

*На правах рукописи*

**ЦУКАНОВА КРИСТИНА ОЛЕГОВНА**

**АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ  
И АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ  
У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

**14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук**

**Москва – 2019**

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»

**Научный руководитель:**

**Фитилев Сергей Борисович**, доктор медицинских наук, профессор

**Научный консультант:**

**Возжаев Александр Владимирович**, кандидат биологических наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Морозова Татьяна Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующая кафедрой общей врачебной практики

**Прохорович Елена Адамовна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 22 марта 2019 года в 12:00 на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.071.02 на базе ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» и на сайте организации: <http://www.bsu.edu.ru/bsu>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Гудырев Олег Сергеевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее распространенной причиной смертности в Европе, на которую приходится 45% всех смертей (49% – среди женщин и 40% – среди мужчин). От ССЗ в Европе каждый год умирают более 4 миллионов человек [Townsend N. et al., 2016]. В России, начиная с середины 60-х годов прошлого века, наблюдалось постепенное увеличение смертности от ССЗ, пик которой пришелся на период с 1991 по 2003 год [Шальнова С.А., Деев А.Д., 2011]. Ежегодно от этих болезней умирало свыше 1 млн. человек [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., 2015]. Стартовавшая в 2005 году государственная программа под названием «Национальный приоритетный проект Здоровье», призванная повлиять на ситуацию, принесла определенные плоды: в период с 2005 по 2013 год уровень смертности от ССЗ в Российской Федерации (РФ) снизился на 34,3%, а от ишемической болезни сердца (ИБС) – на 24,7%. Однако, улучшение данных показателей сопровождалось повышением заболеваемости ССЗ: число пациентов, с впервые диагностированными ССЗ в РФ, увеличилось на 15,9% с 2005 по 2012 год [Бойцов С.А., Самородская И.В., 2014; Pogosova N.V. et al., 2016].

Наиболее частой формой ИБС является стабильная стенокардия, дебют которой в российской популяции пациентов происходит значительно раньше, чем у больных в других странах [Шальнова С.А. и др., 2011]. Данная особенность подчеркивает значимость профилактической фармакотерапии, направленной на предотвращение серьезных осложнений заболевания. При этом изучение медикаментозной коррекции ангинозной составляющей является не менее важным аспектом, так как отражает качество терапии основного симптома стабильной стенокардии и позволяет косвенно судить об общей тенденции «реальной» клинической практики в лечении ИБС [Соляник Е.В. и др., 2011].

Согласно актуальным клиническим рекомендациям, основным принципом успешного лечения больных стабильной стенокардией является комплексность. Это немедикаментозные методы лечения и профилактики, а также полноценная терапия лекарственными средствами (ЛС), предупреждающими сердечно-сосудистые события, с одной стороны и препаратами антиишемического и антиангинального действия – с другой.

Несмотря на широкое распространение и регулярное обновление рекомендаций/стандартов лечения, разрыв между современными знаниями и их внедрением в клиническую практику остается существенным, что было неоднократно показано в исследованиях и регистрах, посвященных различным популяциям пациентов с ССЗ.

Данная проблема наблюдается не только в России, но и за ее пределами [Юганов Р.Г. и др., 2007; Толпыгина С.Н. и др., 2013; Abtan J. et al., 2016; Eastaugh J.L. et al., 2005; Kotseva K. Et al., 2014]. Одним из возможных решений, как показывает опыт западных стран, является регулярное проведение фармакоэпидемиологических исследований и регистров, которые призваны служить основным источником получения обратной связи о степени соблюдения клинических рекомендаций. Результаты подобных исследований

позволяют не только в динамике оценить текущий статус проблемы, но и могут быть использованы при разработке образовательных программ для медицинских работников, пациентов и специалистов фармацевтического звена, роль которых в реализации Стратегии лекарственного обеспечения населения до 2025 года становится с каждым днем все существеннее, так как фармацевтическое консультирование – один из базовых элементов концепции Надлежащей Аптечной Практики.

Таким образом, одной из актуальных задач медицины является проведение фармакоэпидемиологических исследований, направленных на изучение вопросов рационального использования ЛС у различных популяций больных ССЗ, с целью оценить не только эффективность проводимых мероприятий, но и соответствие клинической практики актуальным рекомендациям.

**Степень разработанности проблемы.** Степень научной разработанности проблемы надлежащей фармакотерапии стабильной стенокардии по-прежнему остается довольно невысокой. К настоящему моменту проведено ограниченное число фармакоэпидемиологических исследований, посвященных данной популяции. Большинство работ нацелено на пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и реваскуляризационные процедуры. Возможно, это связано с тем, что в настоящее время прогноз у больных стабильной ИБС принято считать относительно благоприятным.

Среди крупных международных исследований и регистров, проходивших с участием России, следует выделить АТР [Оганов Р.Г. и др., 2003] и CLARIFY [Шальнова С.А. и др., 2013], результаты которых показали, что в российской популяции преобладают пациенты с более тяжелыми функциональными классами (ФК) стабильной стенокардии, отмечаются проблемы с контролем целевых уровней артериального давления (АД), липидов крови и адекватной гиполипидемической терапии, частое использование клинически незначимых дозировок, а также высокое распространение таких факторов риска (ФР), как курение, избыточная масса тела и сахарный диабет (СД). При этом российские клинические центры в основном представляли собой учреждения с высоким уровнем оказания медицинской помощи, что могло несколько «исказить» полученные данные в лучшую сторону. Так, результаты отечественного регистра «Прогноз ИБС» продемонстрировали низкую частоту назначения лекарственных препаратов (ЛП), используемых при вторичной профилактике у больных до госпитализации и значительное увеличение ее в период пребывания в специализированном кардиологическом стационаре [Толпыгина С.Н. и др., 2016].

Ряд исследований, посвященных популяции пациентов со стабильной стенокардией, был проведен в отдельных медицинских учреждениях первичного и вторичного звеньев здравоохранения России в период 2000-2006 гг. (Сапрыкин И.П., Титарова Ю.Ю., Доронкина М.К., Журавлев Р.И.). Кроме того, данные исследования были призваны оценить ситуацию в конкретный момент времени, но не позволили изучить проблему в динамике. Несмотря на потребность в результатах такого рода фармакоэпидемиологического анализа и его актуальность для российского здравоохранения, в последнее время

наблюдается тенденция снижения количества крупных исследований в этой области [Петров В.И., 2006], однако зарубежные и отечественные рекомендации постоянно обновляются, что требует регулярного мониторинга ситуации с интервалом в четыре-шесть лет, в том числе в различных регионах и отдельных медицинских учреждениях.

**Цель исследования** – изучить за пятилетний период динамику назначений ЛС у пациентов со стабильной стенокардией на примере амбулаторного кардиологического учреждения г. Москвы для повышения в дальнейшем степени соответствия рутинной клинической практики национальным рекомендациям по ведению больных ИБС (фармакоэпидемиологическое исследование).

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Изучить изменения за пять лет в назначении ЛС, предотвращающих сердечно-сосудистые события при ИБС (антитромбоцитарных средств, гиполипидемической терапии статинами, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II) у больных стабильной стенокардией.

2. Проанализировать в динамике за пять лет назначения антиангинальных ЛС (бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, пролонгированных нитратов и других антиишемических препаратов) у больных стабильной стенокардией.

3. Провести анализ динамики за пять лет внимания врачей к корригируемым факторам риска, влияющим на эффективность фармакотерапии, у больных стабильной стенокардией.

**Научная новизна.** Впервые ретроспективно проведена оценка, позволяющая в динамике за пятилетний период проанализировать антиангинальную и влияющую на прогноз фармакотерапию у пациентов со стабильной стенокардией на базе крупного специализированного амбулаторного учреждения г. Москвы.

Впервые на примере одного и того же ЛПУ г. Москвы с интервалом в пять лет показана недостаточная положительная динамика степени соответствия рутинной практики рекомендациям по ведению больных со стабильной стенокардией.

**Теоретическая и практическая значимость работы и внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования устанавливают изменения в отношении степени внедрения клинических рекомендаций по ведению больных ИБС в рутинную лечебную практику специализированного амбулаторного звена г. Москвы и выявляют факторы, снижающие эффективность проводимой фармакотерапии у изучаемой популяции пациентов, тем самым подтверждая необходимость и эффективность проведения фармакоэпидемиологических исследований на региональном уровне. Полученные результаты могут быть использованы при планировании мероприятий по улучшению качества ведения больных со стабильной стенокардией, а также являются основанием для дальнейшего детального изучения причин недостаточной приверженности специалистов клиническим

рекомендациям и разработке валидированных методик, направленных на повышение уровня внедрения принципов доказательной медицины в клиническую практику.

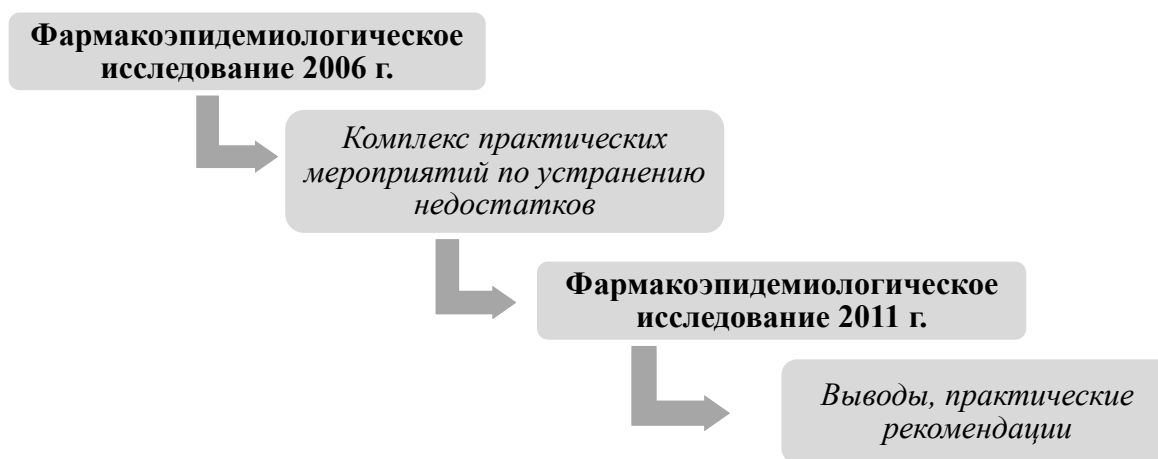
На основе полученных данных разработаны и рекомендованы к внедрению в деятельность ГБУЗ "Городская поликлиника № 2 Департамента здравоохранения города Москвы" «информационный листок для врача-терапевта (общей практики)» и «электронный опросник пациента с сердечно-сосудистой патологией».

Результаты работы представляют высокую практическую ценность для планирования дальнейшей научной работы кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, а также используются при разработке учебно-методических материалов для студентов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело» и «Фармация».

### **Методология и методы исследования.**

Теоретической и методологической основой для выполнения настоящей диссертационной работы послужили эпидемиологические и фармакоэпидемиологические исследования зарубежных и отечественных ученых (АТР, CLARIFY, ПРОГНОЗ ИБС, EUROASPIRE и др.), посвященные вторичной профилактике и терапии ССЗ, в том числе у пациентов со стабильной стенокардией.

Данная работа по дизайну является ретроспективным двухэтапным исследованием с использованием метода поперечного среза. Схема исследования представлена на Рисунке 1.



**Рисунок 1 – Схема исследования**

**Первый этап (2006 г.)** заключался в проведении ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов со стабильной стенокардией, впервые посетивших кардиологический диспансер г. Москвы в 2006 г. Основными переменными интереса были показатели, отражающие частоту фармакологических назначений врачами-кардиологами и степень внимания специалистов к корригируемым факторам риска. На основании полученных результатов, которые свидетельствовали о крайне низкой приверженности врачей к отечественным рекомендациям по ведению пациентов с ИБС, были

предложены в рамках данного учреждения практические действия по устранению выявленных недостатков, включающие использование шаблонов-напоминаний, цикла лекций и мер административного стимулирования по выполнению существующих стандартов лечения.

**Второй этап (2011 г.)** с методической точки зрения в основном повторял дизайн исследования первого этапа и преследовал цель зафиксировать степень успеха комплексных мероприятий, проведенных за пятилетний период и направленных на улучшение ведения пациентов с ИБС.

Анализ изменений в назначении антиангинальных лекарственных препаратов и препаратов, улучшающих прогноз у больных стенокардией, выполнен относительно данных, полученных на первом этапе, а также с учетом актуализации отечественных клинических рекомендаций. Применительно к первому этапу использовались рекомендации Российского Кардиологического Общества (РКО) по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2004 г. и рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2004 г. На втором этапе использовались национальные рекомендации РКО по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2008 г., диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2007 г., рациональной фармакотерапии больных ССЗ 2009 г. (актуальны для специалистов до выхода обновленных рекомендаций по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ 2011 г.), кардиоваскулярной профилактике 2011 г.

В работе были использованы методы статистического анализа, общенаучные и специальные медицинские.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. В условиях реальной клинической практики на уровне специализированного амбулаторного звена фармакотерапия стабильной стенокардии в недостаточной мере соответствует отечественным клиническим рекомендациям.

2. С учетом комплекса практических мероприятий по устранению недостатков, выявленных на первом этапе фармакоэпидемиологического исследования, за последующий пятилетний период установлена положительная динамика приверженности врачей специализированного амбулаторного звена клиническим рекомендациям при назначении антиангинальной и влияющей на прогноз фармакотерапии больным стабильной стенокардией.

3. С целью снижения сердечно-сосудистой смертности и осложнений необходимо дальнейшее повышение степени соответствия реальной амбулаторной практики фармакотерапии ИБС современным клиническим рекомендациям посредством внедрения дополнительных мероприятий (образовательных, методических, административных) и использование фармакоэпидемиологического подхода для оценки их эффективности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность приведенных в диссертационной работе научных положений, результатов и выводов основана на методологии работы, обусловлена достаточным

количеством наблюдений (2915 амбулаторных карты пациентов на первом этапе и 1633 на втором) и корректной статистической обработкой. Результаты работы согласуются с проведенными ранее исследованиями и не имеют внутренней противоречивости. Используемые в исследовании методы являются общепринятыми и воспроизводимыми.

Апробация результатов диссертационного исследования состоялась на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

**Личный вклад автора.** Автором, под руководством научного руководителя и консультанта, составлен дизайн и план исследования, проанализированы российские и международные научные публикации по теме диссертации, подготовлен литературный обзор. Автор лично участвовал в анализе медицинской документации, сборе первичных данных второго этапа, формировании общей базы данных и сравнительном анализе двух этапов. Данные, полученные в ходе исследования, также были обработаны статистически и интерпретированы самостоятельно. Публикации по результатам работы подготовлены при активном участии автора. Им лично написаны рукописи диссертации и автореферата.

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 – в центральных рецензируемых изданиях и журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, из них 1 работа в индексируемых международных базах данных.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 161 странице машинописного текста, проиллюстрирована 17 рисунками и 38 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов (глава 2), результатов собственных исследований (главы 3-6), обсуждения (глава 7), заключения, выводов, приложений и списка литературы, включающего 223 источника, в том числе 110 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Глава 1. Обзор литературы**

В главе представлены данные отечественной и зарубежной литературы, посвященной современному состоянию мер вторичной профилактики ССЗ, в частности у пациентов со стабильной стенокардией, а также основным принципам антиангинальной терапии. В первом разделе представлено описание популяции пациентов с ИБС, распространенности ФР, способствующих развитию и усугублению заболевания. Второй раздел посвящен теоретическим основам профилактики заболевания, опирающимся на принципы доказательной медицины – клинические рекомендации отечественных и международных медицинских научных сообществ. Третий раздел объединяет результаты российских и международных эпидемиологических и фармакоэпидемиологических исследований, направленных на изучение приверженности специалистов первичного и вторичного звеньев



здравоохранения клиническим рекомендациям и использованию ЛС у пациентов с ИБС, в частности со стабильной стенокардией.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

Глава описывает материалы и методы диссертационного исследования. Настоящая научная работа по дизайну представляет собой ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование с использованием метода поперечного среза, состоящее из двух одномоментных этапов (с интервалом в пять лет). Объектом исследования являлась первичная медицинская документация – амбулаторные карты пациентов. На первом этапе проводилась работа с медицинскими амбулаторными картами пациентов со стабильной стенокардией, впервые посетивших лечебное учреждение в период с 1 января 2006 года по 31 декабря 2006 года [Журавлев Р.И., 2010], а на втором – в период с 1 января 2011 года по 31 декабря 2011 года. С использованием метода случайных чисел из архива амбулаторных карт пациентов, посетивших лечебное учреждение в анализируемом периоде, осуществлялась рандомизация и включение карт в каждую из выборок. На каждом из этапов было отобрано по 6000 амбулаторных карт. Для включения карты пациента в исследование использовали следующие критерии:

- Наличие в анамнезе стабильной стенокардии;
- Возраст старше 30 лет;
- Наличие в анамнезе стабильной стенокардии;
- Первичное посещение кардиологического учреждения в анализируемом периоде.

Критерий исключения (согласно данным первичной медицинской документации):

- Участие пациента в клиническом исследовании;
- Почечная и/или печеночная недостаточность;
- Беременность;
- Психические заболевания;
- Онкологические заболевания.

С учетом обозначенных критериев в сравнительный анализ были включены данные 2915 амбулаторных карт пациентов первого этапа и 1633 карты пациентов второго этапа. Каждая амбулаторная карта была обезличена, путем присвоения уникального идентификационного номера.

Далее для реализации сформулированных задач в специально разработанную, сотрудниками кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, индивидуальную регистрационную карту (ИРК) [Журавлев Р.И., 2010], заносилась доступная информация из амбулаторных карт.

ИРК включала следующие разделы:

- Социально-демографические данные пациента – пол, возраст, трудовая занятость;
- Анамнестические данные, включающие наличие сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний;

- Результаты инструментально-лабораторных методов исследований и интервенционные методы терапии, если применимо;
- Немедикаментозная коррекция ФР и медикаментозная терапия, назначенная пациенту при обращении в специализированное лечебное учреждение.

Шаблон ИРК на втором этапе исследования был доработан на основе ИРК первого этапа с учетом ряда дополнительных задач, в том числе анализа назначений пациентам ЛП с указанием определенных торговых наименований (ТН).

Медикаментозная терапия, как для вторичной профилактики, так и для коррекции ангинозной составляющей заболевания, анализировалась по частоте назначения основных групп ЛС, выбору конкретного лекарственного препарата в рамках группы и режиму дозирования. Дополнительно в рамках второго этапа был проведен анализ назначаемых различных ТН препаратов.

В исследовании использовали базу данных Microsoft Excel, куда переносили данные из ИРК пациентов. База данных первого этапа была преобразована в формат Microsoft Excel и доступна для дальнейшей работы к моменту реализации второго, поэтому для достижения цели работы необходима была подготовка базы данных второго этапа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASW Statistics 22. Описательные статистики представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках применялся Т-критерий Стьюдента для параметров, распределённых нормально, и U-критерий Манна-Уитни для параметров, распределение которых отличалось от нормального, а также для параметров, относящихся к порядковой шкале. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался критерий Хи-квадрат, а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Множественные сравнения в случае порядковых переменных проводились с использованием критерия Манна-Уитни, при  $p < 0,05$  проводились попарные сравнения с использованием точного критерия Фишера. При представлении данных статистическая значимость во всех таблицах и диаграммах оценивалась между показателями первого и второго этапов исследования. Различия принимали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

### **Глава 3. Анализ клинико-anamnestических данных пациентов**

В главе представлен сравнительный анализ демографических и анамнестических характеристик популяции пациентов со стабильной стенокардией первого и второго этапов исследования.

В структуре гендерной принадлежности анализируемой популяции продолжают преобладать женщины. Однако анализ данных с пятилетним

интервалом выявил снижение в исследуемой популяции на втором этапе пациентов женского пола (с 66,4% до 57,6%) и увеличение числа пациентов мужского пола (с 33,5% до 42,4%).

За прошедшие пять лет с момента первого этапа средний возраст пациента со стабильной стенокардией практически не изменился и составил  $65,73 \pm 9,10$  лет и  $66,78 \pm 9,46$  лет соответственно.

При анализе динамики распределения пациентов по возрасту на момент посещения лечебного учреждения выявлено, что большинство пациентов относились к возрастной группе старше 60 лет. Как на первом, так и на втором этапе возраст до 60 лет имели менее 30%.

В изучаемой популяции, на каждом из этапов исследования продолжали преобладать пациенты со II ФК (84,3% и 87,0%;  $p < 0,05$ ) и III ФК (10,5% и 9,4%;  $p > 0,05$ ) по классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Помимо наличия в анамнезе стабильной стенокардии по данным амбулаторных карт выявлена высокая частота сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. На втором этапе у пациентов достоверно чаще регистрировались: АГ (93,4% к 91,7%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (76,8% к 53,6%), СД (21,9% к 13,7%), различные нарушения ритма сердца (26,9% к 22,3%), дислипидемия (30,7% к 16,7%) Число пациентов с ИМ возросло более, чем в 1,5 раза (38,2% против 22,0%;  $p < 0,05$ ). Анализ распространенности других заболеваний выявил достоверное увеличение в популяции больных с хроническими заболеваниями легких и бронхов (с 16,6% до 19,0%).

#### **Глава 4. Анализ динамики назначения лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у пациентов со стабильной стенокардией**

В главе представлены результаты фармакоэпидемиологического сравнительного анализа медикаментозной вторичной профилактики ССЗ у пациентов со стабильной стенокардией с интервалом в пять лет. Для пациентов со стабильной стенокардией неотъемлемой частью в рамках профилактики ССЗ и их осложнений согласно российским и международным клиническим рекомендациям является назначение препаратов с доказанной способностью снижать риск повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – антитромбоцитарные препараты, статины, бета-адреноблокаторы (БАБ) (наличие ИМ или ХСН в анамнезе) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (при непереносимости или противопоказаниях – антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)). Несмотря на то, что группа БАБ имеет важное значение для улучшения прогноза больных стабильной стенокардией, данные о назначении, режиме дозирования и ТН препаратов БАБ рассматриваются в главе, посвященной антиангинальной фармакотерапии (Глава 5), так как у изучаемой популяции пациентов данная группа является терапией первой линии для медикаментозной коррекции ангинозной составляющей.

Динамика частоты назначения фармакологических групп препаратов, улучшающих прогноз у больных стабильной стенокардией, отражена в Таблице 1.

**Таблица 1 – Частота назначения лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у больных стабильной стенокардией**

Группа ЛС	Первый этап (n=2915)		Второй этап (n=1633)		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Антитромбоцитарные средства	1639	56,2	1351	82,7	p<0,05
Статины	469	16,1	745	45,6	p<0,05
Ингибиторы АПФ (включая комбинированные препараты)	2028	69,6	1104	67,6	p>0,05
АРА (включая комбинированные препараты)	282	9,7	240	14,7	p<0,05

Следует отметить, что по сравнению с первым этапом исследования выявлены существенные изменения: более высокая частота рекомендаций относительно антитромбоцитарных препаратов (82,7% против 56,2%; p<0,05) и почти трехкратное увеличение частоты назначения статинов (45,6% против 16,1%; p<0,05). Применение ингибиторов АПФ осталось на том же уровне (67,6% против 69,6%; p>0,05), в то время как назначение АРА достоверно возросло (с 9,7% до 14,7%).

Достоверные изменения также обнаружены в частоте назначений отдельных препаратов и их доз в каждой группе ЛС, улучшающих прогноз при ИБС.

#### **Изучение динамики назначения антитромбоцитарных средств.**

Установлено достоверное увеличение частоты применения данной группы препаратов (практически до 83,0%). Отмечается достоверное снижение частоты рекомендаций ацетилсалициловой кислоты (АСК) в виде монотерапии (93,0% против 99,3%). Отчасти это объясняется увеличением случаев назначения АСК в комбинации с клопидогрелем (5,4% против 0,2%; p<0,05) в результате введения в практику двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) к моменту проведения второго этапа исследования. При этом доля пациентов, которым была показана ДАТ ввиду наличия в анамнезе ИМ и/или подвергшихся интервенционным процедурам в срок до одного года, составила 14,8%.

За пятилетний период также отмечены изменения в частоте применения различных доз АСК. Выявлено достоверное увеличение количества пациентов, которым АСК назначалась в надлежащих дозах – 100 мг (71,1% против 48,0%) и 75 мг (11,3% против 1,7%). Доза 50 мг также стала назначаться чаще (14,6% против 7,2%; p<0,05) вопреки рекомендациям, предписывающим назначение АСК в дозах 75-150 мг. В качестве положительного аспекта можно отметить, что на втором этапе врачи практически перестали назначать дозу 125 мг (0,5%

против 37,7%;  $p < 0,05$ ), которая выписывалась как «аспирин  $\frac{1}{4}$ ». Это свидетельствует о динамике предпочтений специалистов в пользу препаратов АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой или АСК с антацидами (гидроксид магния).

Анализ ТН показал, что в 51,1% препарат АСК был выписан по международному непатентованному наименованию (МНН), на втором месте оказался импортный генерик Тромбо АСС (32,4%), в то время как оригинальный препарат Аспирин кардио был рекомендован только в 1,1% случаев. Клопидогрел также в большинстве случаев выписывался по МНН (46,9%), а оригинальный препарат Плавикс был назначен значительно чаще, чем генерические препараты (37,2%).

В целом, изменения, произошедшие за пятилетний период в рекомендациях антитромбоцитарной терапии можно назвать положительными, но сохраняются значительные резервы для дальнейшей оптимизации ДАТ, частоты назначений и выбора адекватных доз.

**Изучение динамики назначения статинов.** Наряду со значительным повышением частоты применения препаратов статинов в целом, в группе также произошел ряд важных изменений. На втором этапе врачи чаще рекомендовали аторвастатин (52,9% против 46,1%;  $p < 0,05$ ), а частота назначения симвастатина сопоставимо снизилась (45,5% против 52,9%;  $p < 0,05$ ). Назначения розувастатина были единичными как на втором, так и на первом этапе (1,6% против 0,2%;  $p < 0,05$ ), что возможно объясняется его высокой стоимостью и присутствием только одного генерика на момент проведения исследования. Такие препараты, как флувастатин и ловастатин на втором этапе не применялись.

В проведенном нами анализе применения различных доз статинов отмечено увеличение назначений лидирующих препаратов в более высоких дозах. Так, симвастатин в дозе 20 мг назначался достоверно чаще на втором этапе: 60,5% против 34,3%, а рекомендации относительно дозы 10 мг снизились почти в два раза (36,0% против 60,1%;  $p < 0,05$ ). Как на первом, так и на втором этапе исследования доза 40 мг назначали в единичных случаях (2,4% против 3,2%;  $p > 0,05$ ).

Несмотря на достоверное увеличение назначений 20 мг аторвастатина (41,9% против 29,6%;  $p < 0,05$ ), более 50% больных как на первом, так и на втором этапе была рекомендована доза аторвастатина 10 мг 69,4% и 53,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом аторвастатин в дозе 40 мг применялся только на втором этапе в единичных случаях (3,6%). Полученные результаты выглядят обнадеживающе и могут способствовать повышению эффективности терапии, что говорит о стремлении врачей к достижению целевых уровней ОХС и ХС ЛПНП.

В рамках второго этапа исследования был проведен анализ назначения торговых наименований ЛС, который выявил частые назначения врачами аторвастатина и симвастатина по МНН (41,9% и 46,0% препаратов соответственно), так же врачи часто рекомендовали импортные аналоги, что возможно объясняется более доступной ценой. Назначения оригинальных

препаратов составляли менее 10%, как для аторвастатина, так и для симвастатина. Розувастатин в 66,7% случаев был рекомендован в виде оригинального препарата Крестор, у 25,0% пациентов – по МНН.

Резюмируя полученные результаты по данной группе препаратов, можно говорить о положительной динамике за пятилетний период. Почти в три раза возросло число рекомендаций статинов, стали чаще назначаться более высокие суточные дозы, но назвать терапию статинами удовлетворительной пока нельзя, так как более 50% пациентов вообще не получали данные препараты.

**Изучение динамики назначения ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.** Анализируя применение ингибиторов АПФ и АРА, учитывали, как монотерапию, так и комбинированные препараты (фиксированные комбинации с диуретиками или антагонистами кальция).

Частота назначения группы ингибиторы АПФ за пятилетний период сохранилась примерно на уровне 70%. Наиболее рекомендуемыми препаратами в изучаемой популяции больных остались эналаприл, периндоприл и фозиноприл. При этом на втором этапе исследования достоверно возросла частота назначения эналаприла (с 43,5% до 50,5%), упрочившего лидирующую позицию среди других препаратов. Возможно, это связано с доказанной эффективностью препарата у пациентов с ХСН и ИМ, которых в выборке второго исследования было больше. Также достоверно возросла частота рекомендаций периндоприла (с 19,0% до 24,1%) и лизиноприла (с 4,5% до 8,6%), в то время, как частота назначения фозиноприла снизилась (14,1% против 20,4%;  $p < 0,05$ ). Следует отметить, что доля других препаратов (каптоприл, рамиприл, хинаприл) в группе существенно сократилась. Вызывает вопросы снижение частоты назначения рамиприла (2,4% против 1,0%;  $p < 0,05$ ) которому, согласно клиническим рекомендациям, следует отдавать предпочтение при выборе ингибитора АПФ для больных стабильной стенокардией.

Анализ режима дозирования в данной группе выявил существенные изменения только у эналаприла. Достоверное снижение частоты рекомендаций препарата в более высоких суточных дозах – 20 мг (29,2% против 43,7%) и 40 мг (4,1% против 7,0%) – сопровождалось увеличением назначений минимальных и средних доз – 2,5 мг (8,8% против 3,1%), 5 мг (17,9% против 8,9%) и 10 мг (38,0% против 32,6%).

При анализе назначений суточных доз периндоприла необходимо было учесть, что на первом этапе исследования периндоприл применялся в виде периндоприла третбутиламина, а на втором – в виде периндоприла аргинина. Периндоприла третбутиламин в дозе 2, 4 и 8 мг соответствует 2,5, 5 и 10 мг периндоприла аргинина. Как на первом, так и на втором этапе режим дозирования периндоприла практически не изменился. В большинстве случаев препарат был рекомендован в дозах 5 мг (47,8% и 50,4% соответственно) и 2,5 мг (36,2% и 29,7%). В максимальной суточной дозе 10 мг периндоприл был назначен 12,9% больных на первом этапе и 16,2% – на втором ( $p > 0,05$ ).

Результат анализа ТН показал, что в 56,5% случаев эналаприл был выписан по МНН, оригинальный препарат (Ренитек или Ко-ренитек) назначен

6,8% пациентов, а периндоприл (Престариум/Нолипрел/Престанс) напротив, был рекомендован в 66,5% случаев в качестве оригинального препарата.

В связи с тем, что согласно стандартам при противопоказаниях или плохой переносимости ингибиторов АПФ их заменяют на АРА, была дополнительно проанализирована динамика назначения данной фармакологической группы. Частота рекомендаций АРА достоверно возросла за пятилетний период (9,7% к 14,7%). Лозартан остался препаратом выбора в большинстве случаев (87,1% против 88,3%;  $p > 0,05$ ). Частота назначения валсартана составляла около 10% на каждом из этапов исследования. В единичных случаях были рекомендованы телмисартан, кандесартан, эпросартан, олмесартан.

При анализе режима дозирования лозартана выявлено, что, несмотря на достоверное увеличение рекомендаций препарата в дозе 100 мг (с 10,4% до 19,1%), в более половины случаев была назначена доза 50 мг как на первом, так и на втором этапе исследования (77,1% и 67,0% соответственно;  $p < 0,05$ ). Кроме того, стоит отметить, что доза 12,5 мг отсутствовала в рекомендациях специалистов второго этапа, тогда как рекомендации дозы 25 мг достоверно возросли (8,1% против 2,4%). При выборе конкретного ТН врачи чаще всего назначали генерический препарат Лозап/Лозап плюс, назначения оригинального препарата присутствовали в единичных случаях.

Резюмируя результаты, описывающие динамику назначения ингибиторов АПФ и АРА, следует отметить повышение за пять лет общего количества пациентов, которым были назначены данные ЛП, что является положительным моментом. Сохраняется тенденция к использованию минимальных и средних доз.

## **Глава 5. Анализ динамики назначения антиангинальных лекарственных препаратов больным стабильной стенокардией**

В главе представлены результаты изучения медикаментозной коррекции ангинозной составляющей стабильной стенокардии. Анализ динамики назначения основных групп антиангинальных препаратов (Таблица 2) выявил достоверные изменения.

**Таблица 2 – Частота назначений антиангинальных препаратов у больных стабильной стенокардией**

Группа ЛС	Первый этап (n=2915)		Второй этап (n=1633)		Статистическая значимость
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%	
Бета-адреноблокаторы (включая комбинированные препараты)	1853	63,6	1213	74,3	$p < 0,05$

Антагонисты кальция (включая комбинированные препараты)	1154	39,6	583	35,7	p<0,05
Пролонгированные нитраты	906	31,1	429	26,3	p<0,05
Триметазидин	724	24,8	234	14,3	p<0,05
Ивабрадин	-	-	12	0,7	-

**Изучение динамики назначения бета-адреноблокаторов.** Частота рекомендаций группы БАБ за пятилетний период выросла на 10,7%, что можно признать положительным фактом. Анализ динамики применения препаратов группы БАБ выявил ряд значимых изменений. Так, на втором этапе исследования бисопролол назначался практически в два раза чаще (55,0% против 32,9%; p<0,05) и занял лидирующую позицию, вытеснив метопролол, частота рекомендаций которого напротив достоверно снизилась (27,4% против 43,2%). Спустя пять лет специалисты чаще рекомендовали небиволол (8,3% против 2,1%; p<0,05), а атенолол применялся реже (3,1% против 9,8%; p<0,05). Остальные препараты БАБ занимали очень незначительную долю в назначениях данной группы. Существенный рост за изучаемый период в частоте назначения бисопролола и небиволола возможно объясняется увеличением в выборке пациентов с СД и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), так как данные препараты обладают более выраженной кардиоселективностью в сравнении с другими БАБ. Положительным аспектом явилось отсутствие назначений неселективного БАБ пропранолола на втором этапе.

При анализе режима дозирования достоверные изменения выявлены только в отношении бисопролола. По результатам нашего исследования частота назначения дозы 5 мг за пятилетний период достоверно снизилась (с 63,9% до 48,1%), а дозы 10 мг достоверно возросла (с 4,9% до 9,3%). В дозе 20 мг препарат был рекомендован только на втором этапе в единичных случаях (3 пациента). Минимальная терапевтическая доза 2,5 мг стала использоваться достоверно чаще (39,6% против 28,7%). Примечательно, что наряду с бисопрололом и другие препараты БАБ по-прежнему назначались в минимальных дозах: метопролол 50 мг – 56,3% и 51,5%, атенолол 50 мг – 63,7% и 62,2% соответственно на первом и втором этапах исследования. Выявленные особенности режима дозирования препаратов БАБ отчасти можно объяснить высоким процентом сопутствующих заболеваний у изучаемой популяции пациентов (ХСН, СД, ХОБЛ), зачастую требующих применения минимальных доз с постепенной их титрацией.

Далее был проведен анализ ТН основных представителей группы БАБ для оценки частоты использования генерических и оригинальных препаратов. Наиболее часто назначаемый препарат группы бисопролол в большинстве случаев выписывали по МНН (36,0%) или в качестве оригинального препарата



Конкор (36,3%). Частота назначения генериков бисопролола составила 27,7%. Метопролол был назначен по МНН в 36,9% случаев, что сравнимо с бисопрололом, однако среди генерических препаратов был выявлен явный лидер – Вазокардин (33,8%). Оригинальный препарат метопролола Беталок/Беталок ЗОК назначался всего лишь в 4,2% случаев.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали положительную динамику в плане назначения как группы БАБ в целом, так и в выборе более кардиоселективных препаратов. Однако, отсутствие у примерно 25% пациентов на втором этапе назначения БАБ настораживает.

**Изучение динамики назначения антагонистов кальция.** Антагонисты кальция (АК) являются препаратами второго ряда (в соответствии с рекомендациями РКО на момент проведения второго этапа исследования) у больных стабильной стенокардией и назначаются при плохой переносимости или низкой эффективности БАБ (Класс рекомендаций I. Уровень доказательств А). По результатам нашего исследования частота рекомендаций АК за пятилетний период снизилась (35,7% против 39,6%;  $p < 0,05$ ). В рамках группы АК большинство назначений на обоих этапах (более 80%) приходилось на препараты дигидропиридинового ряда, в то время как доля недигидропиридиновых АК на первом этапе составила 18,7%, а на втором 15,8%. По всей видимости, это связано с сопутствующей артериальной гипертензией, которая отмечалась более чем у 90% пациентов на каждом из этапов исследования. В частности, возросла частота назначения амлодипина (59,2% против 44,3%;  $p < 0,05$ ) и снизилась – нифедипина (16,5% против 30,7%;  $p < 0,05$ ). Очевидный выбор специалистов в пользу амлодипина у пациентов изучаемой популяции, несомненно, является положительным фактом. Важно отметить достоверные отличия в назначении амлодипина в суточных дозах 5 мг и 10 мг. Так, доза 5 мг на втором этапе назначалась реже (53,6% против 63,6%;  $p < 0,05$ ), а максимальная терапевтическая доза 10 мг – чаще (35,7% против 25,6%;  $p < 0,05$ ). Тем не менее, доза 2,5 мг присутствовала в 6,3% и 6,4% амбулаторных карт на первом и втором этапах соответственно. С учетом большого количества пациентов пожилого возраста и высокой распространенности ХСН в изучаемой популяции использование такой дозы могло быть оправдано.

При анализе ТН амлодипина лидирующим по частоте назначений препаратом оказался генерик Амлотоп (46,1%), а в 41,4% случаев препарат был выписан по МНН. Оригинальный препарат присутствовал в назначениях всего лишь у 2,3% пациентов.

**Динамика назначений пролонгированных нитратов.** Согласно актуальным клиническим рекомендациям, если монотерапия АК или комбинированная терапия АК и БАБ оказывается неэффективной, необходимо заменить АК на пролонгированный нитрат. Результаты нашего исследования выявили достоверное снижение частоты назначения нитратов (26,3% против 31,1%), что можно трактовать как положительную тенденцию. В структуре группы достоверных изменений не было выявлено – в более 50% случаев врачи по-прежнему рекомендовали изосорбида динитрат.

Анализ ТН препаратов пролонгированных нитратов показал, что изосорбида моонитрат чаще выписывался по МНН – 31,2% пациентов, а изосорбида динитрат – в виде оригинального препарата Кардикет / Кардикет ретард – 81,6%.

**Динамика назначения других антиангинальных препаратов.** Следуя современной классификации, в перечень антиангинальных препаратов для лечения стабильной стенокардии также входят ивабрадин, никорандил, ранолазин и триметазидин. В нашей работе изучалась только динамика назначений ивабрадина и триметазида. Препараты никорандил и ранолазин отсутствовали в актуальных на момент проведения исследования рекомендациях, а ивабрадин впервые был включен в стандарты лечения стабильной стенокардии только в 2008 году. Доля назначений данного препарата на втором этапе исследования оказалась крайне низкой и составила 0,7% (12 пациентов). При этом всем пациентам был назначен оригинальный препарат, а рекомендации по МНН отсутствовали. Частота назначения триметазида за пятилетний период достоверно снизились (14,3% против 24,8%). В случае назначения определенного ТН предпочтение отдавалось оригинальному триметазидину – Предуктал МВ (43,2%), а в 28,2% случаев препарат назначался по МНН.

## **Глава 6. Анализ динамики внимания врачей к корригируемым факторам риска**

Глава посвящена анализу изменений в отношении степени внимания врачей-кардиологов к корригируемым факторам риска как важного компонента мер немедикаментозной профилактики. Все стандарты ведения больных стабильной стенокардией в обязательном порядке призывают специалистов уделять особое внимание выявлению и коррекции ФР ССЗ, включая использование немедикаментозных методов, что во много способствует должной эффективности фармакотерапии у пациентов исследуемой популяции.

Для оценки изменений, произошедших за пятилетний период, анализировали наличие у пациентов модифицируемых ФР по фиксации соответствующей информации в медицинской документации больных. К изучаемым ФР относили: курение, избыточное потребление алкоголя, неправильное питание, низкую физическую активность, ожирение, СД, АГ.

Провести полноценный анализ распространенности модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов со стабильной стенокардией не удалось ввиду недостаточного отражения информации об их наличии в амбулаторных картах пациентов. Тем не менее, в медицинской документации достоверно чаще стала фиксироваться информация о поведенческих ФР: статус курения (27,6% против 2,4%;  $p < 0,05$ ), соблюдение диеты (2,3% против 1,3%;  $p < 0,05$ ), отношение к алкоголю (21,5% против 0,3%;  $p < 0,05$ ) и физической активности (1,0% против 0,2%;  $p < 0,05$ ). Практически не выявлено изменений в отражении в амбулаторных картах антропометрических параметров, позволяющих оценить индекс массы тела (ИМТ) пациента (15,7% против 13,6%;  $p > 0,05$ ), а также отсутствовала информация об окружности талии.

Несмотря на то, что более чем у 80% пациентов как на первом, так и на втором этапе исследования отсутствовала информация об ИМТ, представляло интерес оценить наличие у пациента такого ФР как ожирение. Значимых различий за пятилетний период при оценке данного параметра выявлено не было. Так, более 70% пациентов как на первом, так и на втором этапе имели либо избыточную массу тела, либо ожирение.

При анализе отражения в первичной документации информации о параметрах липидного профиля, за пятилетний период было выявлено достоверное увеличение степени внимания врачей ко всем показателям. Почти вдвое возросшая частота фиксации уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (33,1% против 17,0%;  $p < 0,05$ ) несомненно, является положительным моментом. Повысилось внимание врачей и к другим параметрам липидного спектра. Так, существенно увеличилась частота фиксации уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (27,3% против 15,1%;  $p < 0,05$ ), триглицеридов (ТГ) (49,5% против 35,7%;  $p < 0,05$ ) и общего холестерина (ОХС) (66,6% против 44,3%;  $p < 0,05$ ).

На основании представленных в данной главе результатов исследования можно сделать вывод, что отмечается некоторая положительная динамика, однако в целом степень внимания врачей к ФР продолжает оставаться недостаточной для осуществления эффективных профилактических мероприятий. Стоит отметить отсутствие адекватных мер по коррекции сердечно-сосудистых ФР. Так, рекомендации по физической активности достоверно снизились (14,9% против 23,5%), а по отказу от курения были зафиксированы у весьма ограниченного количества пациентов на первом и втором этапах – в 15,6% и 8,0% случаев соответственно.

Нельзя не отметить положительную динамику по коррекции такого фактора риска, как неправильное питание. Анализ полученных данных выявил достоверное повышение частоты рекомендаций по соблюдению диеты (66,6% против 50,1%), что несомненно является положительным аспектом. Также отмечено достоверное увеличение рекомендаций пациентам по самостоятельному контролю уровня АД (15,8% против 3,3%).

Конечно, мы не можем исключить факта проведения врачом беседы с пациентом на предмет коррекции факторов риска, включая рекомендации по отказу от курения, диетическим и физическим аспектам в устной форме. В рамках нашего исследования данную информацию уточнить не представлялось возможным, так как основным объектом изучения были амбулаторные карты.

## **Глава 7. Обсуждение результатов**

Глава посвящена обобщению и интерпретации результатов, их сравнению с данными российских и международных исследований, посвященных изучению вторичной профилактики и терапии у больных ИБС. Выявленные по итогам работы изменения, произошедшие за пятилетний период в вопросах фармакопрофилактики и антиангинальной фармакотерапии у пациентов со стабильной стенокардией на специализированном амбулаторном уровне подвергнуты анализу на предмет степени соответствия клиническим

рекомендациям. Обсуждены возможные причины, которые могли повлиять на динамику назначений основных антиангинальных и улучшающих прогноз препаратов и выбор режима их дозирования. Дана оценка выявленным по результатам исследования положительным тенденциям и их роли для повышения качества оказания фармакотерапевтической помощи пациентам изучаемой популяции. Особое внимание также уделяется проблемным аспектам и значимости их устранения с позиций рациональной фармакотерапии ИБС.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Итоги выполненного диссертационного исследования.** Таким образом, проведенное фармакоэпидемиологическое исследование позволило изучить в динамике степень соответствия реальной клинической практики специализированного амбулаторного звена рекомендациям по фармакотерапии стабильной стенокардии. Установлено увеличение частоты назначения основных групп препаратов, влияющих на прогноз при ИБС, а также повышение внимания врачей к факторам риска ССЗ, но назвать ситуацию удовлетворительной пока нельзя, поэтому был разработан ряд практических рекомендаций, направленных на повышение в дальнейшем степени внедрения принципов доказательной медицины в рутинную клиническую практику на амбулаторном уровне оказания медицинской помощи. Повышая приверженность специалистов клиническим рекомендациям, мы в значительной степени способствуем снижению смертности и увеличению продолжительности жизни пациентов с ИБС. Однако нельзя не отметить, что в данном контексте важное значение приобретают вопросы приверженности больных рекомендованной фармакотерапии и взаимозаменяемости назначаемых препаратов, что требует дальнейшего изучения.

В заключении, следует отметить, что полученные нами результаты, отражающие изменения в фармакотерапии ИБС, произошедшие за пятилетний период, по многим аспектам согласуются с рядом отечественных и зарубежных исследований, посвященных аналогичной проблеме, что подчеркивает их объективность и значимость для практического здравоохранения.

### **Практические рекомендации:**

1. В целях повышения степени приверженности специалистов амбулаторного звена клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИБС, рекомендовать использование в медицинском учреждении информационного листка для врача с указанием основных групп препаратов, обладающих доказанным благоприятным влиянием на прогноз у больных стабильной стенокардией, и целевых уровней модифицируемых факторов риска. Рекомендовать внедрение данного информационного листка в формате «подсказки», интегрированной в программное обеспечение ЕМИАС. Данная рекомендация приобретает особое значение в связи с состоявшейся реформой, в результате которой кардиологический диспансер был реорганизован в городскую поликлинику, и первично пациента консультирует теперь врач общей практики.

2. В связи с утверждением обновленной государственной программы РФ «Развитие здравоохранения», направленной на увеличение продолжительности жизни, снижения смертности от болезней кровообращения и повышения качества оказываемой медицинской помощи, рекомендовать проведение в реорганизованном медицинском учреждении одномоментного фармакоэпидемиологического исследования популяции пациентов со стабильной стенокардией с последующим сравнением результатов с данными настоящего исследования. В рамках данного исследования в качестве дополнительного аспекта провести анкетирование пациентов со стабильной стенокардией на предмет получения от врача рекомендаций по немедикаментозной коррекции модифицируемых факторов риска, а также приверженности к назначенной фармакотерапии.

3. Рекомендовать внедрение в систему ЕМИАС электронного опросника пациента с сердечно-сосудистой патологией на этапе записи на прием к специалисту. Это позволит оптимизировать работу врача в части индивидуальной коррекции имеющихся у больного факторов риска.

4. Рекомендовать для специалистов фармацевтического звена совершенствование профессиональных знаний в вопросах взаимозаменяемости и терапевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных сердечно-сосудистых препаратов с целью рационального выбора конкретного препарата в рамках МНН для пациента, так как по результатам исследования выявлен высокий процент назначений ЛС по МНН либо в качестве генерических препаратов. Данная рекомендация приобретает особое значение ввиду существующего в настоящее время нормативного требования, обязывающего врачей назначать и выписывать лекарственные препараты по МНН.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Для разработки эффективных государственных программ по снижению смертности от ИБС необходимо регулярно получать объективные данные о фармакотерапии стабильной стенокардии в условиях реальной клинической практики первичного амбулаторного звена посредством проведения фармакоэпидемиологических исследований в различные временные периоды с последующим сравнительным анализом при длительном наблюдении.

С учетом полученных в диссертационном исследовании результатов представляется перспективной разработка и внедрение различных мер (инструментов), направленных на повышение приверженности специалистов клиническим рекомендациям, с дальнейшей оценкой их эффективности, что может послужить еще одной ступенью, облегчающей путь принципов доказательной медицины в практическое здравоохранение.

## **ВЫВОДЫ**

1. За пятилетний период обнаружено увеличение частоты назначения антитромбоцитарных средств (с 56,2% до 82,7%;  $p < 0,05$ ). Монотерапия АСК стала использоваться реже (93,0% против 99,3%;  $p < 0,05$ ), что обусловлено внедрением в практику двойной антитромбоцитарной терапии (5,4% на втором

этапе). Выявлено увеличение назначений АСК в дозе 100 мг (с 48,0% до 71,1%;  $p < 0,05$ ).

2. Частота рекомендаций статинов за пять лет существенно возросла (с 16,1% до 45,6%;  $p < 0,05$ ). Чаще стали применяться более эффективные препараты данной группы – аторвастатин (52,9% против 46,1%;  $p < 0,05$ ) и розувастатин (1,6% против 0,2%;  $p < 0,05$ ). Отмечался переход к более высоким суточным дозам при назначении препаратов симвастатина (доза 20 мг – 60,5% против 34,3%;  $p < 0,05$ ) и аторвастатина (доза 20 мг – 41,9% против 29,6%;  $p < 0,05$ ).

3. Частота рекомендаций ингибиторов АПФ за пять лет практически не изменилась (69,6% и 67,6%). В группе отмечено более частое применение эналаприла (50,5% против 43,5%;  $p < 0,05$ ), периндоприла (24,1% против 19,0%;  $p < 0,05$ ) и лизиноприла (8,6% против 4,5%;  $p < 0,05$ ), которые рекомендованы пациентам со стабильной стенокардией при сопутствующей патологии ИМ и ХСН. Отмечено увеличение частоты назначений АРА (с 9,7% до 14,7;  $p < 0,05$ ).

4. За пятилетний период установлено увеличение частоты назначений БАБ (с 74,3% до 63,6%;  $p < 0,05$ ). В группе возросла частота рекомендаций более кардиоселективных препаратов – бисопролола (55,0% против 32,9%;  $p < 0,05$ ) и небиволола (8,3% против 2,1%;  $p < 0,05$ ). Анализ режима дозирования БАБ выявил более частое использование их минимальных и средних терапевтических доз.

5. За пятилетний период снизилась частота назначений АК (с 39,6% до 35,7%;  $p < 0,05$ ), нитратов (с 31,1% до 26,3%;  $p < 0,05$ ) и триметазидина (с 24,8% до 14,3%;  $p < 0,05$ ). Ивабрадин применялся в единичных случаях. В группе дигидропиридиновых АК амлодипин стал применяться чаще (59,2% против 44,3%;  $p < 0,05$ ), а нифедипин – реже (16,5% против 30,7%;  $p < 0,05$ ). Увеличилось число рекомендаций амлодипина в более высокой суточной дозе 10 мг (35,7% против 25,6%;  $p < 0,05$ ).

6. За пятилетний период выявлено значительное, но явно недостаточное повышение уровня внимания врачей к ряду модифицируемых факторов риска у пациентов со стабильной стенокардией (статус курения – с 2,4% до 27,6%;  $p < 0,05$ ; отношение к алкоголю – с 0,3% до 21,5%;  $p < 0,05$ ; уровень ОХС – с 44,3% до 66,6%;  $p < 0,05$ ; уровень ТГ – с 35,7% до 49,5%;  $p < 0,05$ ; уровень ХС ЛПНП – с 17,0% до 33,1%;  $p < 0,05$ ; уровень ХС ЛПВП – с 15,1% до 27,3%;  $p < 0,05$ ).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**1. Клопидогрел – историческая и современная основа антиагрегантной терапии ОКС / С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова ... К.О. Цуканова и др. // Медицинский совет. – 2016. – № 13. – С. 44-46.**

**2. Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование) / С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева ... К.О. Цуканова и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т. 26, № 1. – С. 88-92.**

3. Использование двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или процедуру реваскуляризации миокарда, в рутинной практике специализированного кардиологического учреждения / С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева ... К.О. Цуканова и др. // Лечебное дело. – 2017. – № 3. – С. 18-21.

4. Тенденции применения антиангинальных препаратов в специализированном амбулаторном учреждении за пятилетний период / С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева ... К.О. Цуканова и др. // Фарматека. – 2017. – № 15 (348). – С. 49-54.

5. Немедикаментозная вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных стабильной стенокардией на базе специализированного амбулаторного учреждения / С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева ... К.О. Цуканова и др. // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 2. – С. 25-28.

6. Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование) / С.Б. Фитилев, И.И. Шкробнева, А.В. Возжаев, К.О. Цуканова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 244-251.

7. Analysis of changes in pharmacotherapy of stable angina over the five-year period at specialized out-patient level of medical care (pharmacoepidemiological study) / К.О. Tsukanova, S.B. Fitilev, A.V. Vozzhaev et al. // Research Results in Pharmacology. – 2018. – Vol. 4 (2). – P. 47-58.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АК – антагонисты кальция  
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II  
АСК – ацетилсалициловая кислота  
БАБ – β-адреноблокаторы  
РКО – Российское Кардиологическое Общество  
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИРК – индивидуальная регистрационная карта  
ЛС – лекарственное средство  
ЛП – лекарственный препарат

МНН – международное непатентованное наименование  
ОХС – общий холестерин  
РФ – Российская Федерация  
САД – систолическое артериальное давление  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ТГ – триглицериды  
ТН – торговое наименование  
ФК – функциональный класс  
ФР – фактор риска  
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности  
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность