

Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование)

Сергей Борисович Фитилев, Ирина Ивановна Шкробнева,
Александр Владимирович Возжаев, Кристина Олеговна Цуканова*

Российский университет дружбы народов. Россия 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Цель. Оценить в динамике степень приверженности актуальным рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной стенокардией врачей специализированного амбулаторного учреждения г. Москвы за пятилетний период.

Материал и методы. Проведено двухэтапное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Объектом исследования являлась первичная медицинская документация – амбулаторные карты пациентов. На первом этапе исследования было включено 2915 амбулаторных карт пациентов со стабильной стенокардией, впервые посетивших лечебное учреждение в 2006 г., а на втором – 1633 амбулаторные карты пациентов, посетивших лечебное учреждение в 2011 г.

Результаты. За пятилетний период достоверно увеличился процент назначений лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у больных стабильной стенокардией: антитромбоцитарных препаратов – до 82,7%, бета-адреноблокаторов – до 74,3%, статинов – до 45,6%. Несмотря на отсутствие изменений в рекомендациях ингибиторов АПФ, отмечается увеличение назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II до 14,7%. В структуре фармакологических групп произошли изменения в выборе конкретного препарата. В связи с введением двойной антитромбоцитарной терапии в клиническую практику на втором этапе исследования снизилось количество рекомендаций ацетилсалициловой кислоты в монотерапии (до 93,0%), и возросло – в комбинации с клопидогрелом (до 5,4%). За пятилетний период в группе бета-адреноблокаторов лидирующую позицию занял бисопролол – 55,0%, вытеснив метопролол – 27,4%; частота назначения ателнолола снизилась до 3,1%, в то время как небиволола возросла до 8,3%. При выборе статина специалисты достоверно чаще рекомендовали аторвастатин – 52,9%. В группе ингибиторов АПФ возросло количество рекомендаций эналаприла (до 50,8%) и периндоприла (до 24,1%). Анализ предписываемых доз выявил достоверное увеличение рекомендаций отдельных препаратов в более высоких суточных дозах: ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг – до 71,1%, симвастатина и аторвастатина в дозе 20 мг – до 60,5% и 41,9%, соответственно. При назначении препаратов бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ по-прежнему использовались минимальные и средние терапевтические дозы, что, возможно, связано с необходимостью титрации дозы при сопутствующей патологии.

Заключение. Результаты настоящего исследования продемонстрировали положительную динамику приверженности врачей рекомендациям по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной стенокардией. Вместе с тем выявлен ряд проблемных аспектов, требующих дальнейшей оптимизации лечебно-профилактической работы учреждений и специалистов здравоохранения.

Ключевые слова: вторичная профилактика, стабильная стенокардия, антитромбоцитарные препараты, статины, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, фармакоэпидемиология.

Для цитирования: Фитилев С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В., Цуканова К.О. Пятилетняя динамика вторичной медикаментозной профилактики у пациентов со стабильной стенокардией на уровне специализированного амбулаторного звена г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):244-251. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-244-251

Five-Year Dynamics of Secondary Prevention in Patients with Stable Angina at Specialized Out-Patient Level in Moscow (Pharmacoepidemiology Study)

Sergey B. Fitilev, Irina I. Shkrebneva, Alexandr V. Vozzhaev, Kristina O. Tsukanova*
Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University)
Miklukho-Maklaya ul. 6, Moscow, 117198 Russia

Aim. To assess five-year trend in terms of specialists' adherence to guidelines on secondary prevention of cardiovascular diseases in patients with stable angina on the level of out-patient specialized healthcare institution in Moscow.

Material and methods. Two-stage retrospective pharmacoepidemiological study was conducted. The object of the study – patient medical records. At the first stage of the study medical records of 2915 patients with stable angina visited the healthcare institution for the first time in 2006 were included; at the second stage – medical records of 1633 patients with stable angina with primary visit in 2011.

Results. Over the five-year period prescription rates of drugs improving prognosis in patients with stable angina significantly increased: antiplatelets – up to 82.7%, beta-blockers – up to 74.3%, statins – up to 45.6%. Despite of no changes registered in prescription rate of the ACE inhibitors, marked increase up to 14.7% in prescription rate of angiotensin receptor blockers was revealed. In the prescription structure of pharmacological groups changes were detected concerning the preferred choice of a specific drug. Due to implementation of dual antiplatelet therapy into clinical practice a reduced number of recommendations of acetylsalicylic acid as monotherapy (down to 93.0%) and increased – in combination with clopidogrel (up to 5.4%) was registered at the second stage of the study. Over a five-year period bisoprolol (55.0%) occupied the leading position in the group of beta-blockers. Metoprolol's prescription rate decreased to 27.4%. Prescription rate of atenolol decreased down to 3.1%, while that of nebivolol increased up to 8.3%. When choosing among statins specialists recommended significantly more often atorvastatin (up to 52.9%). In the group of ACE inhibitors three drugs preserved their leading positions. Meanwhile the number of recommendations of enalapril increased up to 50.8%, perindopril – up to 24.1%. Analysis of prescribed doses revealed significant increase in recommendations of specific drugs in higher daily doses: acetylsalicylic acid 100 mg – up to 71.1%, simvastatin and atorvastatin 20 mg – up to 60.5% and 41.9%, respectively. When prescribing beta-blockers and ACE inhibitors specialists continued to use minimal and medium therapeutic doses, possibly due to dose titration in patients with comorbidities.

Conclusion. Study results demonstrated positive trend in terms of specialists' adherence to guidelines on secondary prevention of cardiovascular diseases in patients with stable angina. However, a number of problem aspects were identified that require further optimization of medical and preventive measures in healthcare institutions.

Keywords: secondary prevention, stable angina, antiplatelets, statins, ACE inhibitors, beta-blockers, pharmacoepidemiology.

For citation: Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V., Tsukanova K.O. Five-Year Dynamics of Secondary Prevention in Patients with Stable Angina at Specialized Out-Patient Level in Moscow (Pharmacoepidemiology Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):244-251. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-244-251

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kristina.cris.2011@ya.ru

Received / Поступила: 05.10.2017

Accepted / Принята в печать: 28.11.2017

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной госпитализаций, потерь трудоспособности и смерти населения в Российской Федерации (РФ). В 2009 г. число смертей от ССЗ составило 1136661 из общего числа умерших. Иными словами, каждый день в РФ от ССЗ умирает 3114 человек, или 1 человек каждые 28 сек [1]. По оценкам экспертов для населения в возрасте старше 45 лет в 2020 г. на долю ишемической болезни сердца (ИБС) будет приходиться в общей сложности 11,1 млн ежегодных смертей во всем мире [2].

Наиболее частой формой ИБС является стабильная стенокардия, дебют которой в российской популяции пациентов происходит значительно раньше, чем у больных в других странах [3]. Стратегическими целями при лечении больных стабильной ИБС являются: предотвращение преждевременной смерти, профилактика прогрессирования и достижение частичного регресса атеросклероза коронарных артерий, снижение количества осложнений и обострений заболевания, частоты и длительности госпитализации. Все эти задачи решаются в рамках программы вторичной профилактики ИБС [4].

Неотъемлемой частью вторичной профилактики у пациентов с ИБС является фармакотерапия, которая нацелена как на медикаментозную коррекцию имеющихся факторов риска, так и на назначение препаратов с доказанной способностью снижать риск повторных сердечно-сосудистых осложнений [антиромбоцитарные препараты, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), гиполипидемические средства].

Поскольку получение пациентами лекарственных препаратов тех или иных классов относительно легко зафиксировать (при анализе эпикризов, амбулаторных карт и другой медицинской документации), схемы терапии часто используются как индикатор качества оказания медицинской помощи при тех или иных нозологиях [5]. Известно, что исследования реальной клинической практики и регистры служат ос-

новным источником данных для оценки эффективности лечения больных с ССЗ, включая стабильную стенокардию. Результаты таких исследований зачастую выявляют низкую степень соответствия врачебной тактики современным рекомендациям по диагностике и лечению пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Например, исследование PURE (2011), проводившееся в разных регионах мира, показало, что терапия может различаться до нескольких раз, несмотря на существующие единые стандарты [6]. В отдельных работах приводятся и данные по РФ о недостаточном использовании медикаментозных препаратов для улучшения прогноза при кардиологической патологии [7-9].

Целью настоящего исследования являлась оценка в динамике степени приверженности актуальным рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной стенокардией врачами специализированного амбулаторного учреждения г. Москвы за пятилетний период.

Материал и методы

Проведено двухэтапное ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование на базе амбулаторного кардиологического учреждения г. Москвы. На каждом этапе случайным образом из 35000 амбулаторных карт пациентов для исследования было отобрано по 6000 карт. На первом этапе в анализ включили 2915 карт пациентов, впервые посетивших лечебное учреждение в 2006 г., на втором – 1633 карты пациентов, впервые посетивших лечебное учреждение в 2011 г. У всех включенных пациентов в медицинской документации присутствовал в анамнезе подтвержденный диагноз «стабильная стенокардия», критериями установки которого были соответствующие клинические симптомы и наличие инфаркта миокарда в анамнезе, или положительный результат одного из стресс-тестов. Информацию из амбулаторной карты вносили в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту, при-

сваивая каждому пациенту индивидуальный идентификационный номер. Предписываемая врачами-кардиологами фармакотерапия была оценена на предмет ее соответствия актуальным клиническим рекомендациям [10-14] по вторичной профилактике и лечению пациентов со стабильной стенокардией, а также выбора оптимальных дозировок конкретных лекарственных препаратов. К целевым изучаемым группам лекарственных средств относили антитромбоцитарные препараты, БАБ, ингибиторы АПФ и гиполипидемические средства (статины).

Информация из индивидуальных регистрационных карт пациентов была перенесена в базу данных в формате MS Excel. Статистическая обработка проводилась с использованием программы PASW Statistics 22. Качественные показатели оценивали с помощью критерия χ^2 , а при наличии ограничений для его использования – точный критерий Фишера. Для количественных параметров рассчитывали среднее и стандартное отклонение, медиану, 25 и 75 процентиля. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены основные демографические и анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование.

За прошедшие пять лет с момента первого этапа исследования средний возраст пациента со стабильной стенокардией практически не изменился, и составил

65,7±9,1 лет и 66,8±9,5 лет, соответственно. На обоих этапах преобладали женщины (более 50%), однако на втором этапе количество мужчин возросло почти на 10%. В изучаемой популяции как в 2006 г, так и в 2011 г. преобладали пациенты со II (84,3% и 87,0%) и III функциональным классом (10,5% и 9,4%) стенокардии. На втором этапе у пациентов из сопутствующих заболеваний статистически значимо чаще отмечались артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД). Число пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) возросло более чем в 1,5 раза. Очевидно, что за пятилетний период популяция больных стабильной стенокардией стала иметь более отягощенный медицинский анамнез.

Среди назначений основных групп препаратов, улучшающих прогноз у пациентов изучаемой популяции (рис. 1), отмечались существенные изменения. В первую очередь, обращает на себя внимание более высокая частота назначения антитромбоцитарных препаратов, и практически трехкратное увеличение частоты назначения статинов. Также по результатам второго этапа исследования чаще стали назначаться бета-адреноблокаторы, частота применения ингибиторов АПФ осталась на том же уровне.

Далее анализировали назначения отдельных препаратов и их доз в каждой профилактической группе.

В структуре назначения антитромбоцитарных средств необходимо выделить статистически значимое снижение частоты назначений ацетилсалициловой

Table 1. The main clinical and demographic characteristics of the studied population of patients

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики исследуемой популяции пациентов

Параметр	2006 (n=2915)	2011 (n=1633)
Мужчины, n (%)	977 (33,5)	693 (42,4)*
Женщины, n (%)	1936 (66,4)	940 (57,6)*
Инвалидность, n (%)	1564 (53,7)	1039 (63,6)*
Возраст, медиана (перцентиль 25 и 75) лет	67 (59-73)	67 (60-74)*
Стенокардия напряжения:		
I функциональный класс, n (%)	91 (3,1)	40 (2,4)
II функциональный класс, n (%)	2458 (84,3)	1420 (87,0)*
III функциональный класс, n (%)	305 (10,5)	154 (9,4)
IV функциональный класс, n (%)	3 (0,1)	2 (0,1)
Инфаркт миокарда, n (%)	640 (22,0)	624 (38,2)*
Артериальная гипертензия, n (%):		
1 степень	108 (4,0)	52 (3,4)
2 степень	689 (25,8)	345 (22,6)*
3 степень	1826 (68,3)	1104 (72,3)*
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	1562 (53,6)	1254 (76,8)*
ОНМК, n (%)	152 (5,2)	119 (7,3)*
Сахарный диабет, n (%)	398 (13,7)	357 (21,9)*
Различные типы аритмий, n (%)	650 (22,3)	439 (26,9)*

* $p < 0,05$ по сравнению с 2006 г.; данные представлены в виде Me (25%;75%)

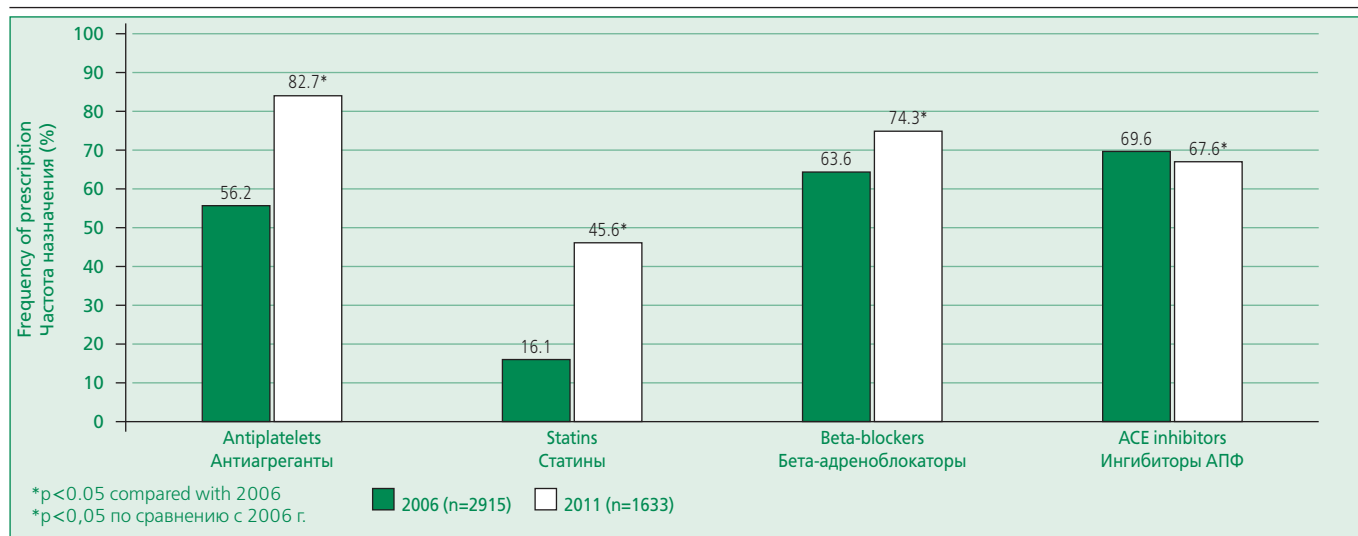


Figure 1. The frequency of prescribing drugs that improve the prognosis in patients with stable angina
Рисунок 1. Частота назначения лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у больных стабильной стенокардией

кислоты (АСК) в виде монотерапии (с 99,3% до 93%; $p < 0,05$). Отчасти это объясняется увеличением случаев назначения АСК в комбинации с клопидогрелом (двойной антитромбоцитарной терапии; с 0,2% до 5,4%; $p < 0,05$). На втором этапе исследования 14,6% пациентов перенесли острый коронарный синдром, 5,4% – оперативные вмешательства на коронарных артериях в 2010-2011 гг. При этом назначение клопидогрела в виде монотерапии статистически значимо возросло (с 0,3% до 1,6%; $p < 0,05$).

За пятилетний период также отмечаются изменения в частоте применения различных доз АСК. По результатам исследования отмечено статистически значимое увеличение количества пациентов, которым АСК назначалась в рекомендуемых дозах – 100 мг (71,1% против 48,0%) и 75 мг (11,3% против 1,7%). В то же время доза 50 мг, которая не рекомендована стандартами, также стала назначаться чаще (14,6% против 7,2%; $p < 0,05$). На втором этапе исследования присутствовали единичные назначения дозы 125 мг (0,5% против 37,7%; $p < 0,05$).

В структуре назначений статинов за пятилетний период произошла «рокировка»: на втором этапе исследования врачи стали чаще рекомендовать аторвастатин (52,9% против 46,1%; $p < 0,05$), в то время как частота назначений симвастатина сопоставимо снизилась (45,5% против 52,9%; $p < 0,05$). Следует отметить, что рекомендации розувастатина присутствовали на обоих этапах в единичных случаях (1,6% против 0,2%; $p < 0,05$). Такие препараты, как флувастатин (0,6% в 2006 г.) и ловастатин (0,2% в 2006 г.) в 2011 г. не применялись.

В проведенном нами анализе применения различных доз статинов отмечено увеличение назначений лидирующих препаратов в более высоких дозах. Так,

симвастатин и аторвастатин в дозе 20 мг назначались достоверно чаще на втором этапе исследования: 60,5% против 34,3% и 41,9% против 29,6%, соответственно. При этом назначение аторвастатина в дозе 40 мг присутствовало только на втором этапе исследования в единичных случаях (3,6%).

На рис. 2 представлены данные по назначению препаратов группы БАБ. На втором этапе исследования чаще стали назначаться бисопролол, небиволол и несколько чаще – карведилол, при этом частота рекомендаций метопролола, атенолола и бетаксолола снизилась. Остальные БАБ занимали очень незначительную долю в структуре назначений данной группы на обоих этапах исследования.

При оценке рекомендуемых пациентам доз БАБ статистически значимые изменения отмечались только для бисопролола (снизилось назначение дозы 5 мг с 63,9% до 48,1% при увеличении частоты рекомендаций 10 мг с 4,9% до 9,3%). Рекомендации бисопролола в дозе 20 мг были зафиксированы только на втором этапе исследования в единичных случаях ($n=3$), однако минимальная терапевтическая доза 2,5 мг стала использоваться чаще (39,6% против 28,7%; $p < 0,05$). В назначении других препаратов БАБ продолжали преобладать минимальные дозы: метопролол 50 мг – 56,3% и 51,5%, атенолол 50 мг – 63,9% и 63,8%, соответственно, на первом и втором этапах исследования.

Среди ингибиторов АПФ наиболее рекомендуемыми препаратами оставались эналаприл, периндоприл и фозиноприл (рис. 3). При этом на втором этапе статистически значимо возросло назначение эналаприла, что позволило ему упрочить лидирующую позицию среди других представителей группы. Также достоверно возросли рекомендации периндоприла и

Secondary Pharmacoprevention in Patients with Stable Angina
Вторичная медикаментозная профилактика у пациентов со стабильной стенокардией

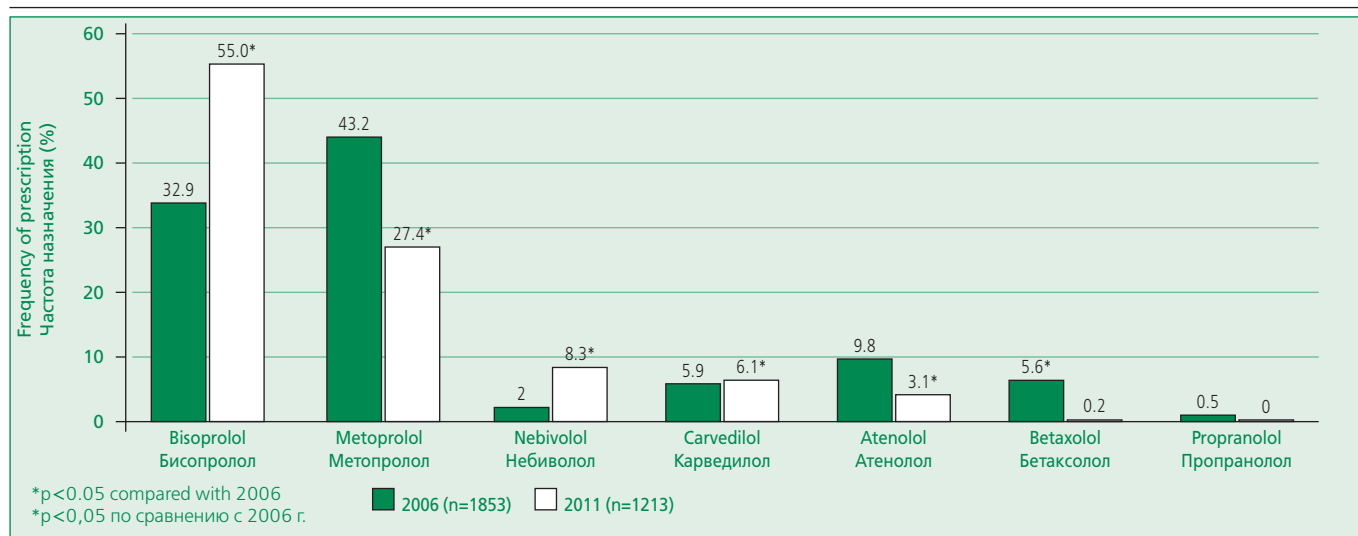


Figure 2. Structure of prescriptions of beta-blockers
Рисунок 2. Структура назначения бета-адреноблокаторов

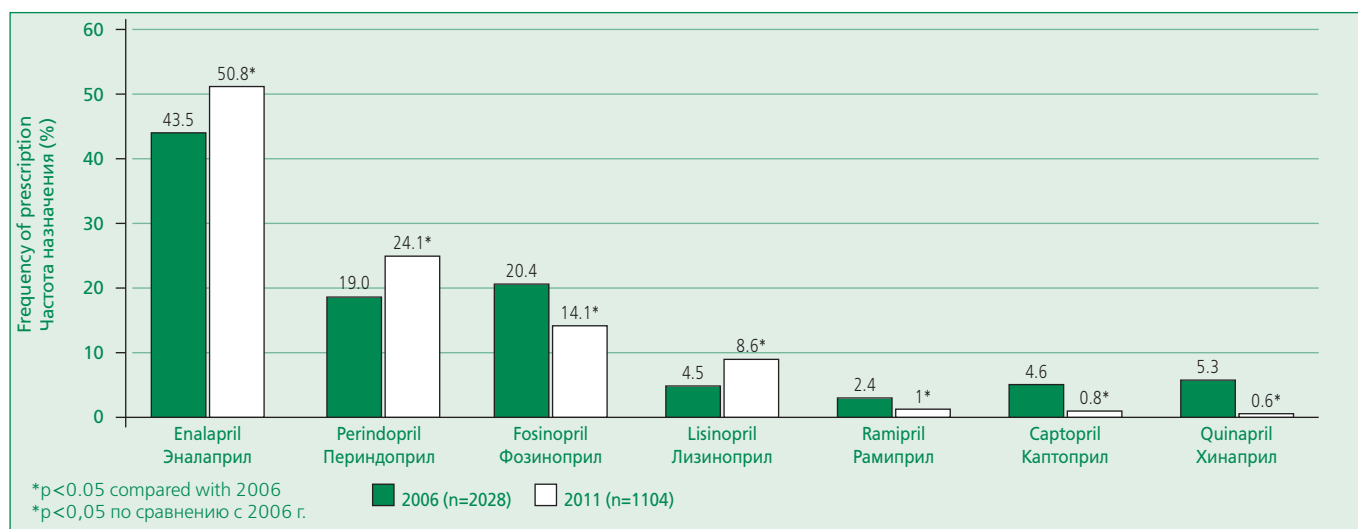


Figure 3. Structure of the prescription of ACE inhibitors
Рисунок 3. Структура назначения ингибиторов АПФ

лизиноприла, в то время как частота назначения фозиноприла снизилась. Следует отметить, что доля других препаратов (каптоприл, рамиприл, хинаприл) в структуре назначений ингибиторов АПФ существенно сократилась.

При анализе режима дозирования эналаприла обращает на себя внимание факт статистически значимого снижения частоты применения доз 20 мг (29,2% против 43,7%) и 40 мг (4,1% против 7,0%), и увеличение частоты назначения доз 2,5 мг (8,8% против 3,1%), 5 мг (17,9% против 8,9%) и 10 мг (38,0% против 32,6%). В структуре выбора различных доз других препаратов ингибиторов АПФ изменений выявлено не было.

В связи с тем, что, согласно стандартам, при плохой переносимости ингибиторов АПФ их заменяют на ан-

тагонисты рецептора ангиотензина II (АРА), была дополнительно проанализирована динамика назначений данной группы. Частота рекомендаций АРА достоверно возросла на втором этапе исследования (14,7% против 9,7%). Лозартан остался препаратом выбора в большинстве случаев (87,1% против 88,3%; $p > 0,05$), и по-прежнему назначался, в основном, в дозе 50 мг (около 70% пациентов).

Обсуждение

В РФ, как и за рубежом, существует несоответствие реальной клинической практики рекомендациям по лечению и профилактике ССЗ, но постепенно этот разрыв сокращается. В этом плане показательны результаты исследования EUROASPIRE [15], которые согласуются и с результатами нашего исследования,

показавшего положительную динамику за пятилетний период в назначении основных препаратов с доказанным прогностическим влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

По данным мета-анализа Antithrombotic Trialists Collaboration антиагреганты предотвращают развитие сердечно-сосудистой смерти на 15%, нефатального ИМ, инсульта – примерно на 30% [16]. В нашем исследовании частота применения данной группы значительно возросла (до 83%), однако в российской популяции больных в исследованиях ПРОГНОЗ ИБС [17], EUROASPIRE III [18] и IV [15], регистре CLARIFY [3] этот показатель составляет 90% и более.

Прием АСК пациентами со стабильной стенокардией позволяет снизить риск неблагоприятных исходов на 23%. В соответствии со стандартами препараты АСК должны назначаться всем больным изучаемой популяции в дозе 75-150 мг/сут [11]. В связи с этим настораживает выявленное повышение назначений АСК в дозе 50 мг. Возможно, применение минимальной дозы связано с сопутствующей патологией или риском развития нежелательных побочных реакций, хотя риск таковых относительно небольшой, и составляет 1 случай на 1000 пролеченных в год больных [12]. В качестве положительного аспекта можно отметить, что на втором этапе врачи практически перестали назначать дозу 125 мг, которая выписывалась как «аспирин ¼», что говорит о выборе врачей в пользу препаратов АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, или АСК с антацидами (гидроксид магния).

Необходимость назначения статинов у пациентов высокого и очень высокого риска доказана в таких исследованиях, как HPS, PROSPER, SPARCL, CARDS и др. [19-22]. Увеличение частоты применения статинов за последние 15 лет было показано в ряде российских и международных исследований. Так, по данным исследования ATP (2001 г.) частота назначения статинов составляла 11% [8], в исследованиях MSS и OCAP (2006 г.) – в среднем 30% [23, 24], в РЕЛИФ (2007 г.) – уже 33,9% [25], а в международном регистре CLARIFY (2010-2015 гг.) [3] частота приема статинов в российской популяции составила 88%. Результаты нашего исследования подтверждают общую тенденцию роста назначений статинов, однако более 50% пациентов со стабильной стенокардией по-прежнему остаются без должной гиполипидемической терапии. Одна из возможных причин заключается в том, что статины зачастую не назначаются из-за опасности нежелательных реакций, прежде всего, гепатотоксического эффекта, рабдомиолиза и миопатии.

Среди статинов максимальной липидоснижающей активностью обладают аторвастатин и розувастатин. С положительной стороны можно охарактеризовать тот факт, что, по результатам нашего исследования, атор-

вастатин занял лидирующую позицию, а частота назначений симвастатина снизилась. Так, по данным исследований GREACE и 4S аторвастатин по сравнению с симвастатином почти в 2 раза более выражено снижает общую смертность, смертность от ИБС, число ИМ и инсультов [26]. Назначения розувастатина были единичными на обоих этапах исследования, что, возможно, объясняется его высокой стоимостью и присутствием на рынке только одного дженерика на момент проведения исследования.

Анализ рекомендуемых доз статинов выявил значительное увеличение частоты назначения дозы 20 мг как аторвастатина, так и симвастатина. Кроме того, на втором этапе исследования отмечены единичные случаи назначения аторвастатина в дозе 40 мг. Полученные результаты выглядят обнадеживающе, и говорят о стремлении врачей к достижению целевых уровней показателей липидного спектра. Однако настораживает сохраняющееся большое количество назначений симвастатина в дозе 10 мг (около 40%), что, согласно рекомендациям, относится к низкоинтенсивной терапии, которая не влияет на прогноз жизни [27].

В ряде ситуаций БАБ продемонстрировали не только свое симптоматическое действие, но и доказали отчетливое влияние на исходы болезни. Это касается, в первую очередь, больных, перенесших ИМ [28], а также больных, страдающих ХСН [29]. В нашем исследовании доля больных с ИМ и/или ХСН возросла примерно в 1,5 раза на втором этапе. Возможно, данные изменения привели к росту частоты назначений БАБ в изучаемой популяции. При этом за пятилетний период препаратом-лидером вместо метопролола стал бисопролол, что согласуется с данными двух российских регистров РЕКВАЗА [30] и ПРОФИЛЬ [31]. С одной стороны, выбор врачей в пользу бисопролола можно признать вполне адекватным, так как возросла доля пациентов с АГ, и, особенно, с ХСН. С другой стороны, при лечении больных с ИБС, включая пациентов с ИМ в анамнезе, доказательная база этого препарата явно уступает другим БАБ, в первую очередь – метопрололу. Однако нельзя не принимать во внимание факт, что бисопролол обладает более выраженной кардиоселективностью в сравнении с метопрололом, в то время как в изучаемой популяции на втором этапе исследования увеличилось количество пациентов с СД (на 8,2%) и/или хронической обструктивной болезнью легких (на 6%).

Анализ динамики частоты назначения различных суточных доз БАБ продемонстрировал сохраняющийся выбор врачей в пользу минимальных терапевтических доз практически всех препаратов. Интересно, что, по данным регистра CLARIFY, средние дозы БАБ во всем регистре в основном не превышали половины рекомендуемой дозы [32].

В соответствии с российскими рекомендациями применение ингибиторов АПФ целесообразно у больных стенокардией в сочетании с АГ, СД, ХСН, бессимптомной дисфункцией ЛЖ, или перенесенным ИМ (класс I, уровень А). У пациентов со стабильной ИБС из всех ингибиторов АПФ в первую очередь должны использоваться рамиприл (НОРЕ) и периндоприл (EUROPA) [11, 12]. По данным нашего исследования на втором этапе практически 25% пациентов получили периндоприл, в то время как назначения рамиприла были единичны (n=11). Лидерство эналаприла на обоих этапах может быть обусловлено не только его низкой стоимостью и большим выбором дженериков, но и большой доказательной базой в отношении улучшения прогноза жизни у больных ХСН.

В большинстве случаев врачи рекомендовали препараты ингибиторов АПФ либо в минимальных, либо в средних терапевтических дозах, что можно объяснить как сопутствующей патологией, так и титрацией до оптимальных доз.

Полученные нами данные значительно отличаются от результатов российской части регистра CLARIFY [3]. Возможно, это связано с тем, что, как правило, такие исследования проводятся в крупных центрах, где работают наиболее квалифицированные специалисты, вследствие чего результаты показывают более частое назначение препаратов, соответствующих современным рекомендациям. При этом результаты московского регистра «Прогноз ИБС» продемонстрировали низкую частоту назначения лекарственных препаратов с доказанным прогностическим влиянием на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при вторич-

ной профилактике у больных до госпитализации, и значительное увеличение ее в период пребывания в кардиологическом стационаре. Так, при выписке частота назначения ингибиторов АПФ выросла с 20% до 84,4%, статинов – с 10% до 85,5%, БАБ – с 20% до 91%, АСК – с 74% до 96% [33].

Заключение

По результатам настоящего исследования за пятилетний период наблюдалось увеличение частоты назначений основных групп препаратов, обладающих прогностически доказанным действием (антитромбоцитарные препараты – до 82,7%, статины – до 45,6%, БАБ – до 74,3%), а также рост процента рекомендаций отдельных препаратов в более высоких суточных дозах (АСК в дозе 100 мг – до 71,1%, симвастатина и аторвастатина в дозе 20 мг – до 60,5% и 41,9%, соответственно), что в определенной мере свидетельствует об увеличении степени приверженности врачей рекомендациям по вторичной профилактике ССЗ у пациентов со стабильной стенокардией.

Представляется целесообразным проведение фармакоэпидемиологических исследований вторичной профилактики на различных уровнях оказания медицинской помощи с целью выявления существующих проблем и поиска путей их решения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Shalnova S.A., Deev A.D. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6):5-10. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2011;10(6):5-10].
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11):442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442.
3. Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg P.G., Ford I. Coronary heart disease in Russia: today's reality evidenced by the international CLARIFY registry. Kardiologiya. 2013;53(8):28-33. (In Russ.) [Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стег Ф.Г., Форд И. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013;53(8):28-33].
4. Lupanov V.P. Secondary drug prevention of coronary heart disease and myocardial infarction. Meditsinskyi Sovet. 2013;3:86-91. (In Russ.) [Лупанов В.П. Вторичная медикаментозная профилактика ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. Медицинский совет. 2013;3:86-91]. doi: 10.21518/2079-701X-2013-3-86-91.
5. Mainz J. Defining and classifying clinical indicators for quality improvement. Int J Qual Health Care. 2003;15(6):523-530. doi: 10.1093/itqhc/mzg081.
6. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet. 2011;378(9798):1231-1243. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
7. Oganov R.G., Shalnova S.A., Kalinina A.M. Prevention of cardiovascular disease: a guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009].
8. Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitilev S.B., et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP – angina treatment pattern). Kardiologiya. 2003;43(5):9–15. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б., и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). Кардиология. 2003;5:9-15].
9. Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebniova I.I., Titarova Y.Y., et al. Comparison of medicamentous secondary prevention of cardiovascular disease in ambulatory patients with myocardial infarction over a period of 2001-2006 (pharmacoepidemiological study). Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. 2009;3:34-6. (In Russ.) [Фитилев С.Б., Возжаев А.В., Шкребнева И.И., и др. Сравнение особенностей медикаментозной вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторных условиях за 2001-2006 гг. (Фармакоэпидемиологическое исследование). Вестник Российского Университета Дружбы Народов. 2009;3:34-6].
10. Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Russian recommendations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2004;3(4) suppl 1:1-26. (In Russ.) [Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2004;3(4) приложение 1:1-26].
11. Diagnosis and treatment of stable angina pectoris. Russian recommendations (second revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6) suppl 4:40. (In Russ.) [Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение 4). 2008;7(6):1-37].
12. National recommendations for rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases (2009). Available at: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/recomendacifarma.doc>. Checked by Mar 24, 2018. (In Russ.) [Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (2009). Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/recomendacifarma.doc>. Проверено 24.03.2018].
13. Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice: recommendations of the Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Heart Journal. 2003;24(17):1601-10. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00347-6.
14. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J. 2006;27:1341-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehi001.

15. Kotseva K., Wood D. Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):636-648. doi: 10.1177/2047487315569401.
16. Antithrombotic Trials Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
17. Tolpygina S.N., Martsevich S.Y. Study of a trend in the frequency of using main drug classes indicated for the treatment of patients with chronic coronary heart disease in 2004 to 2014. Data from the CHD prognosis registry. *Klinitsist.* 2016;1:29-35. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. 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. *Клиницист.* 2016;1:29-35]. doi: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-29-35.
18. Pogosova G.V., Oganov R.G., Koltunov I.E. et al. Monitoring of secondary prevention of ischemic heart disease in Russia and European countries: results on international multicenter study EUROASPIRE III. *Kardiologija.* 2011;1:34-40. (In Russ.) [Порогова Г.В., Оганов Р.Г., Колтунов И.Е. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. *Кардиология.* 2011;1:34-40].
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
20. Shepherd L., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. PROSPER study group. PROSpective study of pravastatin in the elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-X.
21. Amarenco P., Bogousslavsky J., Amarenco P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894.
22. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-96. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
23. Susekov A.B., Zubarev M.Y., Deev A.D., et al. The main results of the Moscow Research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). *Serdtshe.* 2006;6:324-328. (In Russ.) [Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце.* 2006;6:324-328].
24. Shalnova S.A., Deev A.D. Research lessons the OSCAR - epidemiology and features of therapy of patients of high risk in real clinical practice 2005-2006. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007;6(1):47-53. (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР - эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005-2006 г. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2007;6(1):47-53].
25. Oganov R.G., Pogosova G.V., Koltunov I.E. et al. RELIF - Regular Treatment And Prevention - a key to situation improvement with cardiovascular diseases in Russia: results of the Russian multicenter research. Pt II. *Kardiologija.* 2007;47(11):30-9. (In Russ.) [Оганов Р.Г., Порогова Г.В., Колтунов И.Е., и др. РЕЛИФ - Регулярное Лечение И профилактика - ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть II. *Кардиология.* 2007;47(11):30-9].
26. Athyros V., Papageorgiou A., Mercouris B. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREACE study. *Current Medical Research Opinion.* 2002;18(4):220-8.
27. ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. 2013. *J Am Coll Cardiol.* 2014;1(63):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002.
28. 2012 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal.* 2012;33:2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215.
29. 2012 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Acute and Chronic Heart Failure. *European Heart Journal.* 2012;33:1787-847. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
30. Boytsov S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Y. et al. In-patient and outpatient register of cardiovascular diseases in Ryazan Region (RECVASA): major tasks, formation experience, and first outcomes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(1):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(1):4-14]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14.
31. Martsevich S.Y., Gaysenok O.V., Tripkosh S.G. Medical supervision in specialized center and the quality of lipid lowering therapy in patients with cardiovascular diseases (according to the PROFIL register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(2):133-40. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Гайсенюк О.В., Трипкош С.Г. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиплипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(2):133-40]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-133-137.
32. Tendera M., Fox K., Ferrari R. et al. Inadequate Heart Rate Control Despite Widespread Use of Beta-Blockers in Outpatients With Stable CAD: Findings From the International Prospective CLARIFY Registry. *Int J Cardiol.* 2014;176(1):119-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.052.
33. Tolpygina S.N., Polyanskaya Y.N., Martsevich S.Y., Treatment of patients with chronic coronary heart disease in real clinical practice according to the "IHD PROGNOSIS" registry data (Part 1). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(2):138-42. (In Russ.) [Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике по данным регистра «ПРОГНОЗ ИБС» (часть 1). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2013;9(2):138-42]. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-2-138-142.

About the Authors:

Sergey B. Fitilev – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University
Irina I. Shkrebnjeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University
Alexandr V. Vozzhaev – PhD (Biology), Associate Professor, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University
Kristina O. Tsukanova – MD, Graduate Student, Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, RUDN University

Сведения об авторах:

Фитилев Сергей Борисович – д.м.н., профессор, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН, член-корр. РАЕН
Шкробнева Ирина Ивановна – к.м.н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН
Возжаев Александр Владимирович – к.б.н., доцент, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН
Цуканова Кристина Олеговна – аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии, Медицинский институт РУДН