк, Е. О. Таратухин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2013. - Т. 12. - №6. - С. 21-23.
73. Шальнова, С. А. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY / С. А. Шальнова, Р. Г. Оганов, Ф. Г. Стег, Й. Форд // Кардиология. - 2013, Т. 53. - № 8. - С. 28-33.
74. Шальнова, С. А. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно–образовательной программы ОСКАР–2006 / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // РМЖ. - 2007. - № 9. - С. 757.
75. Эрлих, А. Д. Регистры острых коронарных синдромов — их виды, характеристики и место в клинической практике / А. Д. Эрлих // Вестник Российской Академии медицинских наук. -2012. - Т. 67. - №4.- С. 30-39.
76. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК 2011. РФК.- 2011.-7(5).- Приложение.- С.1-72.
77. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // European Heart Journal. - 2014. - №35. - P.2541-2619.
78. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // European Heart Journal.- 2016. - №37. - P. 267-315.

79. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Atherosclerosis.- 2016. - 253. - P. 281 - 344.
80. Abtan, J. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry / J. Abtan [et al.] // Clinical cardiology. - 2016, Vol. 39. - № 11. - P. 670-677.
81. AHA/ACC Guideline. AHA/ACC Guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 Update. Circulation.- 2001. - Vol. 104. - №13. - P. 1577-1579.
82. AHA/ACC Guideline. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. Circulation. - 2006. -№ 113. - P.2363-2372.
83. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. Circulation.- 2011. - №124. - P. 2458-2473.
84. AIRE Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The acute infarction ramipril efficacy (AIRE) investigators / AIRE Study Investigators // Lancet. - 1993. - № 342. - P. 821-828.
85. Alnasser, S. M. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up / S. M. Alnasser [et al.] // The American Journal of Medicine. - 2015, Vol. 128. - № 7. - P. 766–775.
86. Arnold, S. V. Beyond Medication Prescription as Performance Measures Optimal Secondary Prevention Medication Dosing After Acute Myocardial Infarction / S. V. Arnold [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2013, V. 62. - № 19. - P. 1791-1801.
87. Bakhru, M. R. Interpreting the CHARISMA study. What is the role of dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin? / M. R. Bakhru and D. L. Bhatt // Cleveland clinic journal of medicine.- 2008. - Vol. 75. -№ 4.- P. 289-295.
88. Bangalore S. and et al. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study /

- S. Bangalore [et al.] // Journal of the American College of Cardiology.- 2014.-Vol. 64.- № 8.- P. 784-793.
89. Batalla, A. Secondary prevention in early coronary disease / A. Batalla [et al.] // International Journal of Cardiology. - 2000, Vol. 72. - № 3. - P. 291-292.
90. b-Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction I. Mortality results / b-Blocker Heart Attack Trial Research Group // The Journal of the American Medical Association. - 1982. - № 247.- P. 1707-1714.
91. Bhatt, D. L. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial / D. L. Bhatt, E. J. Topol // American Heart Journal.- 2004. - Vol. 148. - P.263-268.
92. Bhatt, D. L. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial / D. L. Bhatt [et al.] and CHARISMA Investigators // Journal of the American College of Cardiology. - 2007. - Vol. 49. - №19. - P. 1982-1988.
93. Boekholdt, S. M. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials / S. M. Boekholdt [et al.]// Journal of American College of Cardiology. - 2014. - №64. - P. 485-494.
94. Bongard, V. Drug prescriptions and referral to cardiac rehabilitation after acute coronary events: comparison between men and women in the French PREVENIR Survey / V. Bongard [et al.] // International Journal of Cardiology. - 2004, Vol. 93. - № 2-3. - P. 217-223.
95. Borghi, C. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-4) / C. Borghi [et al.] // Clinical Pharmacology.- 2012. - Vol. 35. - №7. - P. 416-423.

96. Borghi, C. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study / C. Borghi, A. F. Cicero, E. Ambrosioni // *Vascular health and risk management*. - 2008. - Vol. 4. - №3. - P. 665-671.
97. Borghi, C. Zofenopril: A Review of the Evidence of its Benefits in Hypertension and Acute Myocardial Infarction / C. Borghi, E. Ambrosioni // *Clinical Drug Investigation*. - 2000. - Vol. 20. - №5. - P. 371-384.
98. Brekke, M. Secondary cardiovascular risk prevention—we can do better / M. Brekke and B. Gjelsvik // *Lancet*. - 2009. - №373. - P. 873-875.
99. Cardiovascular diseases (CVDs) [Электронный ресурс]. - 2015. - Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
100. Charakida, M. The year in Cardiology 2012: focus on cardiovascular disease prevention / M. Charakida, S. Masi, J. E. Deanfield // *European Heart Journal*. - 2013. - № 34. - P. 314-317.
101. Chen, Z. M. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z. M. Chen [et al.] COMMIT collaborative group.// *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - №9497. - P.1607-1621.
102. Chen, Z. M. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial / Z. M. Chen [et al.] // *Lancet*. - 2005. - Vol. 366. - №9497. - P.1622-1632.
103. Clemmensen, P. Dual antiplatelet therapy with prasugrel or ticagrelor versus clopidogrel in interventional cardiology / P. Clemmensen, N. P. Dridi, L. Holmvang // *Cardiovascular drugs and therapy*. - 2013. - Vol. 27. - №3. - P. 239-245.
104. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. - 2002. - № 324. - P. 71-86.
105. Colucci, W. S. Landmark study: the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction Study (CAPRICORN) / W. S. Colucci // *American Journal of Cardiology*. - 2004. - Vol. 93. - №9. - P. 13-16.

106. Corrao G., Conti V., Merlino L., et al. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy / G. Corrao [et al.] // *Clinical Therapeutics*. - 2010. - Vol. 32. - №2. - P. 300-310.
107. Cutlip, D. E. Acute and nine-month clinical outcomes after "suboptimal" coronary stenting: results from the STent Anti-thrombotic Regimen Study (STARS) registry / D. E. Cutlip [et al.]// *Journal of the American College of Cardiology*.- 1999.- Vol. 34. № 3. - P. 698-706.
108. Danchin, N. Impact of combined secondary prevention therapy ter myocardial infarction: Data from a nationwide French registry / N. Danchin [et al.] // *American Heart Journal*. - 2005. - P. 1147-1153.
109. Danchin, N. Use of secondary preventive drugs in patients with acute coronary syndromes treated medically or with coronary angioplasty: results from the nationwide French PREVENIR survey / N. Danchin [et al.] // *Heart*. - 2002. - № 88. - P. 159-162.
110. Dargie, H. J. Design and methodology of the CAPRICORN trial - a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / H.J. Dargie // *European Journal of Heart Failure*.- 2000. - Vol. 2. - № 3. - P. 325-332.
111. 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. - Vol. 357. - №9266.- P. 1385-1390.
112. Dickstein, K. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design. Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan / K. Dickstein, J. Kjekshus // *The American Journal of Cardiology*. - 1999. - V. 83, 4. - P. 477-481.
113. Dickstein, K. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan

- / K. Dickstein, J. Kjekshus OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group // Lancet. - 2002. - Vol. 360. - № 9335. - P. 752-760.
114. Ducrocq, G. Geographic differences in outcomes in outpatients with established atherothrombotic disease: results from the REACH Registry / G. Ducrocq [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. - 2013, V. 21. - № 12. - P. 1509-1516.
115. 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.
116. Enseleit, F. The BEAUTIFUL study: is heart rate reduction a new therapeutic principle? / F. Enseleit, F. Ruschitzka // Current hypertension reports.- 2009. -Vol. 11, 1. - P. 45-47.
117. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // European Heart Journal.- 2011. -№32. - P. 1769-1818.
118. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // European Heart Journal.- 2011. - №32. - P. 2999-3054.
119. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // European Heart Journal.- 2012. - Vol. 33. - №20. - P. 2569-2619.
120. European guidelines on cardiovascular disease // European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. - 2007. - Vol. 14. - P. E1-E40.
121. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // European Heart Journal. - 2012. - Vol. 33.- P. 1635-1701.
122. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal.- 2003. - №24. - P.1601-1610.
123. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // European Heart Journal.- 2016. -P. 1-78.

124. Fenkci, S. Effects of resistance or aerobic exercises on metabolic parameters in obese women who are not on a diet / S. Fenkci., A. Sarsan, S. Rota, F. Ardic // *Advances in Therapy*. - 2006. - №23. - P. 404-413.
125. Ferrières, J. Improvement in achievement of lipid targets in France: Comparison of data from coronary patients in the DYSIS and DYSIS II studies / J. Ferrières [et al.] // *International Journal of Cardiology*. - 2016, V. 222. - P. 793–794.
126. Fonarow, G. C. Effects of carvedilol early after myocardial infarction: analysis of the first 30 days in Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) / G. C. Fonarow [et al.] // *American Heart Journal*. - 2007. - Vol. 154. - №4. - P. 637-644.
127. Fox, K. A. A. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE / K. A. A. Fox [et al.] // *Heart*. - 2010. - № 96. - P. 1095-1101.
128. Fox, K. A. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial / K. A. Fox [et al.] // *Circulation*. - 2004. - Vol. 110. - №, 10. - P.1202-1208.
129. Freemantle N. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis / N. Freemantle [et al.] // *British Medical Journal*. - 1999. - № 318. - P.1730-1737.
130. Gerschutz, B. P. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable? / B. P. Gerschutz, D. L. Bhatt // *American Heart Journal*. - 2003. - Vol. 145.- №4. - P. 595-601.
131. Gielen, S. The year in Cardiology 2013: cardiovascular disease prevention / S. Gielen, U. Landmesser // *European Heart Journal*. - 2014. - Vol. 35. - P. 307-312.
132. Gitt, A. K. Low LDL-Cholesterol Target Achievement in Statin-Treated Patients in Clinical Practice in China and Europe: Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS) / A. K. Gitt [et al.] // *JACC*. - 2015, Vol. 65. - №10s.-A.1482.

133. Grigoriev, P. The recent mortality decline in Russia:: Beginning of the Cardiovascular Revolution? / P. Grigoriev [et al.] // Population and development review. - 2014.- Vol. 40. - №1. - P. 107–129.
134. Gruberg, L. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? / L. Gruberg [et al.] // Journal of the American College of Cardiology.- 2002. -Vol.39.- № 4.- P.578-584.
135. Hastie, C.E. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention / C. E. Hastie [et al.] // European Heart Journal.- 2010. - № 31.- P. 222-226.
136. Ho, J. E. Usefulness of heart rate at rest as a predictor of mortality, hospitalization for heart failure, myocardial infarction, and stroke in patients with stable coronary heart disease (Data from the Treating to New Targets [TNT] trial) / J. E. Ho [et al.] // American Journal of Cardiology.- 2010. - Vol.105. -№7. - P. 905-911.
137. Ivanusa, M. Secondary prevention of coronary heart disease in country hospital / M. Ivanusa [et al.] // Clinical practice in cardiovascular disease. - 2006.-Mo-P5:327. - P. 118.
138. Jousilahti, P. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study / P. Jousilahti [et al.] // BMJ.- 2016. - №352.- i721-i721.
139. Kawachi, I. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study / I. Kawachi [et al.] // Annals of Internal Medicine.- 1993.- №119. - P. 992-1000.
140. Khatib, R. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data / R. Khatib [et al.] // Lancet.- 2016. - Vol.387. - P. 61-69.
141. Kim, F. 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 / F. Kim [et al.] // Lancet.- 2008. - Vol. 372. - №9641. - P. 817-821.

142. Kober, L. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandalopril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandalopril Cardiac Evaluatyion (TRACE) Study Group / L. Kober [et al.] // New England Journal of Medicine. 1995. - № 333. - P. 1670-1676.

143. Kolloch, R. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril STudy (INVEST) / R. Kolloch [et al.] // European Heart Journal. - 2008. - Vol. 29. - №10. - P. 1327-1334.

144. Kotseva, K. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice:a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries / K. Kotseva [et al.] // Lancet. - 2009. - № 373. - P. 929-940.

145. Kotseva, K. Clinical reality of coronary prevention in Europe: A comparison of EUROASPIRE II, III and IV surveys / K. Kotseva [et al.] // Global Heart. - 2014, V. 9. - № 1. - P. 53-54.

146. Kotseva, K. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries / K. Kotseva [et al.] // European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation.- 2010.-Vol. 17.-№5.- P.530-540.

147. Kotseva, K. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. - 2016, V. 23. - № 6. - P. 636-648.

148. Lasovic, M. Effects of physical training on the lipid profile of patients after myocardial infarction / M. Lasovic [et al.] // Medicinski pregled. - 2006. - №59 (Supplement 1). - P. 19-22.

149. Latry, P. Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention: analysis of patient adherence using a French health insurance

reimbursement database / P. Latry [et al.] // Eurointervention.- 2012. - № 7.- P. 1413-1419.

150. Lavie, C. J. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss / C. J. Lavie, R. V. Milani, H. O. Ventura // Journal of the American College of Cardiology. -2009. - №53.- P. 1925-1932.

151. Law, M. R. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence / M. R. Law, J. K. Morris, N. J. Wald // British Medical Journal.- 1997.- №315.- P. 973-980.

152. Law, M. R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis / M. R. Law, N. J. Wald, A. R. Rudnicka // BMJ. - 2003. - №326. - P.1423-1429.

153. Levy, A. R. The Effect of Physicians' Training on Prescribing β -Blockers for Secondary Prevention of Myocardial Infarction in the Elderly / A. R. Levy, R. M. Tamblyn, P. J. Mcleod // Ann Epidemiol. - 2002. - № 12. - P. 86-89.

154. Lewis, B. S. Benefit of clopidogrel according to timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study / B. S. Lewis [et al.] CURE Trial Investigators // American Heart Journal.- 2005.-Vol. 150. - №6. - P.1177-1184.

155. Lippi, G. Comparison of the lipid profile and lipoprotein(a) between sedentary and highly trained subjects / Lippi G. [et al.] // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.- 2006. - №44. - P. 322-326.

156. Lonn, E. M. 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 / E. M. Lonn [et al.] // Clinical Research in Cardiology.- 2014. - Vol.103. - №2. - P. 149-159.

157. Lower aspirin doses in dual antiplatelet therapy optimise efficacy and safety: CHARISMA follow-up study. Cardiovascular Journal of Africa.- 2009. - Vol. 20. - №3. - P. 205.

158. Maggioni, A. P. VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) trial / A. P. Maggioni, G. Fabbri // Expert Opinion on Pharmacotherapy.- 2005. - Vol. 6. - № 3. - P. 507-512.
159. Mahonen, M. Current smoking and the risk of non-fatal myocardial infarction in the WHO MONICA Project populations / M. Mahonen [et al] for the MONICA Project // Tobacco Control.- 2004.-№13.- P. 244-250.
160. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // European Heart Journal. 2008. - №29. - P. 2909-2945.
161. Manson, J. The primary prevention of myocardial infarction / J. Manson [et al.] // New England Journal of Medicine.- 1992.- №326.- P. 1406-1416.
162. Marschner, I. C. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. Results from the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study. LIPID Study Investigators / I. C. Marschner [et al.] // Journal of the American College of Cardiology.- 2001. - Vol. 38. - №1. - P. 56-63.
163. Marzilli, M. Obstructive Coronary Atherosclerosis and Ischemic Heart Disease: An Elusive Link! / M. Marzilli, C. N. B. Merz, W. E. Boden, R. O. Bonow //Journal of the American College of Cardiology. - 2012.-Vol. 60. - №11.- P.951-956.
164. McMurray, J. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial / J. McMurray, L. Køber, M. Robertson // Journal of the American College of Cardiology. - 2005. - Vol. 45. - № 4. - P. 525-530.
165. Meadows, T. A. Ethnic Differences in Cardiovascular Risks and Mortality in Atherothrombotic Disease: Insights From the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry / T. A. Meadows [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. - 2011, T. 86. - № 10. - P. 960-967.
166. Miettinen, T. A. Cholesterol-Lowering Therapy in Women and Elderly Patients With Myocardial Infarction or Angina Pectoris / T. A. Miettinen, K. Pyörälä, A. G. Olsson [et al.] for the Scandinavian Simvastatin Study Group // Circulation.- 1997. - №96. - P. 4211-4218.

167. Montalescot, G. Oral dual antiplatelet therapy: what have we learnt from recent trials? / G. Montalescot, M. S. Sabatine // *European Heart Journal*. - 2016. - №37. - P. 344-352.
168. Nabel, E. G. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction / E. G. Nabel, E. Braunwald // *The New England Journal of Medicine*. - 2012. - №366. - P. 54-63.
169. Nazzari, C. Secondary prevention in acute myocardial infarction in Chile / C. Nazzari, F. Lanas, M. L. Garmendia // *J Epidemiol Community Health*. - 2011, V. 65. - suppl. №1 (poster session 2). - A281-A282.
170. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19, 2 million participants. - *Lancet*. - 2016. - Vol.387. - P. 1377-1396.
171. Noncommunicable Diseases country profiles [Электронный ресурс]. - 2014. - Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128038/1/9789241507509_eng.pdf?ua=1. 2014.
172. Ohman, E. M. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design / E. M. Ohman [et al.] // *American Heart Journal*. - 2006, V. 151. - № 4. - P. 786.e1-786.e10.
173. Ong, H. T. The statin studies: from targeting hypercholesterolaemia to targeting the high-risk patient / H. T. Ong / *QJM*. - 2005. - Vol. 98. - №8. - P. 599-614.
174. Oreopoulos, A. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, C. M. Norris, J. C. Mullen, V. Pretorius, K. Kalantar-Zadeh // *Obesity (Silver Spring)*. - 2008. - №16. - P. 442-450.
175. Pankert, M. Role of Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention of Acute Coronary Syndrome / M. Pankert, J. Quilici, T. Cuisset // *J. of Cardiovasc. Trans. Res*. - 2012. - №5. - P. 41-51.

176. Pearson, T. A. Translation of evidence-based guidelines in preventive cardiology: the EUROACTION program / T. A. Pearson // *Nature clinical practice Cardiovascular Medicine*. - 2009, V. 6. - № 1. - P. 8-9.
177. Pedersen, T. R. Lipoprotein Changes and Reduction in the Incidence of Major Coronary Heart Disease Events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / T. R. Pedersen [et al.] // *Circulation*.- 1998. - № 97. - P. 1453-1460.
178. Peters, R. J. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study / R. J. Peters [et al.] // *Circulation*.- 2003. - Vol. 108. - №14. - P.1682-1687.
179. Peters, R. W. Prognostic value of prolonged ventricular repolarization following myocardial infarction: the BHAT experience. The BHAT Study Group / R. W. Peters [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*.- 1990.- Vol. 43. -№2. - P. 167-172.
180. Pfeffer, M. Effect of captopril on mortality and morbidity in people with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial / M. Pfeffer [et al.] // *New England Journal of Medicine*.- 1992. - №327. - P. 669-677.
181. Pfeffer, M.A. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design / M.A. Pfeffer [et al.] // *American Heart Journal*.- 2000.-Vol. 140. - №5. - P. 727-750.
182. Pilote, L. Mortality Rates in Elderly Patients Who Take Different Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors after Acute Myocardial Infarction: A Class Effect? / L. Pilote [et al.] // *Annals of Internal Medicine*.- 2004. - №141. - P.102-112.
183. Power, R. F. Modern antiplatelet agents in coronary artery Disease / R. F. Power, B. G. Hynes, D. Moran // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*.- 2012. - Vol. 10.- №10. - P. 1261-1272.
184. Reiner, Z. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey / Z. Reiner [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2016. - № 246. - P. 243-250.

185. Reiner, Z. Resistance and intolerance to statins / Z. Reiner // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. -2014. - №24. - P.1057-1066.
186. Reiner, Z. Treatment potential for dyslipidaemia management in patients with coronary heart disease across Europe: Findings from the EUROASPIRE III survey / Z. Reiner [et al.] // Atherosclerosis. - 2013. - № 231. - P. 300-307.
187. Rinfret, S. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation / S. Rinfret [et al.] // Heart. - 2013. - № 99. - C. 562-569.
188. Romero-Corral, A. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies / A. Romero-Corral [et al.] // Lancet.- 2006. - №368. - P.666-678.
189. Sacks, F. M. The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels / F. M. Sacks [et al.] // New England Journal of Medicine. - 1996. - №335. - P. 1001-1009.
190. Smolina, K. Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010 / K. Smolina, F. L. Wright, M. Rayner, M. J. Goldacre // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. - 2012.-№5.-P. 532-540.
191. Squizzato, A. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease [Электронный ресурс] / A. Squizzato, T. Keller, E. Romualdi, S. Middeldorp // DOI: 10.1002/14651858.CD005158.pub3.
192. Steinhubl, S. R. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding / S. R. Steinhubl [et al.] on behalf of the CHARISMA investigators // Annals of Internal Medicine. - 2009. - Vol. 150. - P. 379-386.
193. Steinhubl, S. R. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomised controlled trial / S. R. Steinhubl [et al.] CREDO Investigators // JAMA.- 2002. -Vol. 288. - №19. - P. 2411-2420.

194. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina / C. A. Daly [et al.] // *Eur Heart J.* - 2005. - № 26 (10). - P. 996-1010.
195. The GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: A multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes // *American Heart Journal.* - 2001, V. 141. - № 2. - P. 190-199.
196. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey: A description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey / C. A. Daly [et al.] // *Eur Heart J.* - 2005. - № 26 (10). - P. 1011-1022.
197. Thygesen, K. Third Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen [et al.] // *Circulation.* - 2012, - Vol. 126. - P. 2020-2035.
198. Tuppin, P. Antihypertensive, antidiabetic and lipid-lowering treatment frequencies in France in 2010 / P. Tuppin [et al.] // *Archives of Cardiovascular Disease.* - 2013. - № 106. - P. 274-286.
199. Udell, J. A. Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Plate / J. A. Udell [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions.* - 2014. - Vol. 7. - №6. - P. 604-612.
200. Unal, B. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention / B. Unal, J. A. Critchley, S. Capewell // *British Medical Journal.* 2005. - № 331. - P. 614-620.
201. Velasco, de J.A. Intervention Program to Improve Secondary Prevention of Myocardial Infarction. Results of the PRESENTE (Early Secondary Prevention) Study / J. A. de Velasco [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* - 2004, V. 57. - №2. - P. 146-154.

202. Velasco, de J.A. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II / J. A. de Velasco [et al.] // Rev Esp Cardiol. - 2002. - P. 55.
203. Velasco, de J.A. Secondary prevention of myocardial infarction in Spain. PREVESE Study / J. A. de Velasco [et al.] // Rev. Esp. Cardiology. - 1997. - № 50. - P. 406-415.
204. Velazquez, E. J. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial: baseline characteristics in context / E. J. Velazquez [et al.] // European Heart Journal.- 2003. - Vol. 5. - №4. - P. 537-544.
205. Verdecchia, P. Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease / P. Verdecchia [et al.] // Hypertension.- 2015. - Vol.65. - №1. - P. 108-114.
206. Wallentin, L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin [et al.] // New England Journal of Medicine.- 2009. - № 361. - P.1045-1057.
207. Wijeyesundera, H. C. Association of Temporal Trends in Risk Factors and Treatment Uptake With Coronary Heart Disease Mortality, 1994-2005 / H. C. Wijeyesundera [et al.] // JAMA. - 2010, V. 303. - № 18. - P. 1841-1847.
208. Wilhelmsen, L. Coronary heart disease: epidimiology of smoking and intervention studies of smoking / L. Wilhelmsen // American Heart Journal. - 1988. -№ 115. - P. 242-249.
209. Wilhelmsen, L. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment / L. Wilhelmsen [et al.] for the 4S Study Group // European Heart Journal.- 2001.- Vol.22.- №13.- P.1119-1127.
210. Wilson, K. Effect of Smoking Cessation on Mortality After Myocardial Infarction. Meta-analysis of Cohort Studies / K. Wilson, A. Willan // Arch Intern Med. 2000. - Vol. 160. - № 7. - P. 939-944.
211. Wiviott, S. D. Efficacy and safety of intensive antiplatelet therapy with prasugrel from TRITON-TIMI 38 in a core clinical cohort defined by worldwide regulatory

agencies / S. D. Wiviott [et al.] // The American Journal of Cardiology.- 2011. - Vol. 108. -№7. - P. 905-911.

212. Wiviott, S. D. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S. D. Wiviott [et al.] // New England Journal of Medicine. - 2007. -№ 357.- P. 2001-2015.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Индивидуальная регистрационная карта пациента

Код Округ

Год рождения Пол (1-М,2-Ж) Инвалидность ☐ Группа

Работа (1–да, 2–нет, 3–НД) Образование (1-нач., 2–сред., 3 спец. Ср., 4-высшее, 5-НД)

Наследственность: ИБС АГ СД (1-Да, 2-Нет, 3-НД)

Алкоголь (1 – да, 2 – нет, 3 –НД) Курение (1-курит, 2-бросил, 3 не курил, 4 –НД)

Диета (1 – да, 2 – нет, 3 –НД) Физ. активн. (1 – активный; 2 – нет, 3 – НД)

Дислипидемия Тип

АГ ☐ Степень АГ Год диагноза ИБС ☐ Год диагноза

Стаб. Стенокардия ☐ Год ФК ОИМ ☐ Число Первый

ОИМ с зубцом Q ☐ ОИМ без зубца Q ☐ Нет данных ☐

Участок ST: (1 – подъем, 2 – депрессия, 3 –НД)

Атеросклероз сосудов гол.мозга ☐ Год д-за Инсульт ☐ Число Первый

Атеросклероз сосудов НК ☐ Год д-за С-м перемеж. хромоты ☐ Год д-за

ХСН (НК) ☐ Стадия НК Год диагноза Пов. утомляемость ☐ Одышка ☐ Отечность

☐ Другие симптомы ХСН(какие) _____

СД ☐ Год диагноза Тип Течение СД (1- легкое,2-среднее, 3-тяжелое)

Инсулинопотребный ☐ Год начала инсулинотерапии Инсулинорезистентность ☐

Диаб. ретинопатия ☐ Диаб. ангиопатия ☐ Диаб. нейропатия ☐ Диаб. нефропатия ☐ Диаб. стопа ☐

Аритмия ☐ Тип аритмии _____

Другие сердечно-сосудистые заболевания, помимо перечисленных (какие)

Хронические заболевания легких и бронхов _____

Хронические заболевания печени _____

Хронические заболевания почек _____

Другие сопутствующие заболевания помимо перечисленных _____

Данные лабораторно - инструментального исследования

Рост см Вес кг САД ДАД ЧСС

Анализ крови: ОХ ТГ ЛПНП ЛПВП

Глюкоза НbA1c

Гемоглобин г/л, Общ белок г/л, АСТ МЕ/л, АЛТ МЕ/л

Креатинин мкмоль/Л, Мочевина ммоль/Л, Билирубин мкмоль/Л,
Калий ммоль/Л, Натрий ммоль/Л, Кальций ммоль/Л

Осмотр окулиста ☐ Наличие изменений глазного дна ☐

Рентгенография ☐ Выявлен застой в легких ☐

ЭКГ ☐ Отсутствие синусового ритма ☐ Мерцательная аритмия ☐ Гипертрофия миокарда ☐

Очаговую рубцовую изм. ☐ Неспец. изм. желудочков ☐ АВ блокада ☐ Степень

Блокада передней ветви ЛНПГ ☐ Блокада задней ветви ЛНПГ ☐ Полная блокада ЛНПГ ☐ Неполная
блокада ЛНПГ ☐ Полная блокада ПНПГ ☐ Неполная блокада ПНПГ ☐

ЭхоКГ ☐ АО ЛП КДР КСР

МЖП ЗСЛЖ ФВ

Изменения локальной сократимости миокарда ЛЖ ☐ Да ☐ Нет

Какие

Режим доплера ☐ Да ☐ Нет Что выявлено

Нагрузочный тест ☐ Да ☐ Нет

Тип ☐ Тредмил ☐ Велоэргометрия ☐ Эхо-стресс тест

Подтвержден ли диагноз ИБС? ☐ Да ☐ Нет

Суточное мониторирование АД? ☐ Да ☐ Нет

Холтер? ☐ Да ☐ Нет Подтвержден ли диагноз ИБС ☐ Да ☐ Нет

Другие результаты Холтера

Другие неинвазивные обследования

Коронарография ☐ Да ☐ Нет Год Подтвержден ли диагноз ИБС ☐ Да ☐ Нет

Обсл-е артерий гол.мозга? ☐ Да ☐ Нет Подтв. д-з атеросклероз артерий гол.мозга? ☐ Да ☐ Нет

Обследование артерий НК? ☐ Да ☐ Нет Подтв. д-з атеросклероз артерий НК? ☐ Да ☐ Нет

Рекомендации врача пациенту. Даны ли врачом рекомендации по поводу:

Курения ☐ Да ☐ Нет Диеты ☐ Да ☐ Нет Физической активности ☐ Да ☐ Нет

Другие рекомендации

Немедикаментозная терапия

АКШ ☐ Год Повторно ☐

ЧТКА ☐ Год Повторно ☐

ЭКС ☐ Год Повторно ☐

БАП ☐ Год Повторно ☐

Медикаментозная терапия

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Анкета для пациента, перенесшего инфаркт миокарда

1. Укажите Ваш пол:	☐ М ☐ Ж
2. Укажите Ваш возраст:	
3. Укажите Ваш вес и рост:	кг см
4. Контролируете ли Вы собственный вес? Если да, то как часто:	☐ Да ☐ Нет ☐ 1 раз в год ☐ 1 раз в 3 месяца ☐ 1 раз в полгода ☐ 1 раз в месяц ☐ каждый день ☐ другое _____
5. Знаете ли Вы, что избыточная масса тела способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний?	☐ Да ☐ Нет
6. Контролировали ли Вы уровень Вашего артериального давления сегодня? Если да, то укажите уровень АД сегодня:	☐ Да ☐ Нет / мм рт. ст.
7. Какой уровень давления для Вас является нормальным?	/ мм рт. ст.
8. Знаете ли Вы, что повышенный уровень артериального давления способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений?	☐ Да ☐ Нет
9. Контролируете ли Вы уровень холестерина в крови? Если да, то укажите, когда его измеряли в последний раз?	☐ Да ☐ Нет _____
10. Знаете ли Вы, что повышенный уровень холестерина крови способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений?	☐ Да ☐ Нет
11. Знаете ли Вы, что нарушение уровня холестерина крови не всегда сопровождается ожирением?	☐ Да ☐ Нет
12. Соблюдаете ли Вы диету? Если да, то какую?	☐ Да ☐ Нет _____
13. Знаете ли Вы, что несоблюдение диеты может способствовать повышению уровня холестерина крови?	☐ Да ☐ Нет
14. Потребляете ли Вы ежедневно фрукты/овощи? Если да, то укажите Вашу ежедневную норму	☐ Да ☐ Нет _____
15. Курите ли Вы? Если да, то сколько сигарет выкуриваете в день?	☐ Да ☐ Нет ☐ 1-2 сигареты ☐ 1/2 пачки ☐ пачку ☐ >1 пачки
16. Каков Ваш стаж курения?	☐ < 1 года ☐ 1-5 лет ☐ 5-10 лет ☐ > 10 лет
17. Знаете ли Вы, что курение повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний?	☐ Да ☐ Нет
18. Можете ли Вы назвать себя физически активным человеком? Если да, то укажите вид физической активности?	☐ Да ☐ Нет ☐ зарядка ☐ ходьба более 1 км в день ☐ бег ☐ занятия в спортзале ☐ другое _____

19. Знаете ли Вы, что отсутствие физической активности способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений?	☐ Да ☐ Нет
20. Есть ли у Вас сахарный диабет? Если да, то укажите уровень глюкозы, измеренный недавно.	☐ Да ☐ Нет ммоль/л
21. Знаете ли Вы, что с помощью изменения образа жизни Вы можете понизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у Вас?	☐ Да ☐ Нет