ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ. В.И. РАЗУМОВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Рудниченко Елена Юрьевна

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
О.В. Решетько

Волгоград – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертония
АД	–	артериальное давление
АСК	–	ацетилсалициловая кислота
АСК к.	–	ацетилсалициловая кислота кишечнорастворимые формы
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
БКК	–	блокаторы кальциевых каналов
БГ	–	большие города
ДИ	–	доверительный интервал
ИАПФ	–	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИК	–	индикатор качества
КФК	–	креатинфосфокиназа
ЛС	–	лекарственные средства
МНН	–	международное непатентованное наименование
МГ	–	малые города
МВ КФК	–	МВ фракция креатинфосфокиназы
НФГ	–	нефракционированный гепарин
НМГ	–	низкомолекулярный гепарин
ОИМпST	–	острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ОШ	–	отношения шансов
СГ	–	средние города
СМП	–	скорая медицинская помощь
ТЛТ	–	тромболитическая терапия
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭхоКГ	–	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования Сердечно – сосудистые заболевания сохраняют лидирующее место в структуре смертности в большинстве стран [Yusuf S., et al., 2011]. Течение болезней системы кровообращения, как правило, длительное, и требует оказания медицинской помощи на всех этапах (догоспитальном, стационарном и амбулаторном) лечения, что обусловливает существенные финансовые затраты государства и населения [Kauf T.L., et al., 2006; Taylor M.J., et. al., 2007; Омельяновский В.В. и соавт., 2011]

К группе с наихудшим прогнозом относятся больные с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) [Cohen M.,et al., 2010]. Характер лекарственных назначений во многом определяет прогноз жизни у таких больных [Mehta, 2007 R.; Stenestrand U., 2008; Hasdai D., 2009; Combou J., 2009]. Соблюдение принципов терапии ОИМпST, описанных в современных рекомендациях, позволяет улучшить прогноз и исход данного заболевания.

На тактику лечения больных с данным заболеванием существенное влияние оказывают ряд факторов, в том числе, географические [White C.M., et al., 2006; Yuting Zhang, et al., 2010; Космачева Е.Д., и соавт., 2010].

Фармакоэпидемиологические исследования позволяют адекватно отражать существующие недостатки в терапии, являются своего рода инструментом контроля качества оказываемой медикаментозной помощи. Дают возможность оценить потребление лекарственных средств (ЛС) и в дальнейшем предупредить их нерациональное использование [Петров В.И., 2008].

Данные об особенностях терапии ОИМпST в городах с различной численностью населения малочисленны. Кроме того, не изучена преемственность в оказании медикаментозной помощи на различных этапах, а также ее соответствие современным стандартам лечения.

В связи с этим изучение реальной практики терапии пациентов с ОИМпST, приобретает важное значение, так как позволяет выявить различные факторы, связанные с назначением нерациональной лекарственной терапии и разработать подходы к оптимизации использования ЛС.

В условиях современного здравоохранения одной из ключевых задач является улучшение качества оказываемой медицинской помощи [Greenberg. M. R., et al., 2012; Sanfélix-Gimeno G., et al., 2013]. Оценивать адекватность лечебно – диагностического процесса возможно с помощью индикаторов качества (ИК) [Carlhed R. et al., 2012]. ИК позволяют оценить организацию оказания медицинской помощи с последующей разработкой мероприятий по ее совершенствованию.

Вышеизложенное определяет интерес к изучению клинической практики терапии пациентов с ОИМпST в городах с различной численностью населения.

Цель и задачи исследования

Разработать пути повышения качества фармакотерапии ОИМпST на основании применения методов фармакоэпидемиологии.

Для реализации поставленной цели были обозначены следующие задачи:

1. Исследовать основные клинические и демографические характеристики популяции больных ОИМпST в городах с различной численностью населения.
2. Изучить структуру назначений и объемы потребления ЛС пациентам с ОИМпST в городах с различной численностью населения на догоспитальном этапе в 2010 – 2011 гг.
3. На основании отечественных рекомендаций по диагностике и лечению ОИМпST от 2007 года разработать индикаторы качества (ИК) оказания медицинской помощи на госпитальном этапе и проанализировать особенности их выполнения в городах с различной численностью населения в 2010 – 2011гг.

4. Исследовать структуру назначений и объемы потребления ЛС пациентам с ОИМпST в городах с различной численностью населения на госпитальном этапе в 2010 – 2011 гг.
5. Проанализировать особенности клинического статуса и фармакотерапии пациентов с ОИМпST в зависимости от пола больных.
6. Изучить особенности клинического статуса и фармакотерапии у пациентов с ОИМпST в зависимости от возраста больных.

Научная новизна исследования

Впервые проведен фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений ЛС и объема их потребления на догоспитальном этапе оказания помощи больным ОИМпST в городах с различной численностью населения.

Впервые проведен фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений различных фармакологических групп и отдельных ЛС при лечении ОИМпST в стационарах городов с различной численностью населения.

Впервые проанализировано соответствие проводимой терапии ОИМпST в стационарах городов с различной численностью населения ИК, разработанным на основании национальных рекомендаций по лечению ОИМпST.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов исследования можно проследить особенности фармакотерапии ОИМпST на догоспитальном этапе в городах с различной численностью населения. Полученные результаты позволяют оценить уровень внедрения отечественных рекомендаций по диагностике и лечению ОИМпST в реальной клинической практике, а также верифицировать различия тактике лечения на госпитальном этапе в зависимости от численности населения города. Показано значение проведения фармакоэпидемиологического исследования для оптимизации тактики ведения больных ОИМпST. Полученные сведения о популяции больных с ОИМпST, методах диагностики данной патологии и структуре ЛС, назначаемых врачами для лечения пациентов с данным заболеванием, могут позволить внести изменения в тактику ведения больных с ОИМпST и улучшить качество оказания медицинской помощи.

Методология исследования

Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила научных исследований.

Теоретической и методологической основой исследования послужили фармакоэпидемиологические исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, клинические рекомендации ВНОК по диагностике и лечению ОИМпST 2007 г., Руководство по лечению больных ОИМпST Американских Ассоциации Сердца и Коллегии Кардиологов 2009 г., обновленное в 2013 г., а также рекомендации Европейского Общества Кардиологов 2008г., обновленные в 2012 г.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанный подход к оптимизации терапии с помощью ИК позволяет улучшить качество оказываемой медицинской помощи пациентам с ОИМпST с точки зрения современных стандартов фармакотерапии.
2. Тактика ведения пациентов, выбор конкретного ЛС и обеспечение безопасности терапии при лечении ОИМпST зависят от величины населенного пункта, где находится лечебное учреждение. Наибольшая приверженность существующим рекомендациям отмечена в областном центре.
3. Наименее качественная фармакотерапия при ОИМпST назначается лицам женского пола и пациентам моложе 60 лет.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования результатов достигалась за счет формирования однородности выборки участников, применения адекватных параметрических и непараметрических методов биостатистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными

По результатам исследования опубликовано 9 работ, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертационного исследования были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2012), на XVII Международной научно – практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (Москва, 2012), на VI конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Краснодар, 2012), на VII конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Москва, 2013).

ГЛАВА 1. ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, КАК ОДНА ИЗ ВАЖНЕЙШИХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные принципы терапии острого миокарда с подъемом сегмента ST

Основными направлениями при лечении острого инфаркта миокарда являются восстановление коронарного кровотока, профилактика осложнений, ограничение зоны некроза и сохранение большей части жизнеспособного миокарда [Пчелинцев М.В., Белоусов Д.Ю., 2012].

В основе современного подхода к медикаментозной терапии ОИМпST лежат разработанные в 2007 г., и внедренные в клиническую практику отечественные рекомендации по диагностике и лечению больных с данным заболеванием; обновленное в 2013 г. Руководство по лечению больных ОИМпST Американских Ассоциации Сердца и Коллегии Кардиологов, а так же обновленные рекомендации Европейского Общества Кардиологов 2012 г.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), в начальном периоде заболевания лечение следует начинать с устранения болевого синдрома, что снижает симпатическое влияние и облегчает самочувствие больного [Оганов Р.Г. и соавт., 2007]. Наиболее распространено в этих целях применение нитратов. Являясь донатором оксид азота, нитраты обладают вазодилатирующим эффектом, в первую очередь венозной системы, снижают потребность миокарда в кислороде, расширяют эпикардиальные отделы коронарных артерий и повышают доставку кислорода в зоны ишемии, тормозят агрегацию тромбоцитов в коронарных сосудах. [Метелица В.И., Давыдов А.Б., 1989; Лазебник Л.Б., Терещенко С.Н., 1994; Held P., Olsson G., 1995; Терещенко С.Н. и соавт., 2005; Steg P.G. et al., 2012]. При развитии ангинозного приступа нитроглицерин может применяться троекратно сублингвально, затем, при необходимости переходят на внутривенное введение нитроглицерина или изосорбида динитрата. При проведении исследований ISIS-4, GISSI-3 отмечалось снижение госпитальной летальности на 35% в течение первой недели с хорошим в последующем клиническим эффектом при внутривенном применении нитратов у пациентов с ОИМпST **[**Tognoni G. et al., 1995; Pedrazzini G. et al., 2008**].**

Необходимо отметить, что в руководстве Европейского общества кардиологов 2012 г. рекомендации о внутривенной инфузии нитратов на догоспитальном этапе отсутствуют, т.к. достоверных данных о пользе их рутинного применения в остром периоде ИМпST нет [Pedrazzini G. et al., 2008; Steg Ph. G. et al., 2012].

При сохраняющемся болевом синдроме рекомендуется вводить опиоидные анальгетики [Van de Werf F. et al., 2008; Steg Ph.G. et al., 2012]. Препаратом выбора является морфин в связи со способностью снижать симпатическую активность и расширять периферические артерии и вены. Побочные эффекты (тошнота, рвота, брадикардия, подавление дыхания) корректируются с помощью противорвотных средств, атропина и кислорода. Вводить морфин следует только внутривенно, т.к. при ОИМпST сосуды мышц и кожи спазмированы.

Наиболее важная составляющая лечения ОИМпST - реперфузионная терапия [Schomig A. et al., 2009; Ndrepepa G. et al., 2009; Widimsky P. et al., 2010]. В основе острого инфаркта миокарда лежит нарушение кровотока в инфаркт зависимой артерии за счет атеротромбоза. Необходимость скорейшего восстановления кровотока в пораженный миокард обусловлена ограничением распространения некроза, сокращением смертности, и улучшением дальнейшего теченияОИМпST. Восстановление коронарного кровотока, на сегодняшний день, возможно фармакологическим путем - тромболитическая терапия, интервенционным (чрескожное коронарное вмешательство) или хирургическим [Константинова Е.В. и соавт., 2006]. При проведении многочисленных международных рандомизированных клинических исследований [Bhatt D.L. et al., 2000; Birkhead J.S. et al., 2004; Nallamothu B.K, et al., 2005; Kalla K. et al., 2006; Anderson J.L. et al., 2007; Montalescot G. et al., 2007; Elbarouni B. et al., 2009] было выявлено, что первично проведенное чрескожное коронарное вмешательство превосходит по безопасности и эффективности тромболитическую терапию. Но, учитывая, что в современных условиях применение данного метода ограничено рядом причин, таких как географические, технологические, организационные проблемы, тромболитическая терапия, при отсутствии противопоказаний, остается наиболее доступным методом.

Согласно предложению европейского общества кардиологов, имеются абсолютные и относительные противопоказания для проведения тромболитической терапии. К абсолютным противопоказаниям относятся: геморрагический инсульт или инсульт другой этиологии в анамнезе, расслаивающая аневризма аорты, перенесенная тяжелая травма и/или травма головы в течение предшествующих трех недель, новообразование или другое поражение центральной нервной системы, оперативное вмешательство в течение предшествующих трех недель, желудочно – кишечное кровотечение в течение последнего месяца, известные нарушения гемостаза, для стрептокиназы - проведение тромболитической терапии данным препаратом ранее [Van de Werf F. et al., 2008]. Относительными противопоказаниями являются: перенесенная транзиторная ишемическая атака в предыдущие 6 месяцев, прием оральных антикоагулянтов, беременность или первая неделя после родов, травматическая реанимация, рефрактерная гипертония, тяжелое заболевание печени, инфекционный эндокардит, острая пептическая язва.

Условно все тромболитические препараты можно подразделить на три группы:

1) препараты первого поколения, которые примерно одинаково активируют и свободно циркулирующий в крови, и связанный с фибрином плазминоген (стрептокиназа, урокиназа);

2) препараты второго поколения, имеющие относительную специфичность к плазминогену, связанному с фибрином, и имеющие более длительный период полувыведения (альтеплаза, проурокиназа, анистреплаза, стафилокиназа).

3) препараты третьего поколения, имеющие более высокую тромболитическую активность, полученные путем изменения их молекул методом генной инженерии (химерные молекулы, содержащие различные участки тканевого активатора плазминогена (ТАП) и урокиназы, негликозилированный рекомбинантный ТАП, и др.). По результатам исследования GUSTO–I [Simes R.J. et al., 1995] было выявлено преимущество ускоренного введения альтеплазы перед применением стрептокиназы. В дальнейшем были созданы производные альтеплазы – ретеплаза и тенектеплаза. Ретеплаза по эффективности сопоставима с альтеплазой, но имеет более длительный период полувыведения. Тенектеплаза высоко селективный к фибрину препарат, с длительным периодом полувыведения, по сравнению с альтеплазой реже вызывает цереброваскулярные кровотечения [Collen D. et al., 1994; Van de Werf F.J. et al., 2001]. Большое значение имеет максимально ранние сроки ее проведения, поэтому предпочтение отдается догоспитальному этапу. Установлено, что эффективность тромболитической терапии зависит не столько от выбора конкретного препарата, сколько от времени проведения данного метода от начала ангинозного приступа [Boersma E. et al., 1996; Danchin N. et al. 2008; Van de Werf F. et al., 2008; Терещенко С.Н., Жиров И.В., 2010]. Проведение тромболизиса в течение первого часа заболевания достоверно снижает 35-ти дневную летальность на 27%, тогда как задержка до 7-12 часов – только на 13%. Проведение тромболитической терапии через 13 – 24 часа после начала заболевания влияние на показатели смертности не оказывает. На практике чаще наблюдается проведение тромболитической терапии не позднее 6-ти часов от начала возникновения болевого приступа. Идеально, если такая терапия проводится на догоспитальном этапе врачами СМП.

Существенным недостатком применения тромболитической терапии являются геморрагические осложнения наиболее значимые из них - геморрагические инсульты, реперфузионные аритмии, и наружный разрыв сердца [Thieman D.R. et al., 2000; Sikri N. et al., 2007; Keely E.C. et al., 2007].

Современные руководства по лечению ОИМпST рекомендуют одновременно с тромболитиками назначать нефракционированный гепарин (НФГ) [Оганов Р.Г. и соавт., 2007; Steg Ph.G. et al., 2012]. Гепарин – антикоагулянт прямого действия, активатор антитромбина III. Первоначальная доза гепарина (не более 4000 МЕ) вводится внутривенно болюсом. Далее инфузионная гепаринотерапия продолжается в течение первых 48 часов. Это связано с тем, что эффективность более длительного введения для профилактики реокклюзии инфаркт – связанной артерии не доказана [Hirsh J. et al., 2007]. Для предотвращения феномена «отмены» после внутривенного введения необходимо продолжить подкожные инъекции. Гепаринотерапия должна проводиться под контролем коагулограммы.

Преимущества по сравнению с гепарином имеет низкомолекулярный гепарин (НМГ). НМГ повышает эластичность эритроцитов, не оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов, стимулирует секрецию тканевого активатора плазминогена и липопротеин – ассоциированного ингибитора свертывания. Основываясь на результатах исследования ExTRACT-TIMI 25, применение эноксапарина в течение 7 дней было более эффективно по сравнению со стандартным введением НФГ в течение 48 часов у больных с ОИМпST, получивших ТЛТ [Antman E.M. et al., 2005]. Вероятными причинами большей эффективности НМГ являются лучшая антитромботическая активность и возможность более длительного его применения [Sabatine M.S. et al., 2005].

Важную роль в тромбообразовании, особенно в артериальном русле, включая коронарные артерии, играют адгезия, активация и агрегация тромбоцитов [Fuster V. et al., 1992]. Из антиагрегантов на практике наиболее широко применяется ацетилсалициловая кислота [Комаров А.Л., Панченко Е.П., 2006; Patrono C., Rocca B., 2008].Ацетилсалициловая кислота, ингибируя циклооксигеназу нарушает синтез циклическихэндопиридинов и их метаболитов тромбоксана и простациклина. Так как циклооксигеназа тромбоцитов более чувствительна, чем фермент сосудистой стенки, то синтез тромбоксана А 2 подавляется в большей степени. В результате преобладает антиагрегантный эффект. Ацетилсалициловая кислота эффективна в отношении первичной и вторичной профилактики сердечно – сосудистых болезней, а так же в отношении положительного влияния на летальность, частоту возникновения повторного инфаркта, инсульта [Fuster V. et al., 1992; Andrews N.P. et al., 2001; Collet J.P. et al., 2004; Blann A., 2006]. При возникновении острого коронарного события необходим скорейший прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 162 – 325 мг для более полного и быстрого угнетения тромбоксан А2 зависимой агрегации тромбоцитов. Далее рекомендуется пожизненный прием данного препарата в дозе 75-160 мг один раз в сутки per os. По результатам исследования CHARISMA выявлено, что профилактическая доза ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки и более по эффективности не имеет преимущества и при ней даже возрастает риск кровотечений по сравнению с меньшими дозами препарата. Тогда как в дозе 75 – 81 мг в сутки проявляются выше эффективность и безопасность препарата для длительной первичной и вторичной профилактики, особенно в сочетании с клопидогрелем [Bhatt D.L. et al., 2006; Morrow D.A., et al., 2009].

По результатам исследований COMMIT, CAPRIE, CURE, CREDO, CLARITI и др., проведение двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин + клопидогрел) повышает эффективность консервативного лечения инфаркта миокарда, причем без существенного нарастания риска кровотечения [DunnS.P. et al., 2008; Holmes D.R. Jr. et al., 2010].

Клопидогрел - это пролекарство, которое метаболизируется системой цитохрома P – 450 в активное вещество. Метаболит селективно и необратимо ингибирует рецепторы $P2Y_{12}$, нарушая при этом взаимодействие с АДФ и блокируя агрегацию тромбоцитов. Эффект клопидогрела сохраняется в течении жизни тромбоцита (7-10 дней) [Gurbel P.A., Tantry U.S., 2007]. Первоначально клопидогрел необходимо назначить в дозе 300 мг (так называемая нагрузочная доза), затем прием препарата в дозе 75 мг в сутки неопределенно длительное время [Berger P.B., 2010].

Что касается монотерапии клопидогрелем, то по анализу результатов исследования CAPRIE данный препарат не имеет существенного преимущества перед ацетилсалициловой кислотой в средних дозах, а учитывая его высокую стоимость, применение его в качестве монотерапии оправдано у небольшой категории пациентов (например, при наличии противопоказаний или возникновении побочных явлений или наличие резистентности при применении ацетилсалициловой кислоты) [Марцевич С.Ю. и соавт., 2011].

Аналогичными свойствами обладает другой тиенопиридин– тиклопидин [Eshaghian S. et al., 2007]. Известно, что антиагрегантное действие тиклопедина развивается через 24 – 48 часов с максимумом через 3-6 дней, тогда как у клопидогрела через 2-8 часов с максимумом от 3 до 7 дней в зависимости от дозы клопидогрела. Однако при применении тиклопидина необходимо помнить о том, что он часто вызывает желудочно – кишечные расстройства и редкие гематологические расстройства, опасные для жизни.

При проведении исследования CLARITI – TIMI 28 была показана эффективность сочетания в терапии ОИМпST аспирина, клопидогрела и тромболитической терапии, а также была дана оценка эффективности и безопасности применения НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином [SabatineM.S. et al.,2005].

Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов применяются только при проведении в ранние сроки чрескожного коронарного вмешательства [Yuksel Y.C., Uzun V., 2004]. При анализе их результатов установлено, что применение блокаторов гликопротеиновых

IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов во время ЧКВ положительно влияет на ближайшие и отдаленные результаты экстренного ЧКВ. Абциксимаб-неконкурентный блокатор гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов, препятствует связыванию с этими рецепторами фибриногена. Он также обладает антикоагулянтной активностью. Препарат вводится болюсом внутривенно, и затем немедленно следует внутривенная инфузия. Терапия проводится под контролем Hb, Ht, числа тромбоцитов. Монофрам разработан и испытан клинически в Российской Федерации. Это фрагмент антитела против гликопротеиновыхIIb/IIIa рецепторов, блокирующий его взаимодействие с фибриногеном. Способ применения такой же, как и у абциксимаба.

В 1997 г. была виявлена взаимосвязь между частотой сердечных покращений (ЧСС) и продолжительностью жизни. Оптимальным уровнем ЧСС является 60 ударов в минуту [JanosiA. Et al., 2003; Bradley H.A. et al., 2006; Марцевич С.Ю., и соавт., 2007; Коваленко В.Н. и соавт., 2008]. Известно, что повышение ЧСС коррелирует с высоким риском смерти при ОИМ, поэтому необходимо в комплексную терапию инфаркта миокарда включать препараты, урежающие ЧСС. Таким требованиям отвечают препараты - группы β- адреноблокаторов. Применение β – адреноблокаторов приводит к уменьшению нагрузки на миокард за счет урежения сердечного ритма, снижения сократимости миокарда, снижения артериального давления, Это имеет особое значение в условиях острой ишемии. К тому же β-адреноблокаторы обладают антиангинальной активностью и замедляют ремоделирование левого желудочка [Hjalmarson A. et al., 2000; Hedblad B. et al., 2001; Gheorghiade M., Goldstein S., 2002]. Различают неселективные β–адреноблокаторы, блокирующие β_1- и β_2-адренорецепторы и селективныеβ_1-адреноблокаторы. В данной группе препаратов предпочтительны селективные β_1- адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности, т.к. они значительно реже проявляют побочные эффекты. Согласно рекомендациям по лечению острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, необходимо как можно раньше начать прием β – адреноблокаторов, причем для достижения более быстрого эффекта рационален внутривенный путь введения [Оганов Р.Г. и соавт.,, 2007; Wright R.S. et al., 2009]. В дальнейшем необходимо продолжить пероральный прием β-адреноблокаторов с достижением целевых значений ЧСС 50-60 в мин. длительное время (пожизненно). Для продолжительной терапии оправдано применение карведилола, метопролола, пропранолола, бисопрола, т.к. применение этих препаратов оказывает положительное влияние на прогноз жизни пациентов перенесших ОИМпST [Bangalore S. et al., 2012,]. Противопоказаниями для внутривенного введения β-адреноблокаторов являются симптомы, свидетельствующие о низком сердечном выбросе; признаки сердечной недостаточности; удлинение интервала PQ более 24с; бронхиальная астма; бронхоспазм.

В отношении лечения ОИМпST и вторичной профилактики из β-адреноблокаторов доказана эффективность для пропранолола, метопролола, небивалола и тимолола. На практике для внутривенного введения чаще применяется метопролол, препарат, обладающий к тому же мембраностабилизирующим действием [Затейщиков Д.А., Данковцева Е.Н., 2007]. После введения максимальный эффект наступает через 10-20 мин. По данным исследования COMMIT применение метопролола у больных с ОИМпST достоверно снижает частоту рецидива ИМ, а также возникновения фибрилляции желудочков, но одновременно было отмечено увеличение частоты возникновения кардиогенного шока. В сравнительном исследовании метопролола и небиволола частота возникновения побочных эффектов у небиволола была достоверно ниже [Chen Z.et al., 2005; Бичан Н.А.и соавт., 2005].

К абсолютным противопоказаниям для применения данных ЛС относятся кардиогенный шок, хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, аллергия.Относительными противопоказаниями являются сердечная недостаточность, гипотензия (САД < 100 мм.рт.ст.), брадикардия

(ЧСС< 60 ударов в мин.), признаки низкого сердечного выброса, AV блокада II-III степени, удлинение интервала PQ> 0,24 сек. и наличие факторов риска возникновения кардиогенного шока.

Об эффективности применения ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) в терапии ОИМ свидетельствуют результаты таких исследований как GISSI-3, ISIS-4, SMAIL, CONSENSUS-2, CCS-1 [Swedberg K. et al., 1992; ZhangX-H. et al., 2008]. При анализе результатов этих исследований выявлено достоверное снижение смертности в группах, принимавших иАПФ. Исходя из вышесказанного, современные эксперты рекомендуют начинать терапию иАПФ, при отсутствии противопоказаний, как можно раньше, особенно при обширном переднем инфаркте миокарда [Pedrazzini G. et al., 2008]. Но учитывая, что в исследованиях CONSENSUS-2, CCS-1 было выявлено отсутствие влияния данной группы на показатели общей смертности, при наличии относительных противопоказаний, назначение иАПФ можно отсрочить.

Эффекты иАПФ связаны с подавлением активности тканевой и плазменной ренин-ангиотензиновой системы. В результате этого проявляется их антиишемическое действие, улучшается коронарный кровоток, снижается пред- и постнагрузка на сердце, повышают фракцию выброса левого желудочка, оказывают положительное влияние на постинфарктное ремоделирование миокарда, активируют фибринолизза счет подавления продукции ингибитора тканевого активатора плазминогена, проявляют антиагрегантное действие за счет активации выделения простациклина и других механизмов. Принцип терапии иАПФ –постепенное титрование дозы препарата, начиная с минимальной до целевой или максимально переносимой, продолжительность терапии на неопределенно долгий период. При назначении, какого – либо препарата из этой группы для длительной терапии необходимо учитывать показатели сократительной способности левого желудочка. Так эналаприл, каптоприл, трандолаприл являются препаратами выбора у пациентов с выраженным нарушением, эффективность периндоприл доказана у больных без выраженного снижения сократительной функции ЛЖ, а рамиприл достоверно эффективен вне зависимости от вышеуказанного показателя.

Противопоказаны иАПФ при гипотонии (САД менее 100 мм рт. ст.), тяжелом аортальном стенозе, стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки, гиповолемии, выраженнойхронической почечной недостаточности, индивидуальной непереносимости. Что касается блокаторов рецепторов ангиотензина II, то эффект их применения при ОИМпST сопоставим с эффектом иАПФ, и они чаще всего применяются у пациентов со сниженной сократительной функцией левого желудочка при непереносимости или наличии противопоказаний к применению иАПФ [White C.M. et al., 2011].

Однозначного мнения о применении блокаторов кальциевых каналов (БКК) при ОИМпST нет. С одной стороны, применение дигидропиридинов достоверно увеличивает смертность. С другой стороны, по данным исследований VAMI, VISORDAVIT верапамил оказывает положительное влияние на дальнейший прогноз и течение заболевания. Экспертами ВНОК допускается использование верапамила и дилтиазема при наличии противопоказаний для лечения β-адреноблокаторами или недостаточной их эффективности в отношении ишемии или контроля за частотой сердечных сокращений.

Противопоказаниями для БКК являются сердечная недостаточность, выраженное нарушение сократительной функции левого желудочка, брадиаритмии и нарушение синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости.

Как известно, развитие ОИМпST в 90% случаев обусловлено атеротромбозом. Статины оказывают стабилизирующее действие на атеросклеротическую бляшку, уменьшают ее размер. Кроме этого статины обладают противовоспалительным и иммунодепрессивным действием, тормозят тромбообразование, стимулируют фибринолиз и выработку NO в эндотелии.В связи с этим, раннее начало приема статинов в острый период ИМ улучшает прогноз таких больных [Fonarow G.C. et al., 2005; Bavry A.A. et al., 2007]. Применение статинов достоверно снижает риск госпитальной и годовой летальности [Montalescot G. et al., 2007]. По данным проведенного в Германии в 2005 г. регистра ACOS, статины положительно влияют на аритмогенез [Lorenz H. et al., 2005]. Авторы сделали вывод о том, что у больных, не принимавших статины в начальный период ОИМпST, при наличии неустойчивой желудочковой тахикардии риск смерти увеличивается. По современным данным рекомендована агрессивная тактика снижения уровня липидов при инфаркте миокарда. Различают природносинтезированные соединения (получают из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибков) – симвастатин, ловастатин, праовстатин, и синтезированные аторвостатин, флувастатин, розувастатин. Наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом обладают аторвостатин и розувастатин [Cannon C.P. et al., 2004]. Прием статинов после выписки из стационара должен быть проложен неопределенно долгое время. Во время терапии статинами необходимо контролировать такие показатели крови как липидный профиль, уровень АЛТ, АСТ, КФК. Через 4-6 недель оценивается эффективность лечения. Титрование дозы проводят до достижения максимально переносимого или целевого уровня липидов (общий холестерин <4,5 ммоль/л (по возможности <4,0 ммоль/л), ЛПНП <2,5 ммоль/л (по возможности <2,0 ммоль/л). Прием статинов должен быть не менее 4-5 лет без перерыва. К абсолютным противопоказаниям для назначения статинов относят повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, повышение КФК более чем в 10 раз, заболевания печени в активной фазе, непереносимость, беременность, лактация.

Подводя итоги можно сказать, что для терапии ОИМпST доказана эффективность следующих лекарственных средств: внутривенно нитраты, тромболитики, ацетилсалициловая кислота +клопидогрел, гепарин, β-адреноблокаторы парентерально или перорально, иАПФ, статины -

назначаются в острый период ИМ, с последующим длительным (при отсутствии противопоказаний - пожизненным) приемом ацетилсалициловой кислоты, β-адреноблокаторов, иАПФ, статинов.

1.2. Индикаторы качества терапии: определение и применение в клинической медицине

Контроль и улучшение качества медицинской помощи стало одной из основных задач, наряду с обеспечением доступности медицинских услуг и контролем финансовых затрат [Mattke S. et al., 2006]. В результате многочисленных исследований выявлено, что качество медицинской помощи в реальности гораздо ниже, чем в официальных данных [Martin M.C. et al., 2008]. В результате многие страны, в том числе и Россия, приступили к проведению реформ в области контроля и повышения качества медицинской помощи в целях безопасности и эффективности здравоохранения.

Для оценки и измерения правильности и полноты оказания медицинской помощи используются числовые показатели – индикаторы качества.

Индикаторы качества определяются как численные показатели, которые используют для оценки оказываемой медицинской помощи. Как правило, выражаются в процентах, используются для прогнозирования развития практической медицины, оценки деятельности ЛПУ, и т.д.

Они разрабатываются на основе стандартов оказания медицинской помощи. Их основу могут составлять научные доказательства (результаты рандомизированных клинических исследований, мета - анализа) и/или, при отсутствии научного обоснования, определяются группой экспертов в области здравоохранения на основании собственного опыта [Mainz J., 2003].

Из-за вариабельности течения заболеваний, индикаторы качества позволяют лишь косвенно судить о полноте и правильности оказания медицинской помощи, однако с их помощью возможно выявление наиболее частых нарушений в процессе ведения больного.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению являются основой тактики ведения больного, представляют собой оптимальный алгоритм, соответствующий современным представлениям. Однако, полное и четкое соблюдение данного алгоритма, возможно только в условиях максимально приближенных к описанным в рекомендациях, тогда как в повседневной практической деятельности имеются расхождения.

Качество медицинской помощи оценивается на разных уровнях, начиная с масштаба страны, региона и заканчивая отдельным учреждением или конкретным пациентом. Так, например, для пациента является важным уровень оказания медицинских услуг и качество жизни; для врача – полнота выполнения стандарта оказания помощи и клиническим течением заболевания; для органов управления здравоохранением – социальные, демографические и экономические критерии.

Основными характеристиками качества медицинской помощи, которые должны отражаться индикаторами, являются:

- эффективность,
- безопасность,
- своевременность,
- доступность,
- удовлетворение ожидания и потребности пациента,
- стабильность проведения лечебного процесса и его результат,
- адекватность,
- непрерывность,
- преемственность.

Всемирная организация здравоохранения к составляющим качество медицинской помощи относит: 1)выполнение профессиональных функций, 2) контроль степени риска, 3) использование ресурсов, 4) удовлетворенность пациентов. Классическим стало рассмотрение качества медицинской помщи в виде триады А. Донабедиана, объединяющей показатели структуры, процесса, результата. Однако сам А. Донабедиан делал в свое время особый акцент на структуру [Donabedian A., 1988].

К индикаторам структуры относят: 1) организация работы персонала; 2) квалификация медицинских работников; 3) материально – техническое и лекарственное обеспечение работников. К индикаторам медицинских процессов: 1) соблюдение стандарта лечебно – технологического процесса; 2) правильность выбора медицинской технологии. К индикаторам результатов: 1) высокий показатель медицинской результативности; 2) удовлетворенность пациентов услугами; 3) экономическая эффективность. Учитывая перечисленное выше, рядом авторов была разработан перечень индикаторов качества медицинской помощи для ряда заболеваний в Российской Федерации [Хабриев Р.У. и соавт., 2005].

Для числового выражения индикатора качества используется целевое и фактическое значение, их соотношение, выраженное в процентах, определяется как индекс достижения цели, с помощью которого возможно оценить степень достижения поставленных задач.

С помощью индикаторов возможно осуществление контроля над внедрением и реализацией программ направленных на повышение качества медицинской помощи [Савельев В.Н. и соавт., 2011].

Медицинская помощь, оказываемая пациентам с острым инфарктом миокарда, разделяется на несколько этапов: 1) догоспитальный этап 2) госпитальный и 3) амбулаторно - поликлинический. Для каждого из 3-х этапов при проведении экспертизы качества медицинской помощи разрабатываются отдельные индикаторы. Так, например, при проведении экспертизы качества скорой медицинской помощи для оценки несвоевременной доставки пациентов в стационар индикатором качества будет служить доля пациентов доставленных в стационар позднее 40-60 мин (так называемое терапевтическое окно). При проведении экспертной оценки госпитального этапа для оценки не своевременности начала системного тромболизиса (позднее 20 минут), индикатором качества будет являться доля пациентов с ОИМпST, которым ТЛТ начата позднее 20 минут от момента поступления в блок интенсивной терапии. После выписки из стационара реабилитация пациентов должна продолжаться на амбулаторно - поликлиническом этапе с проведением обязательных медицинских услуг. Индикатором качества данного этапа будет доля пациентов, которым данный комплекс был проведен в недостаточном объеме [Старченко А.А. и соавт., 2012].

Основываясь на классической триаде А. Донабедиана, концептуальная модель оценки качества медицинской помощи пациентам с ОИМпST представляется следующей:

- структура, включающая персонал, оборудование и технические возможности для обеспечения необходимых вмешательств;

- процесс, состоящий из действий, совершаемых в отношении пациента с ОИМпST, связанных с компетенцией (квалификацией) персонала;

- результат, представленный исходами проведенной медицинской помощи (летальность, инвалидизация, качество жизни, социальное положение больного и т.д.), а также, удовлетворенность пациента полученной помощью и финансовыми затратами [Peterson E.D. et al., 2007].

При оценке качества медицинской помощи с помощью индикаторов на уровне отдельно взятой больницы или всей системы здравоохранения возможна постановка различных целей. Но главное, это выявление и дальнейший контроль за «проблемными» областями, требующими совершенствования, что впоследствии должно приводить к улучшению исходов заболеваний [Felices-Abad F. et al., 2010]. При проведении экспертизы необходимо обращать внимание на наиболее оптимальные варианты процесса оказания медицинской помощи с целью их последующего распространения, а также выявление врачебных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи [Демеев Б.Д., 2012].

В Испании индикаторы качества были разработаны и использованы для анализа оказания помощи больным с острым коронарным синдромом на догоспитальном и госпитальном этапах [Felices-Abada F. et al., 2010]. Оценивалось «выполнение» индикаторов процесса (время выполнения медикаментозных мероприятий, ЭКГ монитороирование, Эхо кардиография, обеспечение венозного доступа, прогноз оценки риска кровотечения и госпитальной летальности, применение методов реперфузии); фармакологических показателей процесса (назначение антиагрегантов, антикоагулянтов, тромболитиков, β – адреноблокаторов, иАПФ и статинов); конечная точка (летальность). Всего было представлено 27 индикаторов качества. Авторы считают, что необходимо систематически проводить мониторинг выполнения индикаторов качества с целью выявления недостатков и последующей разработкой мероприятий по их коррекции.

Учитывая наличие различий от Европы и Америки в подходе и возможности в организации медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда в Китае, Китайским Обществом Кардиологов на основании клинических рекомендаций Американского Общества Сердце, были разработаны индикаторы качества, адаптированные к национальным особенностям [Sun H. et al., 2011]. Объем оказания медицинской помощи пациенту с острым инфарктом миокарда напрямую зависит от платежеспособности самого пациента, в связи с этим многие пациенты отказываются от дорогостоящих методов лечения, и делают выбор в пользу альтернативной терапии, включая традиционную китайскую медицину. Так чрескожное коронарное вмешательство как дорогостоящий метод не может применяться у всех нуждающихся в нем пациентов. Однако тромболизис в течении первых 30 минут от начала острого коронарного процесса доступен большинству больных. Так же трудно выполнимым является проследить приверженность к терапии после выписки из стационара, так как у китайских докторов нет контакта с пациентами на амбулаторном этапе. Таким образом, индикаторы разрабатывались для оценки качества медицинской помощи на госпитальном этапе и охватывали основные фармакологические назначения (тромболитическая терапия в течение первых 30 минут заболевания, назначение антиагрегантов, β – адреноблокаторов, иАПФ, статинов), а также выполнение диагностических методов.

В 2005 - 2006 гг. было проведено фармакоэпидемиологическое исследование при внебольничной пневмонии. Исследование проводилось в многопрофильных ЛПУ различных регионов РФ [Рачина С.А. и соавт., 2009]. Одной из задач исследования являлась оценка качества медицинской помощи взрослым пациентам с внебольничной пневмонией с использованием индикаторов качества. В результате исследования была выявлена высокая вариабельность в отношении «следования» индикаторам качества в разных многопрофильных стационарах, что оказывало негативное влияние на качество оказываемой медицинской помощи в целом пациентам с данной патологией.

В Самарской области сотрудниками министерства здравоохранения и социального развития были представлены алгоритмы формирования индикаторов качества при болезнях наиболее значимых в структуре заболеваемости и смертности населения Самарской области [Куличенко В.П., Полубенцева Е.И., 2009]. Проанализировав основные причины смертности трудоспособного населения в Самарской области было сделано заключение, что высокая смертность данной группы населения обусловлена преимущественно сердечно – сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда и мозговой инсульт) и внешними причинами. При этом было отмечено, что как данные заболевания, так и внешние причины в современных условиях являются предотвратимыми при правильной организации оказания медицинской помощи и установлении контроля за ведением пациентов с данной патологией. Индикаторы качества разрабатывались главным образом для применения в амбулаторно – поликлинической практике с целю курирования пациентов группы высокого риска с последующим снижением уровня смертности от данных заболеваний.

Таким образом, применение индикаторов качества оказания медицинской помощи в клинической практике позволяет отслеживать и определять нуждающиеся в совершенствовании «точки» лечебно-диагностического процесса.

1.3. Фармакоэпидемиологические исследования при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Одним из направлений повышения качества медицинской помощи является проведение фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований [Пегова М.А., 2010].

Для получения представления о существующей клинической практике, ее особенностях в различных регионах, проводятся регистры.

В 1999 г. Европейским обществом кардиологов (Euro Heart Survey) была организованна программа EHS-ACS, проводимая в три этапа. Первый этап EHS-ACS-I проводился в 2000 г. в 25 странах с включением 10484 пациентов с ОКС, из них 42,3% приходилось на долю ОИМпST. По результатам данного фармакоэпидемиологического исследования оценивалась частота назначения основных групп лекарственных препаратов, частота проведения инвазивных вмешательств, а также госпитальная летальность. По окончании исследования были получены следующие результаты: пациентам с ОИМпST аспирин назначался в 93% случаев, β - адреноблокаторы, иАПФ и статины 77,8%, 62,1% и 49,2% соответственно. Антикоагулянтная терапия проведена 86,8% пациентов. Для восстановления коронарного кровотока ТЛТ проводилась у 35,1%, а ЧКВ у 20,7%. На долю госпитальной летальности от ОИМпST пришлось 7,0% [Hasdai D. et al., 2002].

В 2004 г. стартовала вторая часть фармакоэпидемиологического исследования EHS-ACS-II. При сравнении результатов первого и второго этапов было выявлено повышение приверженности к выполнению рекомендаций: частота назначения аспирина, β - адреноблокаторов, иАПФ и статинов увеличилась до 96,8%, 83,0%, 75,4% и 80,7% соответственно.

Проводимая ТЛТ увеличилась до 64%, а доля пациентов с первичной ЧКВ возросла до 59% [Mandelzweig L. et al., 2006].

С 2006 по 2008 гг. Европейское общество кардиологов провело исследование EHS-ACS – III, целью которого являлось оценить зависимость летальности от скорости и способа восстановления коронарного кровотока у пациентов с ОИМпST. В исследование было включено 19205 пациентов. При оценке результатов было выявлено увеличение числа пациентов, получивших первичную реперфузионную терапию с 77,2% до 81,3%. При этом 63,5% в кратчайшие срок от возникновения болевого синдрома, что позволило снизить госпитальную летальность с 8,1% до 6,6%. Улучшение клинических результатов возможно было связано с разработкой внедрением рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской Ассоциации сердца (AHA/ACC) по лечению [Schiele F. et al., 2010].

Значительный вклад в оптимизацию терапии ОИМпST внесли результаты проведенного регистра GRASE (Global Registry of Acute Coronary Events). Это широкомасштабное исследование, проводимое в течение 10-ти лет, охватило Европу, Канаду, США, Австралию, Новую Зеландию, Бразилию и Аргентину. Одной из целей исследования являлось определение влияния следования рекомендациям на 6-ти месячную выживаемость пациентов с острым инфарктом миокарда с элевацией ST после выписки из стационара. В исследовании проанализировано 5148 случая, из них 1716 пациентов умерли в течение 6-ти месяцев после госпитализации. Было определено, что строгое следование рекомендациям способно улучшать отдаленный прогноз заболевания. Среди медикаментозных средств наибольший эффект проявился при использовании клопидогреля и статинов. Так, применение клопидогрела позволило снизить 6-ти месячную летальность на 31,9%, а статинов на 9,7% [Chew D. P. et al., 2010].

Также на основании данных исследования GRASE (Global Registry of Acute Coronary Events) определялось географические особенности терапии острого инфаркта миокарда. Существенных отличий в назначении аспирина и β - адреноблокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензин – превращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов выявлено не было. Назначение низкомолекулярных гепаринов в качестве антитромботической терапии было самым высоки в странах Европы (62,7%), а самым низким в США (19,4%). Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa назначались 51,5% пациентам в США, 26,8% в Европе, 20% в других странах [Foxa A. et al., 2003].

В 2000г. проведено фармакоэпидемиологическое исследование InTIME-II, выявляющее географические особенности в терапии ОИМпST. Сравнивались особенности лечения, организации и исходы в Западной Европе, Восточной Европе, Северной и Латинской Америках. А так же между собой сравнивали страны с исторически сложившимися разными подходами в лечении ОИМпST: Германия с Великобританией и США с Канадой. На догоспитальном этапе в Восточной Европе выявлено самое низкое применение аспирина и статинов, в Северной Америке самое высокое, применение β - адреноблокаторов и иАПФ не различалось. Пациентам в Великобритании (по сравнению с Германией) чаще назначался аспирин, но реже иАПФ/БРА. При поступлении в стационарном этапе всем пациентам назначались антикоагулянты, фибринолитики и антиагреганты. На стационарном этапе более редкое назначение β - адреноблокаторов было выявлено в Западной Европе и Латинской Америке, самым высоким в Северной Америке. Статины чаще использовались в Западной Европе и Северной Америке по сравнению с двумя другими областями. Пациентам Германии (по сравнению с Великобританией) чаще назначались иАПФ/БРА и β-адреноблокаторы. В США по сравнению с Канадой проводилась более интенсивная терапия, включая использование статинов. ИАПФ чаще использовались в Восточной Европе и Латинской Америке, что возможно было связано с большим числом пациентов страдающих сахарным диабетом. Оценивались 30-ти дневная, 6-ти и 12-ти месячная летальность. В исследовании 30-ти дневная летальность была самой низкой в Северной Америке, а самой высокой в Латинской Америке. Эта тенденция сохранилась в течение года. К причинам выявленных региональных отличий, по мнению авторов, можно отнести 1)неодинаковое применение лекарственных средств улучшающих прогноз и исход заболевания, 2) социально - экономические факторы, 3) различные случайности, и т.д. [Giugliano R. P. et al., 2001].

С целью оценки тактики терапии ОИМ в реальной практике в Италии в октябре 2001 года проводилось фармакоэпидемиологическое исследование BLITZ. Оценивались данные по терапии ОИМ, длительность госпитализации и исход заболевания в течение 30-ти дней. В BLITZ было включено 1275 больных острым инфарктом миокарда, из них 828 (65%) составили пациенты с ОИМпST. Тромболитическая терапия была проведена в 50% случаев, и среднее время от начала симптомов до начала ТЛТ составило 45 мин., 35% больных тромболизис не проводился, из них 56% по причине позднего обращения. Отмечено, что пациентам старше 75 лет реперфузионная терапия проводилась гораздо реже (34% ТЛТ и 9% первичная ЧТБА). Гепаринотерапия как сопровождение ТЛТ проведена в 90% случаев НФГ. Назначение блокаторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов было связано в 8% случаев с ТЛТ и 66% с первичной ЧТБА. Аспирин назначался 94% пациентов с ОИМпST, тогда как назначение клопидогрела и тиклопидина было связано с проведением реперфузионной терапии. Частота применения внутривенных нитратов, иАПФ и β - адреноблокаторов распределилась 80%, 8% и 71% соответственно. Статины назначались более 50% пациентов. Госпитальная летальность для пациентов с ОИМпST составила 5,2%. Средняя продолжительность нахождения в стационаре для пациентов с ОИМпST составила 10 дней. Летальность к 30-у дню заболевания составила 9,7%, что выше, чем в подобных проведенных ранее исследованиях ASSENT и GUSTO. [Di Chiara A. et al., 2003].

С февраля 2003 года по октябрь 2004 года в Германии проводилось фармакоэпидемиологическое исследование SAMI. В ряде клинических испытаний аспирин, клопидогрел, β - адреноблокаторы, блокаторы системы ренин - ангиотензина и статины показали положительное влияние на прогноз острого инфаркта миокарда. Авторы исследования SAMI поставили цель оценить влияние комбинированной терапии перечисленными выше препаратами на смертность в течение 1 года пациентов с острым инфарктом миокарда. В исследование было включено 5353 пациента с острым инфарктом миокарда. Среди этих пациентов 84% получали статины, 89% аспирин, 70% клопидогрел, 90% β - адреноблокаторы и 81% блокаторы системы ренин - ангиотензина. Из них комбинированную, или оптимальную - по словам авторов, терапию принимали 46,2% исследуемых. Чаще всего оптимальная медикаментозная терапия назначалась пациентам более молодого возраста, мужского пола с наличием таких факторов риска как курение, наличие артериальной гипертензии и дислипидемии. По результатам данного исследования выявлено, что оптимальная медицинская терапия достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда в течение 1 года после перенесенного острого коронарного события [Bramlage P. et al., 2010].

С 11.01.2007 по 10.02.2008гг. в России проводилось исследование РЕКОРД, целью которого являлось определить пути улучшения стационарного лечения больных на основании информации о повседневном реальном лечении больных с ОКС и его соответствии имеющимся рекомендациям. Исследование проводилось в 14 городах различных регионов России, включало в себя 796 больных, из них 246 с подъемом ST. В результате регистра было выявлено недостаточное исполнение рекомендаций по лечению пациентов с ОИМпST. Так, ТЛТ на догоспитальном этапе была начата лишь у 4,1% больных, а на госпитальном этапе первичная реперфузионная терапия была проведена в 51,6% случаев. На догоспитальном этапе аспирин получили 56,1% больных из них 66,7% в нагрузочной дозе. Что касается госпитального этапа, то 93,9% пациентов получали аспирин, 44,9% назначался клопидогрел, причем в нагрузочной дозе получили 79,1%. Антикоагулянтную терапию на догоспитальном этапе получили 50% больных из числа получивших ТЛТ. На госпитальном этапе чаще назначался НФГ (78,9%), а из НМГ достоверно чаще использовался эноксапарин (13,0%). В - адреноблокаторы и иАПФ на госпитальном этапе назначались соответственно 85,0% и 86,2%. При выписке из стационара частота назначения препаратов из основных групп распределилась следующим образом: аспирин 90%, клопидогрел 40,0%, β-адреноблокаторы 94,7%, иАПФ 86,0%, статины 85,6%. Результатами такой терапии явилось то, что у 8,6% больных развился рецидив ОИМ, 16,7% больных умерло за время пребывания в стационаре.

Позже, с 2009 по 2011 гг. в России проводилось еще одно исследование РЕКОРД-2, включивший 1656 пациентов, из них 721(43,5%) с ОКС с подъемом ST. Регистр проводился в 7 стационарах 7 городов Росси. При сравнении полученных результатов с результатами регистра «РЕКОРД» были получены следующие данные: сократилось время поступления в стационар от начала симптомов, увеличилось до 91,2% число пациентов, госпитализированных в стационар менее чем через 12 часов (в РЕКОРДе 79,6%). Частота назначения аспирина на догоспитальном этапе возросла с 56,1% до 61,2%, при этом в нагрузочной дозе (160-325мг) назначался на 4,6% чаще. 6,0% пациентов получили на догоспитальном этапе клопидогрел, из них в нагрузочной дозе (300-600мг) получили 5,6%. Также увеличилось число пациентов, получивших догоспитальный фибринолизис с 12,7% до 18,6%. Назначение препаратов различных групп на стационарном этапе распределилось следующим образом: частота назначения аспирина существенным образом не изменилась (93,9% РЕКОРД и 96,0% РЕКОРД-2). Значительно возросла частота назначения клопидогрела-с 44,7% до 77,2% соответственно. Отмечено снижение частоты назначения НФГ с 78,9% до 69,2%, и увеличение частоты назначения фондапаринукса с 1,6% до 3,1%. Выявлено снижение назначения иАПФ 86,2% до 74,5%. Частота назначения β - адреноблокаторов осталась прежней, зато на госпитальном этапе 35,3%

пациентам были назначены статины, тогда как при проведении РЕКОРД на госпитальном этапе ни один пациент статины не получал. В результате отмечено снижение смертности с 16,7% до 9,6% за время госпитализации. При проведении регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 выявлена закономерность, показывающая, что больным высокого риска (старше 65 лет, и класс Killip >II) реперфузионная терапия проводилась реже, чем пациентам низкого риска, не смотря на то, что результаты обоих регистров показали, что проведение первичного ЧКВ у пожилых больных значительно снижает частоту смертельных исходов за время госпитализации [Эрлих А.Д. и соавт., 2012].

В 2008 г. В России и Турции совместно проводилось проспективное фармакоэпидемиологическое исследование целью которого явилась оценка эффективности и безопасности использования ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов (в частности тирофибана) на исход острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST [Батыралиев Т.А. и соавт., 2009]. В исследование включалось 103 пациента, всем после неэффективного тромболизиса, проводилось чрескожное коронарное вмешательство, 51 больному к стандартной терапии добавлялся тирофибан по схеме (болюсом перед коронарным вмешательством, затем продолжали введение в течение 16-24 часов). Далее оценивались ближайшие и отдаленные результаты терапии. Таким образом у пациентов, дополнительно получавших тирофибан наблюдалось значительное снижение поздних (31-180 дней) сердечно – сосудистых осложнений (с 21,6% в группе без тирофибана до 5,8%). Ранее, применение ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов не было распространено из-за боязни возникновения кровотечения, т.к. пациенту уже назначались и ацетилсалициловая кислота и тромболитический препарат. В проведенном исследовании было отмечено, что дополнительное назначение ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов не увеличивало частоту кровотечений.

В России с целью определения факторов госпитальной и отдаленной летальности больных инфарктом миокарда в течение восьми лет (с 2003 по 2010 гг.) было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Было проанализировано 778 историй болезней [Курочкина О.Н. и соавт., 2013]. Из них пациенты с ОИМпST составили 55,1% (590 больных). При этом в возрастной группе моложе 60 лет преобладали мужчины, а в возрастной группе старше 75 лет – женщины. В целом женщины были старше мужчин на 9 лет. Приведенные данные совпадают с общепринятыми представлениями о демографической характеристике больных с данным заболеванием. В исследовании было выявлено, что женщинам реже, по сравнению с мужчинами, назначались ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента, тромболитики и реже проводилось чрескожное коронарное вмешательство. Клиническое состояние женщины расценивалось как более тяжелое, они чаще нуждались в диуретических и антиаритмических препаратах. При этом увеличения риска госпитальной и отдаленной летальности у женщин по сравнению с мужчинами не определялось. Таким образом, исследователи заключили, что неблагоприятный исход острого инфаркта миокарда ассоциирован с возрастом, тяжестью инфаркта миокарда, выраженность почечной дисфункции, гипергликемия.

Таким образом, фармакоэпидемиологические исследования дают возможность более широко оценить эффективность и безопасность применения новых лекарственных средств, так как проводятся в течение длительного периода времени на больших гетерогенных группах пациентов. Основной задачей таких исследований является повышение эффективности и безопасности фармакотерапии и следующей за этим улучшением здоровья человеческой популяции.

Стационары Саратова и Саратовской области в вышеперечисленных фармакоэпидемиологических исследованиях участия не принимали.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа носила аналитический характер. Для анализа догоспитального этапа оказания медицинской помощи при ОИМпST проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, основанное на анализе данных сопроводительных листов скорой медицинской помощи (СМП) (форма № 254), характеризующих догоспитальный этап лечения пациентов с ОИМпST. Для анализа стационарного этапа терапии данного заболевания оценивались данные историй болезней (форма 003/у) пациентов с этой патологией.

Критерии включения в исследование:

- пациенты 18 лет и старше;
- диагноз «ИБС. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST» при выписке.

Критерии исключения:

- пациенты, у которых в ходе госпитализации диагноз ОИМпST не подтверждался.

Выбор историй болезней осуществлялся с помощью датчика случайных чисел.

Проанализировано 632 случая лечения ОИМпST больных, поступивших в стационар с 1 января 2010 года по 31 декабря 2011 года с диагнозом «ИБС. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST».

Анализ фармакотерапии больных ОИМпST в Саратове проводился по данным 318 историй болезней (форма 003/у) стационаров города. Для анализа фармакотерапии в городах Саратовской области выбрано 314 историй болезней пациентов, поступивших в стационары 20-ти центральных районных больниц (ЦРБ).

Далее все пациенты были условно разделены на 3 группы в зависимости от места проживания в городах с различной численностью населения (более 800 тысяч человек; более 100 тысяч человек, менее 100 тысяч человек, согласно данным Всероссийской переписи населения 2010 года). Разделение городов основывалось на градостроительной классификации по численности населения [Градостроительный кодекс Российской Федерации от 29.12.2004 №190-ФЗ].

Таким образом, рассмотрено 318 случаев лечения в Саратове, с численностью населения более 800 тысяч человек; 196 случаев - в городах Саратовской области с численностью населения выше 100 тысяч человек (большие города - БГ) и 118 случаев в городах Саратовской области с численностью населения менее 100 тысяч человек (средние/малые города - СГ/МГ).

В специально разработанную индивидуальную регистрационную карту заносились данные историй болезней: демографические характеристики пациентов (пол, возраст), анамнез жизни и заболевания, сопутствующие заболевания, факторы риска, диагноз (основной, сопутствующий, осложнения), отмечалось время поступления в стационар (рассчитывался временной промежуток «Симптом - стационар» - время от начала болевого синдрома до поступления в стационар), проводимое обследование; ЛС, назначенные пациентам с указанием названия, дозы, пути и кратности введения; длительность госпитализации; а также данные сопроводительных листов СМП: время возникновения приступа, время приезда СМП (рассчитывался временной показатель «симптом - СМП» - время от возникновения болевого приступа до приезда СМП), выполнение и результаты ЭКГ, ЛС, назначенные пациентам на догоспитальном этапе с указанием названия, дозы, времени, пути и кратности введения.

Для регистрации в анамнезе больных различных форм ИБС (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда), АГ, облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточности было достаточно диагноза в истории болезни. Сахарный диабет либо диагностировался на основании анамнестических данных, либо (в случае впервые выявленного диабета) диагноз был сформулирован эндокринологом, исходя из уровня глюкозы крови и/или глюкозурии. Курение, дислипидемия, ожирение, хронические болезни легких (хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма), регистрировались на основании анамнестических данных, полученных из историй болезней.

Для оценки фармакотерапии госпитальный этап разбивался на 3 части: первые 24 часа терапии в стационаре; терапия, проводимая в течение госпитализации; рекомендации, данные при выписке из стационара. Анализировалась частота назначений ЛС по фармакологическим группам с последующим анализом внутри групп по международным непатентованным наименованиям (МНН), дозы ЛС и способы их введения, показания, противопоказания для применения ЛС, наличие контроля эффективности и безопасности проводимой терапии (достижение терапевтического эффекта согласно рекомендациям ВНОК, развитие побочных эффектов).

Для анализа качества оказанной помощи использовались индикаторы качества (ИК) – показатели, с помощью которых возможно оценить состояние системы оказания медицинской помощи больным с различной нозологией [Юрьев А.С. и др., 2005]. ИК разрабатывались в соответствии с рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению больных ОИМпST [Оганов Р.Г. , и соавт., 2007].

В качестве ИК диагностики на стационарном этапе лечения ОИМпST, согласно рекомендациям ВНОК были выбраны:

- электрокардиографическое исследование;
- определение маркеров некроза миокарда: МВ КФК, тропонина;
- проведение допплер - ЭхоКГ;
- определение уровня липидов крови;
- определение уровня глюкозы крови;
- определение уровня креатинина крови

и сроки их проведения.

Для каждого случая на госпитальном этапе оценивалось “выполнение“ следующих ИК фармакотерапии:

I. Терапия в первые 24 часа госпитализации:

1. внутривенное введение нитратов при поступлении;
2. внутривенное введение морфина для обезболивания;
3. проведение тромболитической терапии не позднее 12 часов от начала болевого синдрома;
4. назначение антикоагулянтов;
5. назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) в течение 24 часов с момента госпитализации;
6. назначение β - адреноблокаторов в течение 24 часов с момента госпитализации;
7. назначение иАПФ в течение 24 часов с момента госпитализации;
8. назначение статинов в течение 24 часов с момента госпитализации.

II. Стационарная терапия ОИМпST:

1. назначение антиагрегантов;
2. назначение β - адреноблокаторов;
3. назначение иАПФ;
4. назначение статинов.

III. Рекомендации фармакотерапии при выписке из стационара:

1. назначение антиагрегантов;
2. назначение β - адреноблокаторов;
3. назначение иАПФ;
4. назначение статинов.

Количество ЛС, назначенных одному больному, рассчитывалось путем вычисления среднего количества ЛС, применяемых на разных этапах лечения ОИМпST. Отдельно определялось среднее количество назначенных одному больному ЛС средств с доказанной и без доказанной эффективности. ЛС с доказанной эффективностью считались ЛС, соответствующие уровню доказательности IA.

Сроки госпитализации рассчитывалась на основании данных о поступлении и выписке больных.

Для оценки объема потребления ЛС использовалась методология DDD (Defined Daily Doses – определенных дневных доз) [Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2003]. DDD – средняя поддерживающая суточная доза лекарственного средства для взрослого человека массой тела 70 кг.

Объем потребления препаратов на догоспитальном этапе больным ОИМпST рассчитывался по формуле:

DDD/1000 = ОД*1000/ DDD*А,

где ОД – общая доза препаратов, которая использовалась при оказании помощи больным с ОИМпST; А – общее количество больных с данным заболеванием, доставленных врачами скорой помощи в стационар.

ОД вычислялась путем суммирования доз ЛС, применяемых на догоспитальном этапе. Определение объема потребления препаратов на догоспитальном этапе проводилось отдельно для больных, поступивших в стационары области и Саратова. DDD и АТС коды препаратов, использовавшихся врачами скорой помощи для терапии ОИМпST на догоспитальном этапе представлены в таблице 2.1.

таблица 2.1

DDD и АТС коды препаратов, использовавшихся врачами скорой помощи для терапии ОКС на догоспитальном этапе

АТС код	МНН	DDD	Ед. измерения
C01DA02	Нитроглицерин, сублингвально	2,5*	мг
C01DA08	Изосорбида динитрат, сублингвально	20*	мг
C01DA08	Изосорбида динитрат, внутрь	60*	мг
N02AA01	Морфин	30*	мг
	Тримеперидин	40**	мг

N02AB03	Фентанил	50*	мг
N02AX02	Трамадол	0,3*	г
M01AB15	Кеторолак	30*	мг
N02BB02	Метамизол натрия	3,0*	г
B01AC06	АСК[1]	0,4**	мг
B01AC04	Клопидогрел	75*	мг
B01AD01	Стрептокиназа	1,5*	МЕ
B01AD04	Урокиназа	3*	МЕ
B01AD02	Альтеплаза	0,1*	г
B01AD11	Тенектеплаза	40*	мг
B01AB01	Гепарин натрий	10*	тыс. ЕД
C07AA05	Пропранолол	0,16*	г
C07AB02	Метопролол	0,15*	г
C09AA01	Каптоприл	50*	мг
C08CA05	Нифедипин	30*	мг
C03CA01	Фуросемид	40*	мг
C01CA04	Допамин	0,5*	г
C01CA06	Фенилэфрин	4*	мг
C01AX04	Коргликон	6*	мг
C01BD01	Амиодарон	0,2*	г
C01BA02	Прокаинамид	3*	г
C01BB01	Лидокаин	3*	г
A03BA01	Атропин	1,5*	мг
	Бромдигидрохлорфенил Бензодиазепин	1**	мг
A03FA01	Метоклопрамид	30*	мг
H02AB06	Преднизолон	10*	мг
H02AB02	Дексаметазон	1,5*	мг
R06AA02	Дифенгидрамин	0,2*	г

A12CC02	Сульфат магния	1,0*	г

Примечание: [1]АСК – ацетилсалициловая кислота; *DDD – опубликованные на сайте ВОЗ; ** средняя суточная доза (DDD отсутствовали на сайте ВОЗ)

Объем потребления препаратов применяемых в исследованных стационарах выражали как DDD/1000/день. Количество DDD вычислялось как количество препарата которое применялось при данном заболевании на стационарном этапе (база данных) DDD на 1000 больных с ОИМпST в день согласно формуле [WHO collaborating centre for drug statistics methodology, Oslo, Norway]:

DDD/1000/день = ОД*1000/ DDD*Ср к-д*А,

где ОД – общая доза препарата, рассчитанная путем сложения курсовых доз препаратов всех больных; Ср к-д – средний койко-день больного с данным заболеванием; А – общее количество больных с данной патологией. При определении курсовой дозы были учтены изменения в дозировке препарата у больного, замена одного лекарственного средства на другое, отмена или назначение препарата в ходе стационарного лечения. Средний койко-день был определен путем деления суммы длительности стационарного лечения всех больных на количество больных с данным заболеванием.

DDD и АТС коды препаратов, использованных в стационарах при ОИМST представлены на таблице 2.2.

таблица 2.2

DDD и АТС коды препаратов, применяемые при ОИМST на стационарном этапе лечения

АТС код	МНН	DDD	Ед. измерения
C01DA02	Нитроглицерин, сублингвально	2,5*	мг
C01DA02	Нитроглицерин	10**	мг

	парентеральный		
C01DA08	Изосорбида динитрат, парентерально	10**	мг
C01DA08	Изосорбида динитрат, сублингвально	20*	мг
C01DA08	Изосорбида динитрат, внутрь	60*	мг
C01DA14	Изосорбида мононитрат	40*	мг
N02AA01	Морфин	30*	мг
	Тримеперидин	40**	мг
N02AB03	Фентанил	50*	мг
N02AX02	Трамадол	0,3*	г
N02AF02	Налбуфин	80*	мг
B01AC06	АСК[1]	125**	мг
B01AC06	АСК, кишечно - растворимая форма	75**	мг
B01AC04	Клопидогрел	75*	мг
B01AD01	Стрептокиназа	1,5*	МЕ
B01AD02	Альтеплаза	0,1*	г
B01AD11	Тенектеплаза	40*	мг
B01AB01	Гепарин натрий	10*	тыс. ЕД
B01AB05	Эноксапарин	2*	тыс. ЕД
B01AB06	Надропарин	2,85*	тыс. ЕД
B01AX05	Фондапаринукс	2,5*	мг
C07AA05	Пропранолол	0,16*	г
C07AB02	Метопролол	0,15*	г
C07AB03	Атенолол	75*	мг
C07AB07	Бисопролол	10*	мг
C07AB05	Бетаксолол	20*	мг

C07AB09	Эсмолол	2,2*	г
C09AA01	Каптоприл	50*	мг
C09AA02	Эналаприл	10*	мг
C09AA03	Лизиноприл	10*	мг
C09AA04	Периндоприл	4*	мг
C09AA05	Рамиприл	2,5*	мг
C09AA06	Хинаприл	15*	мг
C09AA09	Фозиноприл	15*	мг
C09AA15	Зофеноприл	30*	мг
C10AA01	Симвастатин	30*	мг
C10AA05	Аторвастатин	20*	мг
C10AA07	Розувастатин	10*	мг
C10AA02	Ловастатин	45*	мг
C08CA01	Амлодипин	5*	мг
C08DA01	Верапамил	0,24*	г
C08CA05	Нифедипин	30*	мг
C03CA01	Фуросемид	40*	мг
C03AA03	Гидрохлортиазид	25*	мг
C03BA11	Индапамид	2,5*	мг
C03CA04	Торасемид	15*	мг
C03DA01	Спиронолактон	75*	мг
C01CA04	Допамин	0,5*	г
C01CA06	Фенилэфрин	4*	мг
C01AX04	Коргликон	6*	мг
C01AA05	Дигоксин	0,25*	мг
C01AA04	Дигитоксин	0,1*	мг
	Аллапинин	0,2**	г
C01BD01	Амиодарон	0,2*	г
C01BA02	Прокаинамид	3,0*	г

C01BB01	Лидокаин	3,0*	г
A03BA01	Атропин	1,5*	мг
	Бромдигидрохлорфенил Бензодиазепин	10**	мг
A03FA01	Метоклопрамид	30*	мг
H02AB06	Преднизолон	10*	мг
H02AB02	Дексаметазон	1,5*	мг
R06AA02	Дифенгидрамин	0,2*	г
A12CC02	Сульфат магния	1,0*	г
M01AB15	Кеторолак	30*	мг
N02BB02	Метамизол натрия	3,0*	г
M01AX17	Нимесулид	0,2*	г
M01AB05	Диклофенак	0,1*	г
M01AC06	Мелоксикам	15*	мг
C01EB15	Триметазидин	40*	мг
A03AD02	Дротаверин	0,1*	г
C01EB22	Мельдоний	0,5**	г
R06AC03	Хлорпирамин	20*	мг
	Декстроза	5,0**	г
A10AB02	Инсулин	40*	ЕД
J01DD01	Цефотаксим	4,0*	г
J01DD04	Цефтриаксон	2,0*	г
J01GB06	Амикацин	1,0*	г
J01MA12	Левофлоксацин	0,5*	г
J01MA02	Ципрофлоксацин	1,0*	г
J01FA10	Азитромицин	0,3*	г
J01CA01	Ампициллин	2,0*	г
J01FA03	Медикамицин	1,0*	г
N01BA52	Сульфакамфокаин	0,6**	г

N07CA01	Бетагистин	24*	мг
N06AX14	Тианептин	37,5*	мг
A02BC01	Омепразол	20*	мг
N06BX03	Пирацетам	2,4*	г
C04AD03	Пентоксифиллин	0,3*	г
R01AD01	Беклометазон	0,4*8	мг
R05CB06	Амбраксол	0,12*	г
N04BC08	Пирибедил	0,2*	г
J01MA06	Норфлоксацин	0,8*	г
N07CA02	Циннаризин	90*	мг
R03DA05	Аминофиллин	0,6*	г

Примечание: [1]АСК – ацетилсалициловая кислота; *DDD – опубликованные на сайте ВОЗ; ** средняя суточная доза (DDD отсутствовали на сайте ВОЗ)

Для определения DDD тромболитиков формула была изменена, так как данная группа ЛС применялась только при поступлении в стационар:

DDD/1000 = ОД*1000/ DDD*А,

где ОД – общая доза препарата; А – общее количество больных с ОИМпST. ОД препарата вычислялась путем суммации курсовых доз ЛС у всех больных.

АСК использовалась в виде двух препаратов: покрытой кишечнорастворимой оболочкой АСК и «обычной» АСК в дозировке 500 мг, который с антиагрегантной целью применяли в дозировке 125 мг (1/4 часть таблетки).

Отсутствие кодов АТС некоторых препаратов в таблицах связано с отсутствием их на сайте ВОЗ. Для тех препаратов, у которых на сайте ВОЗ отсутствовала DDD, для расчетов применялась средняя суточная доза препарата.

Полученные данные обрабатывались с помощью Statistica 6. Для всех анализируемых показателей в зависимости от типа распределения данных выполнялась описательная статистика. Вычислялись: средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения; минимальное и максимальное значения; медиана; мода. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилась с помощью t-критерия Стьюдента. Поскольку при проверке гипотезы о нормальном распределении данных (критерий Колмогорова-Смирнова) не все данные имели нормальное распределение, были применены методы непараметрической статистики – критерий (Мак-Немара) хи-квадрат для количественных переменных, отношение шансов с определением точного критерия Фишера для качественных переменных. Для всех данных рассчитывался доверительный интервал. Различия считались достоверными при значении $p<0,05$.

Протокол проведения исследования рассмотрен ЛЭК ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России» (протокол от 05.04.2011г.).

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И ОБЪЕМЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ГОРОДАХ С РАЗНОЙ ЧИСЛЕННОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

3.1. Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых бригадами СМП, при оказании помощи больным ОИМпST

Проанализировано оказание догоспитальной помощи бригадами СМП при ОИМпST у 502 больных. Из них - у 290 (57,8%) пациентов в Саратове, 158 (31,5%) - в БГ, 54 (10,7%) - в СГ/МГ. Демографические данные больных представлены в таблице 3.1.

таблица 3.1.

Демографическая характеристика пациентов с ОИМпST на догоспитальном этапе

Показатель	Саратов (n=290)	БГ (n=158)	СГ/МГ (n=54)
Средний возраст, лет, женщины (M±m)	68,2±9,4	69,9±14,0*	47,6±1,2**
Средний возраст, лет, мужчины (M±m)	59,3±10,5	61,0±13,5	53,3±3,1
Мужчины, %	70,2	74,2	81,3

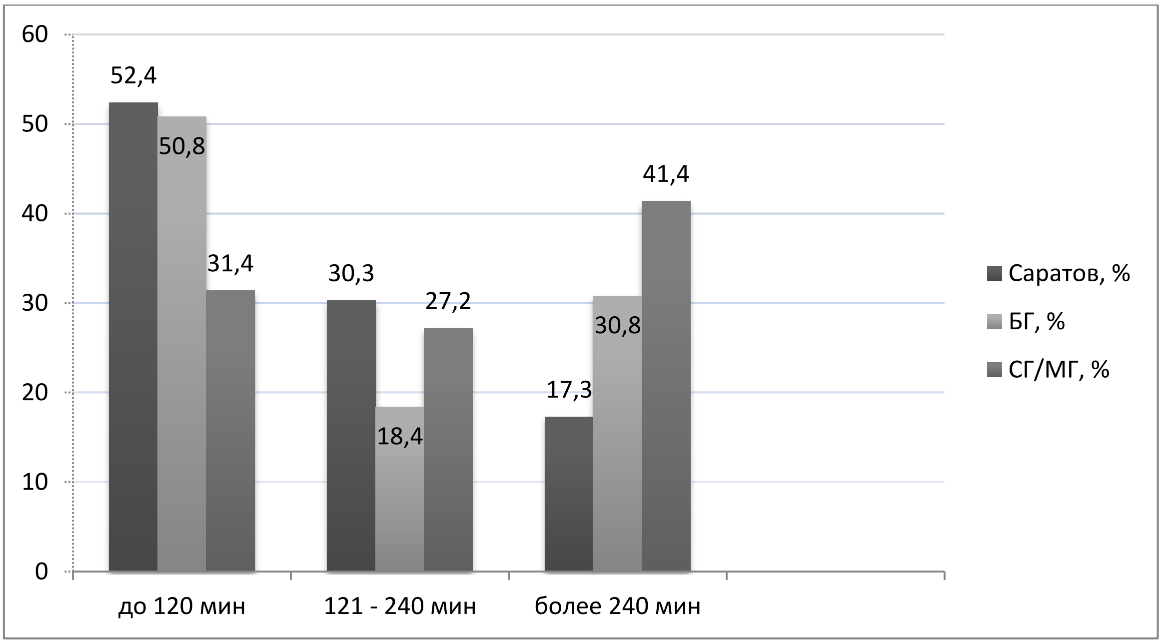
Примечание: * - $p \le 0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; ** - $p \le 0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ.

Таким образом, большинство пациентов в Саратове (70,2%), БГ (74,2%), СГ/МГ (81,3%) были мужчинами. Статистически значимых различий в соотношении мужчин и женщин между группами не выявлено.

Средний возраст пациентов ОИМпST в Саратове составил 59,3±10,5 лет у мужчин и 68,2±9,4 лет у женщин. В БГ возраст мужчин был 61,0±13,5 лет и 69,9±14,0 лет у женщин; в СГ/МГ - 53,3±3,1 и 47,6±1,2 лет, соответственно. При этом средний возраст пациентов с ОИМпST на догоспитальном этапе в Саратове и БГ области достоверно не отличался. Средний возраст мужчин в СГ/МГ был сопоставим с данными по Саратову и БГ, тогда как женщины были значительно моложе ($p<0,05$).

рисунок 3.1.

Время от начала болевого синдрома до прибытия бригады СМП в городах с различной численностью населения (%)



Среднее время от начала болевого синдрома до прибытия СМП (время «Симптом - СМП») в Саратове составило 138,8 ±27,7 минут, в БГ - 169,1 ± 26,9 минут, а в СГ/МГ – 213,8 ±52,3 (рис. 3.1). Таким образом, у пациентов с ОИМпST, проживающих в СГ/МГ, имеется тенденция к увеличению временного промежутка «Симптом - СМП» ($p>0,05$), что повышает риск развития осложнений и неблагоприятный прогноз течения заболевания [Терещенко С.Н., Жиров И.В., 2010]. Возможно, это связано как с поздним обращением пациентов за медицинской помощью, так и с организационными проблемами.

Основным методом диагностики ОИМпST на догоспитальном этапе является электрокардиография (ЭКГ). Однако у 20,6% больных Саратова, 43,4% БГ и 64,9% СГ/МГ ЭКГ обследование не было проведено. В Саратове ЭКГ диагностика на догоспитальном этапе проводилась достоверно чаще, чем в городах Саратовской области. В СГ/МГ данное обследование проводилось достоверно реже, чем в Саратове (ОШ 0,141 [ДИ 0,075 - 0,265] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 0,421 [ДИ 0,221 - 0,798] ($p<0,05$)). Ишемические изменения на ЭКГ были выявлены у всех пациентов. Чаще определялись элевация сегмента ST электрокардиограммы и наличие патологического зубца Q, что в сочетании с клинической картиной позволяло диагностировать ОИМпST и определять дальнейшую тактику фармакотерапии (табл. 3.2).

таблица 3.2.

Изменения ЭКГ у пациентов с ОИМпST, зарегистрированные на догоспитальном этапе (%)

ЭКГ изменения	Саратов (n=290)	БГ (n=158)	СГ/МГ (n=54)
Элевация сегмента ST	83,7	96,6	92,3
Патологический зубец Q	35,1	53,4	7,7
Блокада левой ножки пучка Гиса	1,2	-	-

Прогноз и течение ОИМпST в значительной степени определяются адекватностью и объемом неотложной помощи на догоспитальном этапе [Van de Werf F., et al., 2008].

При оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе пациентам с ОИМпST в Саратове одному больному назначалось в среднем 4,1±1,1 ЛС. В БГ - 3,3±1,2 ЛС. В СГ\МГ - 2,1±0,9 ЛС. При этом, назначение ЛС с доказанной эффективностью (т.е. улучшающих прогноз заболевания) в

Саратове на одного больного составило 2,2±0,4 ЛС, в БГ - 1,5±0,3 ЛС, а в МГ/СГ - 1,4±0,2 ЛС. Прослеживается тенденция, что качество оказания помощи на догоспитальном этапе пациентам с ОИМпST ухудшается с уменьшением численности населения города. Однако, во всех исследуемых группах только половина ЛС, назначенных пациентам с ОИМпST на догоспитальном этапе, являлись ЛС с доказанной эффективностью. При этом количество назначений ЛС с доказанной эффективностью выше в Саратове по сравнению с БГ и МГ/СГ области, а часть пациентов (11,2%) с ОИМпST в СГ/МГ остается на догоспитальном этапе вообще без лекарственной терапии.

Основными направлениями медикаментозного лечения ОИМпST на догоспитальном этапе являются обезболивание, антитромбоцитарная и реперфузионная терапия [Кропачева Е.С., Панченко Е.П., 2013].

В таблице 3.3 представлены группы ЛС, назначенные пациентам с ОИМпST на догоспитальном этапе.

таблица 3.3.

Частота (%) назначения различных фармакологических групп ЛС для терапии ОИМпST на догоспитальном этапе

Фармакологическая группа	Саратов (n=290)	БГ (n=158)	СГ/МГ (n=54)
Нитраты	92,4*	82,7**	24,1***
Наркотические анальгетики	87,2*	33,9**	18,5***
Ненаркотические анальгетики	13,2*	52,3	37,5***
Антиагреганты	53,4	41,5**	16,2***
Тромболитики	18,7*	5,6	-
Антикоагулянты	35,1*	13,7**	3,7***
β-адреноблокаторы	22,9*	5,7**	3,7***

ИАПФ[1]	13,2*	3,1	-
БКК[2]	1,3	1,8	-
Другие препараты	40,9*	52,1	38,2

Примечание: [1]ИАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; [2]БКК - блокаторы кальциевых каналов; * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

На догоспитальном этапе терапии ОИМпST нитраты в Саратове применялись у 92,4% больных (таблица 3.3), у 4,8% пациентов - имелись противопоказания (выраженная артериальная гипотония, выраженная брадикардия с ЧСС < 50 ударов в 1 минуту, выраженная тахикардия с ЧСС > 100 в 1 минуту), у 2,8% - не использовались. В БГ данная лекарственная группа применялась у 82,7% больных, 11,4% пациентов - имели противопоказания (выраженная артериальная гипотония, выраженная бради- или тахикардия), у 5,9% - не назначались. В СГ/МГ нитраты использовались у 24,1% больных (табл. 3.3). В СГ/МГ нитраты применялись реже (по сравнению с Саратовом (ОШ 0,026 [ДИ 0,012 - 0,055] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 0,065 [ДИ 0,030 - 0,138] ($p<0,05$), а в БГ реже, чем в Саратове (ОШ 2,580 [ДИ 1,377 - 4,577]($p<0,05$)).

Из назначенных в Саратове нитратов 96% предписаний пришлось на нитроглицерин в виде таблеток для сублингвального применения (28,4%) или спрея (67,6%), 2,2% - на изосорбида динитрат в виде спрея и 1,8% - на изосорбида динитрат в виде таблеток для приема внутрь (табл. 3.4). У всех больных в БГ препараты нитроглицерина применялись только сублингвально в виде таблеток (67,4%) или спрея (32,6%). В СГ/МГ также во всех случаях применялся нитроглицерин в виде таблеток для сублингвального применения (75,9%) или спрея (24,1%). Внутривенная инфузия нитроглицерина не проводилась ни одному больному.

таблица 3.4.

Структура (%) назначения отдельных ЛС внутри фармакологических групп на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи пациентам с ОИМпST

Фармакологическая группа	МНН	Саратов (n=290)	БГ (n=158)	СГ/МГ (n=54)
Нитраты	Нитроглицерин, сублингвально	96,0	100	100
	Изосорбида динитрат, сублингвально	2,2	-	-
	Изосорбида динитрат, внутрь	1,8	-	-
Наркотические анальгетики	Морфин	81.5	80,7	96,2
	Тримеперидин	8,5	20,3**	3,8***
	Омнопон	5,5	-	-
	Фентанил	1.0	-	-
	Трамадол	3,5	-	-
Ненаркотические анальгетики	Кеторолак	83,3	-	25,0***
	Метамизол натрия	16,7*	100	75,0***
Антиагреганты	АСК	93,2	100	100
	АСК к.	4,3	-	-
	Клопидогрел	2,5	-	-
Тромболитики	Стрептокиназа	-	33,3	-
	Урокиназа	-	66,7	-
	Альтеплаза	22,4	-	-
	Проурокиназа	47,3	-	-

	Тенектеплаза	30,3	-	-
Антикоагулянты	НФГ	100	100	100
β-адреноблокаторы	Пропранолол	97,3	100	100
	Метопролол	2,7	-	-
ИАПФ[1]	Каптоприл	100	100	-
БКК[2]	Нифедипин	100	100	-

Примечание: [1]ИАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; [2]БКК - блокаторы кальциевых каналов; * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Наркотические анальгетики назначались 87,2% пациентов в Саратове, из них: в 4,8% случаев - без предварительного применения нитратов, в 82,4% - после приема нитратов. В БГ наркотические анальгетики применялись в 33,9% случаев, из них: в 8,7% - без предварительного применения нитратов и в 25,2% - после нитратов. В СГ/МГ наркотические анальгетики предписывались только 18,5% больных, из них: 16,6% - без предварительного применения нитратов, 1,9% - после нитратов (табл. 3.3). Следовательно, наркотические анальгетики на догоспитальном этапе терапии ОИМпST в Саратове назначались достоверно чаще, чем в городах Саратовской области (ОШ 13,546 [ДИ 8,402 – 21,839] (($p<0,05$)при сравнеии с БГ) (ОШ 30,0,86 [ДИ 13,952 – 64,877]. В БГ данная группа ЛС применялись чаще (ОШ 0,450 [ДИ 0,210 – 0,964]($p<0,05$), чем в СГ/МГ.

Из наркотических анальгетиков в Саратове использовались морфин в 81,5% случаев, тримеперидин - в 8,5%, омнопон – в 5,5%, фентанил - в 1,0% и трамадол – в 3,5%. В БГ применялись: морфин в 80,7%, тримеперидин – в 20,3% случаев. А в СГ/МГ из наркотических анальгетиков предписывались морфин в 96,2% случаев и тримеперидин - в 3,8% (табл. 3.4). Для обезболивания ОИМпST морфин является препаратом выбора, т.к. кроме обезболивающего свойства обладает седативным и вазодилатирующим эффектом [Чучалин А.Г.,2006]. Согласно рекомендациям, вводить морфин необходимо внутривенно. В Саратове (из тех, кому назначался морфин) внутривенный путь введения использовался в 97,5% случаев, а в 2,5% - подкожный или внутримышечный путь введения. В БГ путь введения соответствовал рекомендованному, в СГ/МГ у 91,6% больных морфин вводился внутривенно, у 8,4% использовался внутримышечный путь введения.

В Саратове ненаркотические анальгетики назначались 13,2% пациентов с ОИМпST. Из них в 89,5% случаев - после предварительного применения нитратов, в 10,5% - без использования нитратов. В БГ ненаркотические анальгетики назначались 52,3% больных. Из них в 86,7% случаев - после предварительного применения нитратов, в 13,3% - без применения нитратов. В СГ/МГ данные ЛС применялись у 37,5% больных. Из них в 16,7% случаев после предварительного применения нитратов, в 83,3 % - без нитратов (табл. 3.3). При этом в Саратове ненаркотические анальгетики применялись достоверно реже (ОШ 0,139 [ДИ 0,088 – 0,221] ($p<0,05$) по сравнению с БГ и (ОШ 0,256 [ДИ 0,133 – 0,490] ($p<0,05$)) по сравнению с СГ/МГ), чем в городах Саратовской области. В БГ и СГ/МГ для купирования болевого синдрома назначались преимущественно ненаркотические анальгетики, что является необоснованным, т.к. повышается риска смерти и осложнений [Olsen A. M. S. et al., 2012]. При этом достоверных различий в частоте применения данной группы в БГ и СГ/МГ не было (ОШ 0,545 [ДИ 0,289 – 1,028] ($p>0,05$)), чем в БГ.

Из ненаркотических анальгетиков в Саратове использовали: кеторолак в 83,3% случаев, метамизол натрия - в 16,7%. В БГ в 100% случаях использовался метамизол натрия. В СГ/МГ из ненаркотических анальгетиков предписывались: кеторолак в 26% случаев и метамизол натрия - в 74% (табл. 3.4).

Назначение антиагрегантной терапии на догоспитальном этапе показано всем пациентам с ОИМпST [Рекомендации ВНОК, 2007]. ЛС данной группы использовались у 53,4% больных Саратова, у 41,5% - в БГ, у 16,2% - пациентов СГ/МГ. Достоверных различий между Саратовом и БГ не выявлено (ОШ 0,802 [ДИ 0,542 – 1,187] ($p>0,05$)). В СГ/МГ ЛС данной группы использовались реже (ОШ 5,740 [ДИ 2,706 – 12,177] ($p<0,05$) по сравнению с Саратовом и (ОШ 3,494 [ДИ 1,597 – 7,644] ($p<0,05$) БГ).

В качестве антиагрегантов в Саратове (табл. 3.4.) использовались: АСК - в 93,2%, АСК к. - в 4,3% , клопидогрел – в 2,5% случаев. Назначение АСК к. является нерациональным, т.к. абсорбция лекарственной формы, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, замедлена на 3-6 часов по сравнению с ацетилсалициловой кислотой без такой оболочки (абсорбция 10-20 мин.), а у пациентов с данной патологией временной фактор имеет решающее значение [Аляви А.Л. и соавт., 2009]. Двойная антитромбоцитарная терапия на догоспитальном этапе не проводилась ни одному больному. БГ и СГ/МГ из антиагрегантов использовалась только АСК. Данное ЛС на догоспитальном этапе назначалось в Саратове в дозе 426,5±12,1 мг, в БГ - 407,0±24,2 мг, в СГ/МГ - 416,6±18,3 мг, что превышало рекомендованные (160 - 325 мг) дозы.

Для восстановления коронарного кровотока на догоспитальном этапе тромболитическая терапия проводилась у 18,7% больных в Саратове (из них у 97,6% эффективно), у 5,9% - не проведена по причине обращения за медицинской помощью позднее 12 часов после начала болевого приступа, 4,8% пациентов - имели противопоказания (1,7% - систолическое АД>180 мм.рт.ст., 1% - перенесенный ишемический инсульт, 2,1% - обострение язвенной болезни желудка). 70,6% больных данный вид терапии не назначался. В БГ догоспитальная тромболитическая терапия проводилась у 5,6% больных ОИМпST (из них у 99,3% эффективно), у 12,1% - не была проведена по причине обращения за медицинской помощью позднее 12 часов, 6,5% - имели противопоказания (3,3% - систолическое АД>180 мм.рт.ст., 1,6% - перенесенный ишемический инсульт, 1,6 - обострение язвенной болезни желудка), у 75,5% не проводилась. В СГ/МГ догоспитальная тромболитическая терапия не проводилась (табл. 3.3), несмотря на то, что использование тромболитических препаратов снижает госпитальную летальность, а эффективность фармакотерапии напрямую зависит от времени от начала болевого приступа до начала лечения [Бондаренко Л.А. и соавт., 2012]. Таким образом, в Саратове догоспитальный тромболизис проводился достоверно чаще, чем в БГ (ОШ 3,788 [ДИ 1,816 – 7,899] ($p<0,05$)), в СГ/МГ данный вид терапии вообще не применялся.

Структура назначений тромболитических препаратов (табл. 3.4) в Саратове была следующей: проурокиназа применялась в 47,3% случаев, тенектеплаза - в 30,3%, альтеплаза - в 22,4%. В БГ 32,9% случаев использовалась стрептокиназа, а в 67,1% - проурокиназа.

В Саратове антикоагулянты назначались 35,1% больных с ОИМпST, что достоверно чаще ($p<0,05$), чем в БГ и СГ/МГ (13,7% и 3,7%, соответственно). Во всех городах в 100% случаев применялся НФГ. Путь введения препарата во всех случаях был внутривенным.

Согласно рекомендациям ВНОК НФГ пациентам с ОИМпST необходимо назначаться внутривенно болюсом в дозе, не превышающей 4000 МЕ из-за риска кровотечений. Средние дозы вводимого на догоспитальном этапе НФГ составили по Саратову- 4,7±0,8 тыс. МЕ, в БГ - 4,8±0,2 тыс. МЕ, в СГ/МГ - 4,6±0,3 тыс. МЕ. Превышение рекомендованной дозы выявлено в Саратове у 75,8% больных, в БГ – у 83,3%, в СГ/МГ - у 89,5%, что повышает риск развития кровотечений.

β – адреноблокаторы были предписаны 22,9% пациентам в Саратове. В БГ и СГ/МГ данные ЛС на догоспитальном этапе назначались в единичных случаях (5,7% и 3,7%, соответственно). Таким образом, назначение β - адреноблокаторов в Саратове было достоверно чаще (ОШ 0,205 [ДИ 0,099 – 0,423] ($p<0,05$) по сравнению с БГ; ОШ 0,130 [ДИ 0,030 – 0,550] ($p<0,05$) по сравнению с СГ/МГ), чем в городах Саратовской области.

Структура предписаний β – адреноблокаторов в Саратове: в 97,3% случаев - пропранолол, в 2,7% - метопролол. В БГ и СГ/МГ в 100% случаев использовался пропранолол (табл. 3.4.). У всех больных данные ЛС назначались внутрь, что увеличивало время наступления их эффекта.

В Саратове ингибиторы АПФ назначались 13,2% больных, в БГ - 3,1%. В 100% случаев данная фармакологическая группа была представлена каптоприлом. Пациентам СГ/МГ данные ЛС не назначались. Начинать терапию иАПФ, рекомендовано в течение первых 24 часов заболевания после поступления в стационар [Терещенко С.Н., Жиров И.В., 2010].

Применение блокаторов кальциевых каналов (БКК) во всех городах было незначительным.

ЛС других групп (диуретики, антигистаминные, глюкокортикоиды, спазмолитики, сердечные гликозиды) назначались 40,9% пациентам Саратова, 52,1% - БГ, 38,2% - СГ/МГ (табл. 3.3). Статистически значимых различий в назначении данных групп между Саратовом и СГ/МГ Саратовской области не выявлено (ОШ 1,078 [ДИ 0,594 – 1,954] ($p>0,05$)). В БГ назначение ЛС других групп было выше (ОШ 1,572 [ДИ 1,064 – 2,323] ($p<0,05$) по сравнению с Саратовом; ОШ 1,695 [ДИ 0,903 – 3,183] ($p>0,05$) по сравнению с БГ).

Данные средства в основном использовались в качестве симптоматических средств, для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний.

таблица 3.5.

Частота (%) назначения ЛС других групп на догоспитальном этапе пациентам ОИМпST

МНН	Саратов (n=290)	БГ (n=158)	СГ/МГ (n=54)
Фуросемид	4,2	7,3	-
Допамин	13,5	9,7	5,5
Фенилэфрин	-	5,2	11,1
Коргликон	-	-	9,1

Амиодарон	3,4	-	-
Прокаинамид	2,7	-	-
Лидокаин	2,7	-	-
Атропин	7,7*	17,1	-
Бромдигидрохлорфенил бензодиазепин	13,5	-	-
Метоклопрамид	8,2	-	16,6
Преднизолон	2,5	-	-
Дексаметазон	-	9,7**	18,1
Дифенгидрамин	-	15,7	-
Сульфат магния	-	10,8	-

Примечание: * - p≤0,05 при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - p≤0,05 при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - p≤0,05 при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Обращает на себя внимание, назначение в БГ дифенгидрамина (15,7% больных), а также достаточно частое (18,1%) применение глюкокортикоидов в СГ/МГ (табл. 3.5). Использование глюкокортикоидов при ОИМпST может послужить причиной такого осложнения как разрыв миокарда [Верткин Л.А. и соавт., 2007]. Применение сердечных гликозидов в острой стадии инфаркта миокарда нежелательно из-за опасности возникновения дигиталисных аритмий [Рекомендации ВНОК, 2007], тем не менее, в СГ/МГ отмечено частое назначение препаратов данной группы (9,1% больных) (табл. 3.4).

При сохраняющемся возбуждении или выраженном тревожном состоянии показано внутривенное введение бензодиазепинов в дозе 2,5 -10 мг [Van de Werf F., et al., 2008]. Назначение данных ЛС на догоспитальном этапе зафиксировано в 13,5% случаев в Саратове. У 95,4% больных использовался внутривенный путь введения, 4,6% - внутримышечный, что является отступлением от рекомендаций. Во всех случаях бензодиазепины применялись в дозе 10 мг совместно с наркотическими анальгетиками.

Таким образом, из ЛС с доказанной эффективностью, в острый период инфаркта миокарда (нитраты внутривенно, АСК, тромболитики, НФГ, β - адреноблокаторы внутривенно) в Саратове достоверно чаще ($p<0,05$ по сравнению с городами Саратовской области) назначались АСК, НФГ, проводилась тромболитическая терапия. При сравнении данного показателя между БГ и СМ/МГ Саратовской области, ЛС с доказанной эффективностью чаще ($p<0,05$) применяли в БГ. Тем не менее, внутривенное назначение нитратов и β - адреноблокаторов не зафиксировано ни в одном из городов. Более того, у части пациентов по неустановленным причинам нитроглицерин не применялся и сублингвально. Кроме того, недостаточно назначалась АСК, не соблюдались ее рекомендованные дозы. Остается низкой частота назначения морфина в БГ и СГ/МГ. В СГ/МГ Саратовской области ни одному из пациентов не проведена тромболитическая терапия, в БГ данная терапия проводилась менее 1/10 части больных, в Саратове менее 1/5. Во всех исследуемых группах у 2/3 больных выявлено превышение вводимых доз НФГ, что повышает риск развития кровотечений. В то же время выявлен достаточно высокий процент назначения ЛС, которые ухудшают течение и исход заболевания: использование ненаркотических анальгетиков, а так же применение дифенгидрамина в БГ и глюкокортикоидов в СГ/МГ. Кроме того, согласно полученным результатам части больных в СГ/МГ на догоспитальном этапе вообще не назначается лечение.

3.2. Объемы потребления ЛС при оказании неотложной помощи больным с ОИМпST бригадами СПМ

Объемы потребления ЛС различных фармакологических групп (количество DDD на 1000 пациентов с ОИМпST) на догоспитальном этапе терапии пациентов с ОИМпST указаны в таблице 3.2.1.

таблица 3.2.1

Объемы потребления ЛС различных фармакологических групп на догоспитальном этапе терапии пациентов с ОИМпST

Фармакологическая группа	DDD/1000 больных		
	Саратов	БГ	СГ/МГ
Нитраты	725,9*	305,8**	250***
Наркотические анальгетики	253,4*	148,8**	106,4***
Ненаркотические анальгетики	40,3	51,7**	107,9***
Антиагреганты	673,5*	422,4**	227,9***
Тромболитики	455,3*	23,3	-
Антикоагулянты	210,8*	50**	23,5***
β-адреноблокаторы	44,4*	17,2	7,3***
ИАПФ[1]	113,8*	23,1	-
БКК[2]	7,7	5,7	-
Другие препараты	219,1*	327,8**	278,7***

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

На догоспитальном этапе оказания медицинской помощи пациентам с ОИМпST в Саратове наибольший объем потребления имели препараты группы нитратов ($p<0,05$ при сравнении с БГ и СГ/МГ). В статистически значимо меньшем объеме данная фармакологическая группа применялась в СГ/МГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). Объем потребления наркотических анальгетиков также достоверно был выше в Саратове ($p<0,05$ при сравнении с БГ и СГ/МГ). Наименьший объем потребления данных ЛС был в СГ/МГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). Ненаркотические анальгетики в наибольшем объеме потреблялись в СГ/МГ ($p<0,05$). Между

Саратовом и БГ достоверных различий в объеме потребления ЛС данной группы препаратов не было (p>0,05). Объем потребления антиагрегантов и антикоагулянтов в Саратове был статистически значимо выше (p<0,05), чем в городах Саратовской области. В СГ/МГ данные ЛС применялись в статистически значимо меньшем объеме потребления (p<0,05 при сравнении с Саратовом и БГ). Объем потребления тромболитиков и иАПФ в Саратове был достоверно больше чем в БГ (p<0,05). В Саратове на догоспитальном этапе объем потребления β – адреноблокаторов статистически значимо превышал объем потребления данных ЛС в городах Саратовской области (p<0,05), тогда как достоверных различий по сравниваемым величинам между БГ и СГ/МГ не было (p>0,05). Объемы потребления БКК в Саратове и БГ на догоспитальном этапе были сопоставимы (p>0,05). Наибольший объем потребления препаратов других фармакологических групп был выявлен в БГ (p<0,05 при сравнении с Саратовом и СГ/МГ). В Саратове объем потребления данных ЛС был статистически значимо меньше (p<0,05 при сравнении с БГ и СГ/МГ).

Объемы потребления отдельных ЛС внутри фармакологических групп (количество DDD на 1000 пациентов с ОИМпST) на догоспитальном этапе терапии пациентов с ОИМпST указаны в таблице 3.2.2.

таблица 3.2.2.

Объемы потребления отдельных ЛС внутри фармакологических групп на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи пациентам с ОИМпST

МНН	DDD/1000 больных		
	Саратов	БГ	СГ/МГ
Нитроглицерин, сублингвально	330,1	305,8**	250***
Изосорбида	162,5	-	-

динитрат, сублингвально			
Изосорбида динитрат, внутрь	233,3	-	-
Морфин	204,6*	143,6**	76,9***
Тримеперидин	40,5*	5,2**	29,4
Фентанил	3,7	-	-
Трамадол	4,6	-	-
Кеторолак	24,1	-	58,8***
Метамизол натрия	16,2*	51,7	49,1***
АСК	650,4*	422,4**	227,9***
Клопидогрел	23,1	-	-
Стрептокиназа	-	17,2	-
Урокиназа	-	6,1	-
Альтеплаза	87,9	-	-
Проурокиназа	254,6	-	-
Тенектеплаза	112,8	-	-
НФГ	210,8*	50**	23,5***
Пропранолол	34,7	17,2	7,3***
Метопролол	9,7	-	-
Каптоприл	113,8*	23,1	-
Нифедипин	7,7	5,7	-

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Наибольший объем потребления принадлежит АСК. В Саратове АСК применялась статистически значимо в большем объеме, чем в городах Саратовской области ($p<0,05$), тогда как в СГ/МГ АСК применялась статистически значимо в меньшем объеме ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). Несколько меньший объем потребления нитроглицерина для сублингвального применения. Достоверных различий по данному показателю между Саратовом и БГ выявлено не было ($p>0,05$), тогда как в СГ/МГ данные ЛС применялись в меньшем объеме ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). НФГ и морфин использовались в Саратове примерно в одинаковом объеме. Объем потребления в Саратове превышал значения объема потребления данных ЛС в БГ и СГ/МГ ($p<0,05$). Наименьший объем потребления НФГ и морфина выявлен в СГ/МГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). Объем потребления пропранолола в Саратове и БГ был сопоставим ($p>0,05$), в СГ/МГ данное ЛС использовалось статистически значимо в меньшем объеме ($p<0,05$). Объем потребления кеторолака и метамизола натрия в Саратове был достоверно меньше, чем в городах Саратовской области ($p<0,05$).

Самый большой объем потребления на догоспитальном этапе из ЛС улучшающих прогноз и исход заболевания, имела АСК. В несколько меньшем объеме использовались НФГ и нитраты. Для купирования болевого синдрома морфин использовался в небольшом объеме в Саратове и БГ, и значительно меньшем в СГ/МГ. Так же в городах области выявлены низкие объемы потребления тромболитических препаратов и β – адреноблокаторов. Следовательно, с уменьшением численности населения города качество проводимой лекарственной терапии на догоспитальном этапе лечения ОИМпST ухудшается.

ГЛАВА 4. ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST, И ОБЪЕМЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ГОРОДАХ С РАЗНОЙ ЧИСЛЕННОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ

4.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных, включенных в исследование

Учитывая критерии включения/исключения, было подвергнуто анализу 632 истории болезней пациентов с ОИМпST, госпитализированных в кардиологические и терапевтические отделения стационаров Саратова и Саратовской области с 01.01.2010 по 31.12.2011 гг. Из них 50,3% (318 человек) были пациентами Саратова, 31% (196 человек) - БГ и 18,7% (118 человек) СГ/МГ.

таблица 4.1.1.

Демографические показатели пациентов с ОИМпST

Показатель	Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
Средний возраст, женщины (M±m)	69,3±11,6	71,1±9,5*	51,8±12,5**
Средний возраст, мужчины (M±m)	59,1±11,7	60,0±12,5	52,3±12,1
Мужчины, %	68,2	66,7	78,5
Возраст старше 75 лет, %	13,1	29,3	-

Примечание: * - p≤0,05 при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; ** - p≤0,05 при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Во всех сравниваемых группах преобладали пациенты мужского пола, максимальное их количество зарегистрировано в СГ/МГ (78,5%) (табл. 4.1.1). В Саратове средний возраст мужчин составил 59,1±11,7 лет, в БГ - 60,0±12,5 лет, в СГ/МГ - 52,3±12,1 лет. Статистически значимых различий по показателю среднего возраста между больными в Саратове и БГ не выявлено (p>0,05). В СГ/МГ средний возраст мужчин был меньше (p>0,05).

Средний возраст женщин в Саратове составил 69,3±11,6 лет, в БГ - 71,1±9,5 лет, в СГ/МГ - 51,8±12,5 лет (табл. 4.1.1). Статистически значимых различий по показателю среднего возраста между Саратовом и БГ не выявлено (p>0,05). В СГ/МГ средний возраст женщин был меньше (p<0,05) чем в Саратове и БГ.

Таким образом, в СГ/МГ пациенты с ОИМпST обоего пола были моложе, чем в Саратове и БГ. Возможно, это связано с более тяжелыми условиями жизни в данных населенных пунктах [Зыкова Н.В., и др.,2011].

Данные анамнеза больных, включенных в исследование, представлены в таблице 4.1.2.

таблица 4.1.2.

Данные анамнеза больных (%) с ОИМпST Саратова и Саратовской области

Состояние/заболевание	Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
ИБС. Стенокардия напряжения	62,3	69,5**	38,1***
ИБС. Перенесенный ИМ	23,8	20,4	11,4***
Артериальная гипертония	88,2	77,9	68,5***
Ишемический инсульт/ТИА[1]	6,5	4,3	2,8
Реваскуляризация миокарда: ангиопластика/АКШ[2]	1,9	2,1	-
Хроническая сердечная	47,8	49,1	59,4***

недостаточность, I - IV функциональных классов по NYHA			
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	2,6	9,7	-
Сахарный диабет 2 типа	12,4	11,7	6,6

Примечание: [1]ТИА - транзиторная ишемическая атака; [2] - АКШ - аортокоронарное шунтирование; * - p≤0,05 при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - p≤0,05 при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - p≤0,05 при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Стенокардия напряжения до включения в исследование была у 62,3% больных Саратова, 69,5% - БГ и 38,1% - СГ/МГ (табл. 4.1.2). Инфаркт миокарда ранее перенесли 23,8% пациентов Саратова, 20,4% - БГ и 11,4% - СГ/МГ (табл. 4.1.2). Вышеуказанные формы ИБС в СГ\МГ регистрировались реже (ОШ 2,676 [ДИ 1,732 – 4,136] (p<0,05) по сравнению с Саратовом и (ОШ 3,677 [ДИ 2,275 – 5,941] (p<0,05)) БГ). Вероятно, это связано с более молодым возрастом больных и особенностями сбора анамнеза.

Артериальная гипертония зарегистрирована у 88,2% пациентов в Саратове, 77,9% - в БГ, 68,5% - в СГ/МГ (табл. 4.1.2).

По данным анамнеза 6,5% пациентов Саратова, 4,3% - БГ и 2,8% - СГ/МГ перенесли нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака) (табл. 4.1.2).

Анамнестические данные о реваскуляризации миокарда присутствовали у единичных больных Саратова (1,9%) и БГ (2,1%). Наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности I-IV функциональных классов по NYHA в Саратове (47,8%) (ОШ 0,953 [ДИ 0,668 – 1,361] (p>0,05) по сравнению с БГ) и БГ (49,1%) (ОШ 1,519 [ДИ 0,957 – 2,410] (p>0,05) по сравнению с СГ/МГ) статистически значимо не отличались. В СГ/МГ (59,4%) встречалась чаще, чем в Саратове (ОШ 0,627 [ДИ 0,409 – 0,963](p<0,05)).

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей зафиксирован в историях болезней 2,6% пациентов Саратова и 9,7% - БГ (табл. 4.1.2).

Данные по частоте сахарного диабета 2 типа в изученной когорте больных в Саратове и БГ были сопоставимы (12,4% и 11,7% соответственно). В СГ/МГ сахарный диабет 2 типа встречался реже - 6,6% случаев (ОШ 1,922 [ДИ 0,870 – 4,243] ($p>0,05$)) по сравнению с Саратовом и (ОШ 1,828 [ДИ 0,789 – 4,231] ($p>0,05$)) БГ.

Клиническая характеристика больных на момент госпитализации представлена в таблице 4.1.3.

таблица 4.1.3.

Клиническая характеристика больных (%) Саратова и Саратовской области на момент госпитализации

Показатель	Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
ЧСС[1]>100	13,5*	6,4	2,8***
САД[2]<100	4,1*	9,7	16,6***
Острая сердечная недостаточность III-IV класса по T. Killip	13,4*	74,2**	53,9***

Примечание: [1]ЧСС - частота сердечных сокращений; [2]САД - систолическое артериальное давление; * - $p\leq0,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p\leq0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p\leq0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Пациенты с частотой сердечных сокращений более 100 ударов в минуту регистрировались достоверно чаще в Саратове (13,5%), чем в БГ (6,4%) (ОШ 0,417 [ДИ 0,214 – 0,812] ($p<0,05$)) и в СГ/МГ (2,8%) (ОШ 0,166 [ДИ 0,050 – 0,548] ($p<0,05$)). Достоверных различий между БГ и СГ/МГ не выявлено (ОШ 0,341 [ДИ 0,094 – 1,237] ($p>0,05$)).

Низкое (<100 мм. рт. ст.) систолическое давление чаще фиксировалось у пациентов СГ/МГ (16,6%) (ОШ 4,502 [ДИ 2,146 – 9,446] (p<0,05)) и БГ (9,7%) (ОШ 0,631 [ДИ 1,214 – 5,222] (p<0,05)), чем в Саратове (4,1%). Статистически значимых различий между БГ и СГ/МГ не выявлено (ОШ 0,559 [ДИ 0,282 – 1,106] (p>0,05)).

Острая сердечная недостаточность III - IV класса по клинической классификации T. Killip, при госпитализации была зафиксирована у 13,4% больных Саратова, что достоверно реже, чем у пациентов БГ (74,2%) (ОШ 0,053 [ДИ 0,033 – 0,084] (p<0,05)) и СГ/МГ (53,9%) (ОШ 0,132 [ДИ 0,081 – 0,215] (p<0,05)).

Таким образом, вышеуказанные данные свидетельствует о более тяжелом состоянии на момент госпитализации пациентов Саратовской области. И косвенно подтверждает более качественную медицинскую помощь на догоспитальном этапе в Саратове. Большее количество в Саратове пациентов с ЧСС > 100 уд. мин, чем в городах Саратовской области, скорее всего связано с неадекватным отображением реальной клинической картины врачами в историях болезней, т.к. при высоких классах острой сердечной недостаточности характерно наличие тахикардии.

Распространенность факторов риска у пациентов с ОИМпST Саратова и Саратовской области представлена в таблице 4.1.4.

таблица 4.1.4.

Распространенность факторов риска ОИМпST (%)

Показатель	Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
Возраст (> 55 лет для мужчин, > 60 лет для женщин)	69,8*	61,1**	48,8***
Гиперлипидемия[1]	1,4	1,7	1,8

Ожирение	62,1	53,8**	36,1***
Курение	42,2*	23,4**	51,4

Примечание: [1]гиперлипидемия по данным анамнеза; * - р≤0,05 при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - р≤0,05 при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - р≤0,05 при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Пациенты возрастной категории > 55 лет для мужчин, > 60 лет для женщин, составили 69,8% в Саратове, 61,1% в БГ и 48,8% в СГ/МГ. Достоверно реже данный фактор риска встречался в СГ/МГ (ОШ 2,474 [ДИ 1,604 – 3,816] (р<0,05) по сравнению с Саратовом; ОШ 1,006[ДИ 0,637 – 1,589] (р>0,05) по сравнению с БГ).

Частота гиперлипидемии, указанная в анамнезе (у 1,4% пациентов Саратова (ОШ 1,220 [ДИ 0,270 – 5,510] (р>0,05) по сравнению с БГ), 1,7% - БГ (ОШ 0,901 [ДИ 0,148 – 5,475] (р>0,05) по сравнению с СГ/МГ) и 1,8% - СГ/МГ (ОШ 0,738 [ДИ 0,133 – 4,088] (р>0,05) по сравнению с Саратовом), статистически значимо не отличалась. И свидетельствует о низкой информированности населения о состоянии у него липидного обмена.

У значительной части пациентов выявлено ожирение. Показатель в Саратове и БГ составил 61,2% и 53,8% соответственно. У пациентов СГ/МГ данный показатель составил 36,1%, что ниже, чем в Саратове (ОШ 2,831 [ДИ 1,824 – 4,391] (р<0,05)) и БГ (ОШ 2,087 [ДИ 1,305 – 3,340] (р<0,05)).

В Саратове курящие больные составили 42,2% случаев, в БГ - 23,4%, в СГ/МГ - 51,4%. При сравнении групп по данному признаку выявлено, что в БГ курящие пациенты встречались реже, чем в Саратове (ОШ 0,421 [ДИ 0,282 – 0,627] (р<0,05) и СГ/МГ (ОШ 0,296 [ДИ 0,181 – 0,483] (р<0,05). Скорее всего, это объясняется особенностями сбора анамнеза.

Полученные результаты совпадают с современными представлениями о факторах риска развития ОИМпST.

Таким образом, в изученной когорте больных с ОИМпST преобладали мужчины, что совпадает с данными российских и зарубежных регистров

[Hasdai D. et al., 2002; Mandelzweig L. et al., 2006; Elbarouni B. et al., 2009; Эрлих А. Д., Грацианский Н.А., 2009]. Средний возраст пациентов Саратова и БГ превышал 55 лет у мужчин и 60 лет у женщин, что так же совпадает с демографическими данными крупных эпидемиологических исследований [Steg G. et al., 2002; Zahn R. et al., 2003; Ferrieres J. et al., 2010; Bakhai A. et al., 2011]. Средний возраст пациентов СГ/МГ был моложе 60-ти лет. Это сопоставимо с данными регистра ОКС СОККД проведенного в Самаре [Дупляков Д.В. и др., 2010]. Распространенность артериальной гипертонии, стенокардии напряжения, перенесенного ранее инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности в Саратове сопоставима с данными регистра РЕКОРД [Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., 2009, 2010]. Распространенность облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, сахарного диабета 2 типа была значительно (в 2-2,5 раза) меньше, чем в РЕКОРДе. Указание на наличие различных форм ИБС, сахарного диабета в СГ/МГ встречались реже, что видимо, связано с более молодым возрастом пациентов.

При анализе полученных данных состояние пациентов Саратовской области на момент госпитализации определяется как более тяжелое по сравнению с состоянием пациентов Саратова, что свидетельствует о более качественном оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе в областном центре.

4.2. Индикаторы качества диагностики и реальная диагностика острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на госпитальном этапе в городах с разной численностью населения

Качество диагностики на госпитальном этапе оценивалось по частоте выполнения разработанных ИК диагностики.

Электрокардиографическое исследование при поступлении в стационар

Важнейшим, инструментальным методом диагностики ОИМпST является ЭКГ. Используя результаты данного обследования, определятся дальнейшая тактика терапии пациента. На госпитальном этапе во всех исследуемых группах при поступлении в стационар ЭКГ диагностика проводилась в 100% случаев пациентам с ОИМпST.

таблица 4.2.1.

Изменения ЭКГ, выявленные у больных ОИМпST, при поступлении в стационары в Саратове и Саратовской области (%)

Изменения на ЭКГ	Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
Инверсия/ псевдонормализация зубца Т	2,2	1,5	1,5
Элевация сегмента ST	94,3	93,8	94,9
Патологические зубцы Q	29,3	30,6	35,5
Блокада левой ножки пучка Гиса	3,5	4,7	3,6

При поступлении в стационары во всех исследуемых группах преобладали типичные для ОИМпST ЭКГ признаки – элевация сегмента ST и патологические зубцы Q. Впервые возникшая блокада левой ножки пучка

Гиса и «отрицательный» зубец Т фиксировались у единичных больных. Статистически значимых различий в исследуемых показателях между исследуемыми группами выявлено не было ($p>0,05$).

Проведение допплер - ЭхоКГ

Из инструментальных методов диагностики механических осложнений, оценки прогноза и подтверждения, в сомнительных случаях, диагноза ОИМ, широко используется допплер - ЭхоКГ.

В Саратове данный метод обследования был проведен 91,9% пациентов, в историях болезней 8,1% больных данных о проведении допплер - ЭхоКГ не было. В БГ данный метод обследования был проведен 39,7% больных, в историях болезней 60,3% больных данных о проведении допплер - ЭхоКГ не было. В СГ/МГ данный метод обследования был проведен в 16,7% случаев, в историях болезней 83,3% больных данных о проведении допплер - ЭхоКГ не было. Таким образом, частота проведения допплер - ЭхоКГ в Саратове статистически значимо (ОШ 7,423 [ДИ 4,535 – 12,150] ($p<0,05$) по сравнению с БГ; (ОШ 55,030 [ДИ 29,419 – 102,939] ($p<0,05$) по сравнению с СГ/МГ) превышала показатели в городах Саратовской области. В СГ/МГ данное обследование пациентам ОИМпST проводилось достоверно реже ($p<0,05$), чем в Саратове (ОШ 55,030 [ДИ 29,419 – 102,939] ($p<0,05$) и БГ (ОШ 0,048 [ДИ 0,022 – 0,104] ($p<0,05$), что возможно связано с недостаточным материально - техническими обеспечением ЦРБ, либо с особенностью ведения медицинской документации.

Всем пациентам, которым проводилось данное исследование, определялась фракция выброса левого желудочка. Величина данного показателя <40% из тех, кому проводилось исследование, была выявлена у 8,8% пациентов Саратова (ОШ 0,660 [ДИ 0,372 – 1,169] ($p>0,05$) по сравнению с БГ), 12,9% больных БГ (ОШ 0,868 [ДИ 0,447 – 1,686] ($p>0,05$) по сравнению с СГ/МГ) и 14,3% СГ/МГ (ОШ 0,573 [ДИ 0,301 – 1,092] ($p>0,05$) по сравнению с Саратовом).

Таким образом, прослеживается тенденция, что больных с фракцией выброса левого желудочка менее 40% было больше в СГ/МГ по сравнению с Саратовом. Это может свидетельствовать о более тяжелом состоянии пациентов, поступивших в стационары данных городов.

Определение маркеров некроза миокарда: МВ КФК, сердечные тропонины

Для окончательной постановки диагноза используется определение маркеров некроза миокарда. Частота определения диагностически значимых маркеров некроза миокарда в исследованных стационарах представлена в таблице 4.2.2.

таблица 4.2.2.

Частота (%) определения маркеров некроза миокарда у больных с ОИМпST в стационарах Саратова и Саратовской области

Ферменты		Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
Однократно	КФК	58,2*	2,1**	13,5***
	МВ КФК	88,9*	62,8**	27,7***
	Тропонин	27,9*	13,5**	8,2***
	МВ КФК+ Тропонин	23,5*	12,3**	3,4***
Повторно	КФК	54,1*	2,1**	13,5***
	МВ КФК	73,2*	31,6**	11,8***
	Тропонин	11,4	-	-

Примечание:* - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Чаще всего в стационарах определялась МВ фракция креатинфосфокиназы (МВ КФК). Частота определения МВ КФК в Саратове составила 88,9%, в БГ - 62,8%, в СГ/МГ 27,7%. Таким образом, в Саратове МВ фракция КФК определялась достоверно чаще (ОШ 4,798 [ДИ 3,044 – 7,565] ($p<0,05$)) по сравнению с БГ и (ОШ 21,730 [ДИ 12,705 – 37,166] ($p<0,05$)) по сравнению с СГ/МГ), чем в городах Саратовской области. Определение МВ КФК в СГ/МГ проводилось статистически значимо реже ($p<0,05$ по сравнению с Саратовом (ОШ 21,730 [ДИ 12,705 – 37,166] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 4,528 [ДИ 2,750 – 7,455] ($p<0,05$)).

Определение сердечных тропонинов проведено в 27,9% случаев в Саратове, 13,5% - в БГ и 8,2% в СГ/МГ. Таким образом, определение тропонинов так же достоверно чаще проводилось в Саратове, чем в БГ (ОШ 2,541 [ДИ 1,572 – 4,106] ($p<0,05$)) и СГ/МГ (ОШ 4,706 [ДИ 2,285 – 9,694] ($p<0,05$)). В СГ/МГ определение тропонинов применялось статистически значимо реже по сравнению с Саратовом (ОШ 4,706 [ДИ 2,285 – 9,694] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 2,541 [ДИ 1,572 – 4,106] ($p<0,05$)).

Комбинированное определение МВ КФК и сердечных тропонинов проводилось в Саратове в 23,5% случаев, в БГ - 12,3%. В СГ/МГ данная диагностическая комбинация встречалась в единичных (3,4%) историях болезней. Данная диагностическая комбинация достоверно чаще встречалась в Саратове (ОШ 2,160 [ДИ 1,310 – 3,561] ($p<0,05$) по сравнению с БГ и (ОШ 8,796 [ДИ 3,139 – 24,641] ($p<0,05$) СГ/МГ Саратовской области). Статистически значимо реже данный диагностический метод использовался в СГ/МГ ($p<0,05$ по сравнению с Саратовом (ОШ 4,706 [ДИ 2,285 – 9,694] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 4,071 [ДИ 1,375 – 12,048] ($p<0,05$)).

При определении маркеров некроза миокарда необходимо учитывать динамические изменения. Повторное определение МВ КФК проводилось в

73,2% случаев в Саратове, что статистически значимо чаще, чем в БГ (ОШ 5,924 [ДИ 4,010 – 8,752] ($p<0,05$)) и СГ/МГ (ОШ 20,363 [ДИ 11,055 – 37,505] ($p<0,05$)). В БГ данное диагностическое исследование проводилось достоверно чаще (ОШ 3,437 [ДИ 1,823 – 6,479] ($p<0,05$)), чем в СГ/МГ.

В Саратове диагностически значимое повышение МВ КФК при первом измерении определено у 37,7% больных ОИМпST, при повторном измерении у пациентов с первоначально нормальным уровнем повышение выявлено в 41,1% случаев. В БГ диагностически значимое повышение МВ КФК при первом измерении определено у 43,4% больных, при повторном измерении у пациентов с первоначально нормальным уровнем повышение выявлено в 8,1% случаев. СГ/МГ диагностически значимое повышение МВ КФК при первом измерении определено у 19,3% больных, при повторном измерении у пациентов с первоначально нормальным уровнем повышение выявлено в 8,1% случаев.

Диагностически значимое повышение уровня тропонинов было определено у 24,5% больных при первом измерении и 1,8% при повторном измерении у пациентов с первоначально нормальным уровнем повышение в Саратове. В городах Саратовской области повторное измерение тропонинов не проводилось. Повторное определение тропонинов носит не обязательный характер.

Определение уровня липидов крови

Большое значение для определения тактики патогенетической терапии имеет определение содержания липидов крови. Частота определения уровня липидов крови у пациентов с ОИМпST на госпитальном этапе в Саратове и городах Саратовской области представлена в таблице 4.2.3.

таблица 4.2.3.

Частота (%) определения уровня липидов крови у пациентов с ОИМпST на госпитальном этапе

Показатель	Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
Общий холестерин	95,6*	71,2	80,5***
ЛПНП[1]	24,4	26**	8,8***
ЛПВП[2]	16,6	23,3**	5,5***
Триглицериды	91,5*	58,3	60,1***

Примечание: [1]ЛПНП - липопротеины низкой плотности; [2]ЛПВП - липопротеины высокой плотности; * - p≤0,05 при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - p≤0,05 при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - p≤0,05 при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Во всех исследуемых группах более часто применялось определение уровня общего холестерина. Содержание общего холестерина было определено у 95,6% больных Саратова, 71,2% - БГ и 80,5% СГ/МГ.

Таким образом, в Саратове общий холестерин определялся достоверно чаще (ОШ 0,112 [ДИ 0,060 – 0,208] (p<0,05) по сравнению с БГ и (ОШ 0,190 [ДИ 0,094 – 0,384] (p<0,05)по сравнению с СГ/МГ), чем в Саратовской области. Статистически значимых различий в определении данного показателя между БГ и СГ/МГ не выявлено (ОШ 1,693 [ДИ 0,977 – 2,935] (p>0,05)).

За повышенный уровень общего холестерина принимались показатели, превышающие 5,2 ммоль/л. Из тех пациентов, у которых определялся общий холестерин, повышение его уровня зафиксировано у 28,7% больных

Саратова (ОШ 0,754 [ДИ 0,151 – 1,105] (p>0,05) по сравнению с БГ), 34,6% БГ (ОШ 1,119 [ДИ 0,695 – 1,799] (p>0,05) по сравнению с СГ/МГ), 37,8% СГ/МГ (ОШ 1,143 [ДИ 0,740 – 1,766] (p>0,05) по сравнению с Саратовом). Статистически значимых различий в частоте выявления повышенного уровня общего холестерина между исследуемыми группами не выявлено.

Кроме общего холестерина определялись холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды.

В Саратове содержание ЛПНП определялось у 24,4% больных, в БГ - 26% пациентов, в СГ/МГ - 8,8% больных. Таким образом, в СГ/МГ содержание в крови ЛПНП определялось статистически значимо реже, чем в Саратове (ОШ 0,289 [ДИ 0,144 – 0,581] (p<0,5) и БГ (ОШ 0,263 [ДИ 0,127 – 0,542] (p<0,05). Между Саратовом и БГ достоверных различий в частоте определения данного показателя не выявлено (ОШ 0,908 [ДИ 0,603 – 1,368] (p>0,05)).

За повышенный уровень ЛПНП принимались показатели, превышающие 2,2 ммоль/л, более высокий уровень можно расценивать как фактор риска развития ИБС. Из тех пациентов, у которых определялись ЛПНП, повышение их уровня зафиксировано у 61,1% больных Саратова (ОШ 1,078 [ДИ 0,750 – 1,551] (p>0,05) по сравнению с БГ), 62,1% БГ (ОШ 1,005 [ДИ 0,631 – 1,600] (p>0,05) по сравнению с СГ/МГ), 59,1% СГ/МГ (ОШ 0,932 [ДИ 0,605 – 1,434] (p>0,05) по сравнению с Саратовом). Статистически значимых различий в частоте выявления повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности между исследуемыми группами не выявлено (p>0,05).

Содержание холестерина ЛПВП определялось у 16,6% больных Саратова, 23,3% БГ, 5,5% СГ/МГ.

Таким образом, в СГ/МГ содержание в крови ЛПВП определялось статистически значимо реже, чем в Саратове (ОШ 0,179 [ДИ 0,075 – 0,425] (p<0,05)) и БГ (ОШ 0,174 [ДИ 0,072 – 0,423] (p<0,05)). Между Саратовом и

БГ достоверных различий в частоте определения данного показателя не выявлено (ОШ 0,971 [ДИ 0,637 – 1,480] (p>0,05)).

За пониженный уровень ЛПВП принимались показатели менее 0,9 ммоль/л. Из тех пациентов, у которых определялись ЛПВП, понижение их уровня зафиксировано у 81,2% больных Саратова, 70,6% БГ, 79,1% СГ/МГ.

Содержание триглицеридов определялось у 91,5% больных Саратова, 16,4% БГ и 13,8% СГ/МГ.

Таким образом, в Саратове содержание в крови пациентов триглицеридов определялось достоверно чаще, чем в городах Саратовской области (ОШ 55,236 [ДИ 31,971 – 95,429] (p<0,05) по сравнению с БГ; ОШ 68,708 [ДИ 35,575 – 132,699] (p<0,05) по сравнению с СГ/МГ). Статистически значимых различий в частоте определения данного показателя в БГ и СГ/МГ не выявлено (ОШ 1,243 [ДИ 0,650 – 2,380] (p>0,05)).

За повышенный уровень триглицеридов принимались показатели, превышающие 2,1 ммоль/л, более высокий уровень можно расценивать как фактор риска развития ИБС. Из тех пациентов, у которых определялись триглицериды, повышение их уровня зафиксировано у 34,8% больных Саратова, 58,3% БГ, 60,1% СГ/МГ.

Определение уровня креатинина крови

В Саратове определение креатинина крови было проведено у 93,5% больных, в историях болезней 6,5% больных данных о проведении данного обследования не было. В БГ определение креатинина крови было проведено у 63,1% больных, в историях болезней 36,9% больных данных о проведении данного обследования не было. В СГ/МГ определение креатинина крови было проведено у 52,7% больных, в историях болезней 47,3% больных данных о проведении данного обследования не было. Частота определения креатинина крови в Саратове статистически значимо превышала показатели в БГ (ОШ 0,119 [ДИ 0,070 – 0,202] (p<0,05)) и СГ/МГ (ОШ 0,078 [ДИ 0,044 – 0,138] (p<0,05)). Достоверных различий в частоте определения креатинина крови в БГ и СГ/МГ выявлено не было (ОШ 0,657 [ДИ 0,413 – 1,044] ($p>0{,}05$)).

Норма креатинина крови для мужчин составляет 62 - 115 мкмоль/л, для женщин 53 - 97 мкмоль/л. Повышенный уровень креатинина, из тех, кому этот показатель определялся, выявлен у 9,8% пациентов Саратова, 32,6% - БГ, 16,6% - СГ/МГ. В Саратове повышенный уровень креатинина крови фиксировался достоверно реже, чем в городах Саратовской области (ОШ . Повышение уровня креатинина крови статистически значимо чаще выявлялось у пациентов БГ по сравнению с Саратовом (ОШ 0,244 [ДИ 0,151 – 0,393] ($p<0{,}05$) и СГ/МГ (ОШ 0,395 [ДИ 0,222 – 0,703] ($p<0{,}05$)). Причиной различий по данному показателю между исследуемыми группами, скорее всего, является то, что состояние пациентов БГ и СГ/МГ на момент госпитализации было более тяжелым по сравнению с состоянием пациентов Саратова.

Определение уровня глюкозы крови

Измерение уровня глюкозы крови проводилось у 95,2% больных ОИМпST Саратова: из них у 23,7% была выявлена гипергликемия, у 71,5% - нормогликемиия. За состояние гипергликемии принимался уровень глюкозы крови, превышающий 5,5 ммоль/л. В БГ уровень глюкозы определялся 89,1% пациентов: из них у 46,5% была выявлена гипергликемия, у 42,6% - нормогликемия. В СГ/МГ уровень глюкозы определялся 75% пациентов: из них у 41,5% была выявлена гипергликемия, у 33,5% - нормогликемия.

Следовательно, несмотря на то, что в городах Саратовской области, по сравнению с Саратовом, доля пациентов с гипергликемией была выше, контроль уровня глюкозы крови осуществлялся реже.

Таким образом, из индикаторов качества диагностики чаще выполняется ЭКГ. Допплер - ЭхоКГ в городах Саратовской области проведена менее 40% больных в БГ и менее 20% в СГ/МГ, что возможно обусловлено техническими и кадровыми проблемами. Наиболее диагностически значимыми маркерами некроза миокарда являются сердечные тропонины и МВ КФК, причем, согласно рекомендациям, целесообразна их диагностическая комбинация. Другие маркеры - КФК. ЛДГ, АСТ, миоглобин - недостаточно специфичны. Частота определения МВ фракции КФК в Саратовской области низкая, что может приводить к диагностическим ошибкам, и соответственно, искажению тактики лечения. Частота измерения сердечного тропонина крайне низкая (менее 30%) во всех исследуемых группах. Нарушение функции почек ассоциировано с ухудшением исходов и прогноза (как ближайшего, так и отдаленного) ОИМпST, поэтому патологические изменения уровня креатинина крови оказывает влияние на тактику лечения [Вялкина Ю.А., Шалаев С.В., 2011]. Несмотря на то, что повышение уровня креатинина чаще выявлялось в городах Саратовской области, данный показатель определялся у половины больных БГ и СГ/МГ.

Повышенный уровень глюкозы крови увеличивает риск развития сердечно - сосудистых осложнений в ближайший и отдаленные периоды [Malmberg K. et al., 2005; Raz I. Et al., 2009; Кремнева Л.В., Шалаев С.В., 2009]. Однако при наличии большего процента пациентов с гипергликемией в городах Саратовской области, уровень глюкозы определялся реже, чем в Саратове.

Следовательно, несмотря на то, что в городах Саратовской области состояние пациентов расценивается как более тяжелое, приверженность следования индикаторам качества диагностики более низкая по сравнению с Саратовом.

4.3. Индикаторы качества лечения и фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для терапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на госпитальном этапе в городах с разной численностью населения

Индикаторы качества терапии и фармакоэпидемиология ЛС, применяемых для терапии ОИМпST на госпитальном этапе, оценивались в первые сутки стационарного лечения, в процессе лечения и при выписке.

При поступлении одному больному с ОИМпST в Саратове было назначено 8,7±2,1 ЛС, из них с доказанной эффективностью - 6,3±1,1. В БГ при поступлении одному больному было назначено 7,7±2,3 ЛС, из них с доказанной эффективностью - 4,6±1,3. В СГ\МГ при поступлении назначалось 8,5±2,9 ЛС, из них с доказанной эффективностью 2,4±1,0 ($p<0,05$ по сравнению с Саратовом и БГ).

Терапия в первые сутки госпитализации

Частота выполнения ИК терапии в первые сутки нахождения в стационаре у пациентов с ОИМпST в Саратове и Саратовской области представлена в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1

Частота (%) «выполнения» ИК терапии в первые сутки нахождения в стационаре у пациентов с ОИМпST

Группа ЛС	Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
Нитраты[1]	88,5*	53,4	49,1***
Морфин	38,7*	17,8**	5,4***
ГТЛТ[2]	55,2*	21,6**	5,4***
Антикоагулянты	94,3*	84,9	80,5***
2-я АТТ[3]	77,4*	30,1**	5,5***
β-адреноблокаторы	94,3*	43,8	45,9***
иАПФ[4]	96,6*	53,1**	28,8***
Статины	74,1	71,2**	22,2***
Другие	41,1*	65,7**	76,7***

Примечание: [1]нитраты - нитраты, введенные внутривенно; [2] ГТЛТ - госпитальная тромболитическая терапия, проведенная в течение первых 12 часов заболевания; [3]2-я АТТ - двойная антитромбоцитарная терапия; [4]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; * - $p \le 0{,}05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \le 0{,}05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \le 0{,}05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ.

Внутривенное введение нитратов

При поступлении в стационар нитраты были назначены 90,3% больных в Саратове. Их тех, кому назначались данные ЛС: 12,6% нитроглицерин (в 100% использовался внутривенный путь введения); 86,2% раствор изосорбида динитрата для парентерального введения (в 100% использовался внутривенный путь введения); 1,2% изосорбида динитрат в таблетках для приема внутрь. Противопоказания для назначения нитратов были выявлены у 4,3% пациентов (3,7% артериальная гипотензия (САД <90 мм рт. ст.); 0,3% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин), 0,3% глаукома). У 5,4% - на момент госпитализации болевого синдрома не было.

В БГ при поступлении в стационар нитраты были назначены 64,4% пациентов. Из тех, кому назначались данные ЛС: 65,6% нитроглицерин (95,3% внутривенно, 4,7% сублингвально); 9,4% раствор изосорбида динитрата для парентерального введения (в 100% использовался внутривенный путь введения); 3,1% изосорбида динитрат спрей (100% сублингвально); 21,9% изосорбида динитрат в таблетках для приема внутрь. Противопоказания для применения нитратов выявлены у 20,2% (9,7% артериальная гипотензия (САД <90 мм рт. ст.); 4,1% - выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин), тахикардия - 6,4% (ЧСС >100 уд/мин)). У 7,1% пациентов на момент госпитализации показания для назначения данной лекарственной группы отсутствовали, в историях болезней 8,3% пациентов указаний на причину отказа от данных ЛС не было.

В СГ/МГ данные ЛС при поступлении в стационар назначались 63,8% больных. Из тех, кому назначались данные ЛС: 43,5% нитроглицерин (в 90,6% использовался внутривенный путь введения, 9,4% - сублингвальный); 39,2% раствор изосорбида динитрата для парентерального введения (в 100% использовался внутривенный путь введения); 17,3% изосорбида динитрат в таблетках для приема внутрь. Противопоказания для применения нитратов выявлены у 11% (2,7% - артериальная гипотензия (САД <90 мм рт.ст.); 2,7% - выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин), тахикардия - 5,6% (ЧСС >100 уд/мин)). В историях болезней 25,2% пациентов причина отказа от применения нитратов не указывалась.

Таким образом, у пациентов Саратова «следование» данному ИК было достоверно чаще, чем в БГ (ОШ 6,718 [ДИ 4,314 – 10,462] ($p<0,05$)) и СГ/МГ (ОШ 7,856 [ДИ 4,775 – 12,924] ($p<0,05$)). Обращает на себя внимание пероральное назначение нитратов при поступлении 1/5 больных Саратовской области. Достоверных различий в частоте назначения нитратов перорально между БГ и СГ/МГ не было (ОШ 1,169 [ДИ 0,740 – 1,847] ($p>0,05$)).

Внутривенное введение морфина пациентам с ОИМпST

При поступлении в стационар обезболивание наркотическими анальгетиками проводилось 47,8% пациентов Саратова: морфин назначался 38,7% больных, у 9,1% применялись другие препараты данной группы (1,2% - тримеперидин, 1,1% - фентанил, 3,4% - трамадол, 3,4% - омнопон). Из тех, кому вводились наркотические анальгетики, в 93,6% применялись после предварительного применения нитратов, 6,4% без предварительного применения нитратов.

В БГ наркотические анальгетики использовались при поступлении у 31,5% больных: морфин назначался 17,8% больных, у 13,7% применялись другие препараты данной группы (9% - тримеперидин, 4,7% фентанил). Из тех, кому вводились эти ЛС, в 85,7% применялись после предварительного применения нитратов, 14,3% без предварительного применения нитратов.

В СГ/МГ наркотические анальгетики назначались 39,7% больных, морфин использовался у 5,4% пациентов, другие препараты данной группы использовали у 34,3% (22,6% - тримеперидин, 11,7% - фентанил). Все препараты данной группы применялись после предварительного назначения нитратов. Во всех исследуемых группах морфин вводился внутривенно, указания на наличие противопоказаний к данному препарату ни в одной истории болезни выявлены не были.

Таким образом, во всех исследуемых группах прослеживается недостаточное назначение морфина (менее, чем половине больных в Саратове, и менее, чем 20 % в БГ при единичном применении в СГ/МГ). Чаще данный ИК «выполнялся» в Саратове, чем в городах Саратовской области (ОШ 0,344 [ДИ 0,224 – 0,529] ($p<0,05$) при сравнении с БГ; ОШ 0,084 [ДИ 0,036 – 0,199] ($p<0,05$) при сравнении с СГ/МГ). В СГ/МГ ИК выполнялся достоверно реже, чем в Саратове (ОШ 0,084 [ДИ 0,036 – 0,199] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 4,057 [ДИ 1,651 – 9,970] ($p<0,05$)).

Проведение тромболитической терапии не позднее 12 часов от начала болевого синдрома

Госпитальная тромболитическая терапия проведена у 55,2% пациентов в Саратове (у 9,7% тромболитическая терапия проводилась на догоспитальном этапе, 8,1% госпитализированы позднее 12 часов от начала болевого синдрома, 1,3% имели противопоказания для проведения данной терапии, 25,7% причина отказа от проведения ТЛТ не указана).

В БГ госпитальная ТЛТ проведена у 21,9% больных (у 5,5% тромболитическая терапия проводилась на догоспитальном этапе, 12,3% госпитализированы позднее 12 часов от начала болевого синдрома, 2,8% имели противопоказания для введения тромболитических препаратов, 57,5% причина отказа от проведения ТЛТ не указана).

В СГ/МГ госпитальный тромболизис проведен у 5,4% пациентов (27,6% госпитализированы позднее 12 часов, 2,8% имели противопоказания для введения тромболитических препаратов, 63,8% причина отказа от проведения ТЛТ не указана).

Таким образом, данный ИК в Саратове проводился достоверно чаще (ОШ 0,218 [ДИ 0,145 – 0,327] ($p<0,05$) при сравнении с БГ; ОШ 0,042 [ДИ 0,018 – 0,100] ($p<0,05$) при сравнении с СГ/МГ), чем в городах Саратовской области. В СГ/МГ данный ИК выполнялся значимо реже (ОШ 0,196 [ДИ 0,080 – 0,478] ($p<0,05$)), чем в БГ, при этом у трети больных СГ/МГ данный ИК не выполнялся из-за поздней госпитализации. Обращает на себя внимание, отсутствие обоснования причины отказа от проведения ТЛТ у 1/4 (25,7%) больных в Саратове, и более половины больных (57,5%) в БГ и (63,8%) в СГ/МГ. При этом, в городах Саратовской области число таких случаев достоверно больше (ОШ 0,251 [ДИ 0,171 – 0,366] ($p<0,05$) при сравнении с БГ; ОШ 0,195 [ДИ 0,124 – 0,307] ($p<0,05$) при сравнении с СГ/МГ), чем в Саратове. Достоверных различий по данному показателю между БГ и СГ/МГ не выявлено (ОШ 0,780 [ДИ 0,487 – 1,248] ($p>0,05$)).

В Саратове в первые 2 часа заболевания тромболизис был проведен 31,5% пациентов с ОИМпST, большей части (60,5%) больных тромболитическая терапия была проведена в период с 2 до 6 часов заболевания, 8% больных тромболизис был проведен позднее 6 часов от начала симптомов. Среднее время от начала заболевания до проведения тромболитической терапии составило 204±10,9 минуты.

В БГ в первые 2 часа заболевания тромболизис был проведен 35% больных, 45,4% пациентам тромболитический препарат вводился с 2 до 6 часов заболевания, 19,6% больных тромболитическая терапия проведена позднее 6 часов. Среднее время от начала заболевания до проведения тромболитической терапии составило 214±46,6 минут.

В СГ/МГ в течение первых 2 часов тромболитическая терапия была проведена 28,6% больных, в период с 2 до 6 часов заболевания 28,6%, позднее 6 часов 42,8%. Среднее время от начала заболевания до проведения тромболитической терапии составило 332±42,4 минуты.

Таким образом, частота проведения тромболитической терапии в течение первых 2 часов заболевания между исследуемыми группами существенно не отличалась (ОШ 1,158 [ДИ 0,793 – 1,689] ($p>0,05$) при сравнении Саратова и БГ; ОШ 1,3123 [0,799 – 2,153] ($p>0,05$) при сравнении БГ и СГ/МГ; ОШ 1,133 [0,712 – 1,801] ($p>0,05$) при сравнении СГ/Мги Саратова). В Саратове тромболитическая терапия в период времени с 2 до 6 часов заболевания проводилась достоверно чаще (ОШ 1,831 [1,278 – 2,625] ($p<0,05$) при сравнении с БГ; ОШ 2,196 [ДИ 1,409 – 3,421] ($p<0,05$) при сравнении с СГ/МГ), чем в городах Саратовской области. Позднее 6 часов от начала заболевания тромболитическая терапия проводилась чаще в СГ/МГ (ОШ 0,116 [ДИ 0,067 – 0,200] ($p<0,05$) при сравнении с Саратовом; ОШ 0,327 [ДИ 0,196 – 0,543]($p<0,05$) при сравнении с БГ).

В Саратове из тромболитических препаратов использовались: стрептокиназа в 6,1% случаев, альтеплаза - в 29,5%, проурокиназа — в 32,8%, тенектеплаза — в 31,6%. В БГ в 69,8% случаев использовалась стрептокиназа, с одинаковой частотой применялись урокиназа и альтеплаза - 9,7%, и проурокиназа и тенектеплаза - 5,4%. В СГ/МГ тромболитическая терапия всем больным проведена стрептокиназой.

Таким образом, приверженность к выполнению данного ИК была в Саратове выше, чем в городах Саратовской области. В Саратове чаще использовались фибринспецифичные (альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) препараты ($p<0,05$), что при необходимости позволяет вводить данные ЛС повторно, в отличие от стрептокиназы, но повышает риск кровотечений [Rieves D. et al., 2000]. Кроме того, эти ЛС являются более дорогостоящими. Половине пациентов СГ/МГ введение тромболитических препаратов проводилось позднее 6-ти часов от начала симптомов заболевания. В БГ Саратовской области преимущественно использовалась стрептокиназа, а в СГ/МГ данный препарат был единственным представителем группы тромболитических препаратов.

Назначение антикоагулянтов

Проведение гепаринотерапии показано как в качестве сопровождения ТЛТ, так и самостоятельно, с целью профилактики тромбоэмболий и тромбозов.

В первые сутки заболевания антикоагулянты вводились 94,3% больных Саратова, 5,7% имели противопоказания (0,8% - не поддающаяся быстрому контролю артериальная гипертензия, 3,2% - анемия, 1,7% - высокий риск возникновения кровотечений). Из тех, пациентов кому вводились антикоагулянты: 20,4% вводился НФГ. Из них 92,2% вводился внутривенно (средняя доза при ведении болюсом составила 4416,6±148,6 МЕ, при внутривенной инфузии 24±0 тыс. МЕ), у 7,8% использовался подкожный путь введения (средняя суточная доза составила 25±0 тыс. МЕ)), 71,1% больных назначался фондапаринукс в средней дозе 2,5±0 мг (в 100% внутривенно болюсом с последующим переходом на подкожный путь введения), 8,5% НМГ в средней дозе 0,7±0,1 мг, во всех случаях использовался внутривенный путь введения. Совместное применение гепарина и ТЛТ выявлено в историях болезней 78,4% больных, у 21,6% гепаринотерапия использовалась самостоятельно. При введении НФГ болюсом у 31,8% применялись дозы, превышающие рекомендованные (выше 4000 ЕД), дозы НФГ при внутривенной инфузии, НМГ и фондапаринукса соответствовали рекомендованным.

В БГ антикоагулянты использовались у 84,9% больных, 8,1% имели противопоказания (1,9% неконтролируемая гипертензия, 4,1 - анемия, 2,1% высокий риск возникновения кровотечений), в историях болезней 7% больных обоснования отказа от применения данных ЛС не было. Из тех, кому вводились антикоагулянты: 82,6% больных назначался НФГ (из них в 90% применялся внутривенный путь введения (средняя доза при ведении болюсом составила 4875,8±68,9 МЕ, при внутривенной инфузии 24±0 тыс. МЕ), в 10% - подкожный (средняя суточная доза составила 17083,3±3675,1 МЕ)), 10,3% - фондапаринукс в средней дозе 2,5±0 мг (в 100% внутривенно болюсом с последующим переходом на подкожный путь введения), 7,1% вводились НМГ в средней дозе 0,8 мг. При введении НФГ болюсом, у 88,9% применяли дозы, превышающие рекомендованные, дозы НФГ при внутривенной инфузии, НМГ и фондапаринукса соответствовали рекомендованным.

В СГ/МГ антикоагулянты применяли у 80,5% больных, 10,3% имели противопоказания (2,8% неконтролируемая гипертензия, 5,8% - анемия, 1,7% высокий риск возникновения кровотечений), 9,2% пациентов не получили данную терапию без обоснования. Из тех, кому назначались антикоагулянты: терапия преимущественно проводилась НФГ 95,3% (из них в 76% применялся внутривенный путь введения (средняя доза при ведении болюсом составила 6500,1±763,7 МЕ, при внутривенной инфузии 24±0 тыс. МЕ), в 24% - подкожный (средняя суточная доза составила 20833,3±833,3 МЕ)), фондапаринукс назначался 4,7% в средней дозе 2,5±0 мг (в 100% внутривенно болюсом с последующим переходом на подкожный путь введения). При введении НФГ болюсом, у 95,9% применяли дозы, превышающие рекомендованные, дозы НФГ при внутривенной инфузии и фондапаринукса соответствовали рекомендованным.

Таким образом, достоверно чаще выполнение данного ИК было в Саратове (ОШ 0,332 [ДИ 0,179 – 0,613] ($p<0,05$) при сравнении с БГ; (ОШ 0,247 [ДИ 0,128 – 0,478], ($p<0,05$) при сравнении с СГ/МГ), чем в Саратовской области. Достоверных различий между БГ и СГ/МГ по данному показателю не выявлено (ОШ 0,746 [ДИ 0,410 – 1,358] ($p>0,05$)). В Саратове чаще ($p<0,05$) назначался фондапаринукс, в городах Саратовской области достоверно чаще применялся НФГ ($p<0,05$). НМГ в Саратове и БГ применялись у около 10% больных, в СГ/МГ около 5%. В городах Саратовской области достоверно чаще (ОШ 0,058 [ДИ 0,035 – 0,097] ($p<0,05$) при сравнении данных Саратова и БГ; ОШ 0,020 [ДИ 0,008 – 0,052] ($p<0,05$) при сравнении данных Саратова и СГ/МГ) происходило превышение рекомендованных доз, что повышает риск возникновения кровотечения и тромбоцитопении, при этом, увеличение дозы на эффективность лечения не влияет.

Назначение двойной антитромбоцитарной терапии

Комбинированное использование ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела показано всем не имеющим противопоказаний больным ОИМпST.

Двойная антитромбоцитарная терапия в Саратове при поступлении в стационар была назначена 77,4% больных, 3,7% имели противопоказания (язвенная болезнь в анамнезе), у 18,9% указаний на наличие противопоказаний к назначению антиагрегантной терапии в историях болезней не было. Средняя доза ацетилсалициловой кислоты составила 179,1±10,4 мг, у 71,8% больных использовались дозы ниже рекомендованных. Средняя доза клопидогрела - 291,0±3,4 мг, у 5,2% применялись дозы ниже рекомендованных.

В БГ двойная антитромбоцитарная терапия в первые 24 часа назначалась 30,1% больных, 4,1% имели противопоказания (язвенная болезнь в анамнезе), у 65,8% больных в историях болезней указаний на наличие противопоказаний не было. Средняя доза ацетилсалициловой кислоты составила 219,3±28,7 мг, у 74,6% применялись дозы ниже рекомендованных. Средняя доза клопидогрела составила 248,8±20,8 мг, 22,7% назначались дозы ниже рекомендованных.

В СГ/МГ в первые 24 часа двойная антитромбоцитарная терапия была назначена 5,5% больных, 8,3% имели противопоказания (язвенная болезнь в анамнезе), у 86,2% больных указаний на наличие противопоказаний не было. Средняя доза ацетилсалициловой кислоты составила 210,3±78,5 мг, у 73,7% дозы были ниже рекомендованных. Средняя доза клопидогрела составила 210,0±55,1 мг, 30,6% назначались дозы ниже рекомендованных.

Двойная антитромбоцитарная терапия в первые сутки нахождения в стационаре назначалась статистически значимо чаще в Саратове (ОШ 7,933

[ДИ 5,304 – 11,866] (р<0,05) при сравнении с БГ; ОШ 63,777 [ДИ 26,926 – 151,062] (р<0,05) при сравнении с СГ/МГ), чем в городах Саратовской области. В СГ/МГ данную терапию назначали достоверно реже (ОШ 8,038 [ДИ 3,347 – 19,307] (р<0,05)), чем в БГ. Назначение антиагрегантов является патогенетически обоснованной терапией и достоверно снижает риск развития сосудистых событий [Добровольский А.В., 2009; Жиров И.В.,2010; Лупанов В.П., Самко А.Н.,2011].

Таким образом, в Саратове выполнение данного ИК было достоверно чаще (р<0,05), чем в городах области. Кроме того, антиагреганты часто назначались в недостаточных дозах менее 250 мг: у 71,8% больных Саратова, 74,6% БГ и 73,7% СГ/МГ. Применение клопидогрела в дозе менее 300 мг выявлено у 5,2% больных Саратова (ОШ 5,463 [ДИ 2,985 – 10,000] (р<0,05) при сравнении с БГ), 22,7% БГ (ОШ 0,659 [ДИ 0,393 – 1,104] (р>0,05) при сравнении с СГ/МГ), 30,6% СГ/МГ (ОШ 8,286 [ДИ 4,380 – 15,675] (р<0,05) при сравнении с Саратовом).

Назначение β - адреноблокаторов

В Саратове β - адреноблокаторы в первые 24 часа стационарного лечения были назначены 94,3% больных, противопоказания при поступлении были выявлены у 5,7% (3,7% артериальная гипотензия; 0,3% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин); 1,7% бронхиальная астма в анамнезе). Внутривенный путь введения применялся у 8,6% больных, с последующим переходом на пероральный путь введения, 91,4% больных данная лекарственная группа назначались только перорально. Чаще всего (79%) назначались препараты метопролола (средняя доза 48,2±0,8 мг/сут) (ориентировочная целевая доза составляет 200 мг/сут , 95,9% вводились дозы ниже рекомендованной целевой) реже бисопролола (11,7%) (средняя доза 4,6±1,9 мг/сут.) (ориентировочная целевая доза составляет 10 мг/сут , 96% вводились дозы ниже целевой) и пропранолола (9,3%) (средняя доза при внутривенном введении составила 5,0±0 мг, при пероральном 160,0 ± 0 мг/сут) (ориентировочная целевая доза при пероральном введении составляет 160 мг/сут, всем пациентам вводились дозы соответствующие рекомендованной).

В БГ β - адреноблокаторы в первые 24 часа стационарного лечения были назначены 43,8% больных, противопоказания для назначения данной группы при поступлении были выявлены у 19,3% (9,7% артериальная гипотензия; 4,1% выраженная брадикардия; 1,4% бронхиальная астма в анамнезе, 4,1% атриовентрикулярная блокада выше I степени). У 36,9% пациентов причины отказа от назначения β - адреноблокаторов в историях болезней не указывались. У всех пациентов использовался пероральный путь введения. Чаще (58,7%) назначался бисопролол (средняя доза 4,4±1,7 мг/сут, 5,3% больных вводились дозы ниже целевой) реже (34,8%) метопролол (средняя доза 65,9±8,4 мг/сут, всем больным вводились дозы ниже целевой), и пропранолол (6,5%) (средняя доза 160,0 ± 0мг/сут, у всех больных вводимые дозы соответствовали рекомендованной).

В СГ/МГ β - адреноблокаторы в первые 24 часа стационарного лечения были назначены 45,9% больных, противопоказания для назначения данной группы при поступлении были выявлены у 6,8% (2,7% артериальная гипотензия; 2,7% выраженная брадикардия; 1,4% бронхиальная астма в анамнезе). У 29,4% пациентов причины отказа от назначения β - адреноблокаторов в историях болезней не указывались. Всем пациентам назначался метопролол перорально (средняя доза 38,2±3,6 мг/сут, у всех больных вводимые дозы были ниже целевой).

Таким образом, данный ИК статистически значимо (ОШ 21,317 [ДИ 12,262 – 37,060] ($p<0,05$) при сравнении с БГ; ОШ 19,753 [ДИ 10,864 – 35,914] ($p<0,05$) при сравнении с СГ/МГ) чаще выполнялся в Саратове. Достоверных различий в частоте применения данных ЛС между БГ и СГ/МГ не выявлено (ОШ 0,926 [ДИ 0,585 – 1,466] ($p>0,05$)).

Парентеральное введение β - адреноблокаторов зафиксировано только в Саратове у менее 10% больных. Эффективность лечения β –

адреноблокаторами доказана при любом варианте введения этих ЛС. Однако имеется прямая зависимость пользы от применения данной группы и времени проявления их действия, поэтому в/в введение является более целесообразным. Средние дозы при назначении метопролола и бисопролола во всех группах были ниже целевых. Однако, согласно рекомендациям, это допустимо в зависимости от клинического состояния больного. Средние дозы пропранолола в Саратове и БГ соответствовали рекомендованным.

Назначение ингибиторов ангиотензин - превращающего фермента

ИАПФ оказывают положительное влияние на прогноз и исход ОИМпST [Moye L.A. et al., 1994; Gustafsson I. et al., 1999; Кремнева Л.В., Шалаев С.В., 2009]. Начинать терапию иАПФ рекомендовано с первых суток заболевания.

В Саратове иАПФ назначались при поступлении в стационар 96,6% больных ОИМпST. У 3,4% выявлены противопоказания (гипотония и/или сухой кашель). Терапию иАПФ необходимо начинать с минимальных доз. Из тех, у кого применялись данные ЛС 5,6% использовался каптоприл (средняя доза 27,4±4,0 мг/сут, у 26,6% использовались дозы выше рекомендованной начальной (6,25 мг)), 38,9% эналаприл (средняя доза 13,5±0,6 мг/сут, всем больных назначались дозы выше рекомендованной начальной дозы (2,5 мг)), 2,9% лизиноприл (средняя доза 7,6±0,4 мг/сут, у 37,5% использовались дозы выше рекомендованной начальной (5 мг)), 5,5% периндоприл (средняя доза 3,8±0,3 мг/сут, 62,5% назначались дозы, превышающие рекомендованную начальную (2 мг)), 0,7% рамиприл (средняя доза 7,5±0,8 мг/сут, 50% назначались дозы, превышающие рекомендованную начальную (2,5 мг), 0,7% хинаприл (средняя доза 5,0±0 мг/сут, всем 100% назначались дозы превышающие рекомендованную начальную (2,5 мг)), 36,3% фозиноприл (средняя доза 7,7±0,4 мг/сут, всем больным назначались дозы, соответствующие рекомендованной начальной), 15% зофеноприл (средняя доза 8,4±0,4 мг/сут, 12% назначались дозы, превышающие начальную рекомендованную). Таким образом, из тех, кому назначались иАПФ, применяемые дозы не соответствовали рекомендованным у 28,1% больных.

В БГ иАПФ использовались в терапии начального периода заболевания у 53,1% больных ОИМпST. Противопоказания отмечены у 21,4% пациентов, у 25,5% противопоказания отсутствовали или не указывались в медицинской документации. Из тех, кому назначались ЛС данной группы у 2,7% применялся каптоприл (средняя доза 19,4±3,1 мг/сут, превышение рекомендованной начальной дозы было у всех больных), 64,8% эналаприл (14,8±1,8мг/сут, рекомендованная начальная доза превышалась у 50% больных), 8,2% лизиноприл (средняя доза 5,0±0 мг/сут, у всех больных применялись рекомендованные дозы), 24,3% зофеноприл (средняя доза 45,0±мг/сут, назначенные дозы соответствовали рекомендованным). Таким образом, из тех, кому назначались данные ЛС у 37,8% выявлялось отступление от рекомендованных целевых доз.

В СГ/МГ иАПФ назначались 28,8% больных, наличие противопоказаний выявлено у 13,5%. Из тех, кому назначались данные ЛС 30,7% использовался каптоприл (средняя доза 18,3±5,1 мг/сут, у 33,4% применялись дозы, превышающие рекомендованные), 69,3% - эналаприл (средняя доза 14,2±3,4 мг/сут, у 51,7% применялись дозы, превышающие рекомендованные). Из тех, кому назначались в начальный период иАПФ, 40% предписывались дозы, превышающие целевые.

Таким образом, данный ИК достоверно (ОШ 0,040 [ДИ 0,020 – 0,078] ($p<0,05$) при сравнении с БГ; ОШ 0,014 [ДИ 0,007 – 0,029] ($p<0,05$) при сравнении с СГ/МГ) чаще выполнялся в Саратове, чем в Саратовской области. В СГ/МГ данные ЛС в начальный период заболевания применялись достоверно ($p<0,05$) реже по сравнению с Саратовом (ОШ 0,014 [ДИ 0,007 – 0,029] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 0,358 [ДИ 0,219 – 0,528] ($p<0,05$)). У 28,1% больных Саратова, 37,8% БГ и 40% СГ/МГ предписывались дозы, не соответствующие рекомендованным, что допустимо в зависимости от клинического состояния больного.

Назначение статинов

Согласно современным рекомендациям статины необходимо назначать как можно раньше всем пациентам с ОИМпST.

В Саратове статины в начальном периоде заболевания назначались 74,1% больных ОИМпST, в БГ - 71,2%, в СГ/МГ 22,2%. Среди назначенных в Саратове статинов симвастатин использовался у 14,1% больных (средняя доза 24,8±1,6 мг/сут, начинать терапию рекомендовано с дозы 20 мг, превышение зафиксировано у 24,1% больных), 23,4% аторвастатин (средняя доза 17,2±0,6 мг/сут, начальная доза 10 мг, превышение выявлено у 71,1%), 61,9% розувастатин (средняя доза 11,1±0,4 мг/сут, рекомендуемая начальная доза 10 мг, превышена у 6,3%), 0,6% флувастатин (средняя доза 80,0±0 мг/сут, рекомендуемая начальная доза, в зависимости от целевого уровня холестерина ЛПНП, 20-40 мг, превышение выявлено у всех больных). Таким образом, превышение начальной дозы статинов выявлено у 23,9% больных Саратова.

В БГ назначались 22,8% симвастатин (средняя доза 25,7±3,7 мг/сут, превышение начальной дозы у 28,5%), 77,2% аторвастатин (средняя доза 21,9±1,8 мг/сут, завышение начальной дозы у 4,6%). Таким образом, превышение начальной дозы выявлено у 42,3% больных БГ.

В СГ/МГ из статинов у 37,5% применялся симвастатин (средняя доза 16,6±3,4 мг/сут, превышение начальной дозы у 33,3%), 62,5% ловастатин (средняя доза 20,0±0 мг/сут, всем пациентам назначался в рекомендованной начальной дозе 20 мг). Из тех, кому назначались статины, превышение начальной дозы выявлено у 25% больных.

Таким образом, достоверных различий в частоте выполнения данного ИК между Саратовом и БГ не выявлено (ОШ 1,161 [ДИ 0,780 – 1,727] ($p>0,05$)). В СГ/МГ ИК выполнялся достоверно реже, чем в Саратове (ОШ 10,018 [ДИ 6,063 – 16,553] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 8,628 [ДИ 5,061 – 14,710] ($p<0,05$)). Начальные дозы были превышены у 23,9% больных в Саратове (ОШ 2,338

[ДИ 1,594 -3,430] (p<0,05) при сравнении с БГ), 42,3% в БГ (ОШ 2,254 [ДИ 1,359 – 3,738](p<0,05) при сравнении с СГ/МГ) и 25% в СГ/МГ (ОШ 0,963 [ДИ 0,589 – 1,576] (p>0,05) при сравнении с Саратовом).

Назначение ЛС других фармакологических групп

Препараты других фармакологических групп применялись в качестве симптоматического лечения или терапии осложнений ОИМпST.

ЛС других фармакологических групп применялись в начальном периоде заболевания у 41,1% больных Саратова (ОШ 0,363 [ДИ 0,251 – 0,526] (p<0,05) по сравнению с БГ), 65,7% - БГ (ОШ 1,669 [ДИ 0,995 – 2,798] (p>0,05) при сравнении с СГ/МГ), 76,7% СГ/МГ (ОШ 4,558 [ДИ 2,841 – 7,410] (p<0,05) при сравнении с Саратовом). В Саратове данные ЛС назначались статистически значимо реже (p<0,05), чем в Саратовской области. В СГ/МГ данные ЛС назначались достоверно чаще, чем в Саратове и БГ (p<0,05).

Частота назначения ЛС других фармакологических групп в первые сутки нахождения в стационаре пациентам с ОИМпST представлена в таблице 4.3.2.

таблица 4.3.2

Частота (%) назначения ЛС других фармакологических групп пациентам с ОИМпST при поступлении в стационар.

Группа ЛС	Саратов (n=318)	БГ (n=196)	СГ/МГ (n=118)
Диуретики	17,2	21,7**	10,8
Противоаритмические средства	8,4	10,1	5,4
Кардиотонические средства	7,7	12,7**	5,4
Седативные средства	20,8*	7,7	13,5

Глюкокортикоиды	2,4	6,3	8,1
НПВС	4,3	13,1**	32,4**
Метаболические препараты	4,7*	40,2**	56,7***
Противорвотные средства	4,3	5,7	2,7
Ингибиторы протонового насоса	6,1*	15,9**	2,7
Антибиотики	0,6	1,4**	-
Антигистаминные средства	1,1*	7,2**	18,9***

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Обращает на себя внимание широкое (около 50% больных) применение в начальном периоде заболевания метаболических препаратов (в частности поляризующей смеси) в городах Саратовской области, что не является обоснованным, и увеличивает стоимость лечения.

К концу первых суток летальность составила 2,8% в Саратове (ОШ 0,208 [ДИ 0,094 – 0,459]($p<0,05$) по сравнению с БГ), 12,2% в БГ (ОШ 0,446 [ДИ 0,184 – 1,080] ($p>0,05$) при сравнении с СГ/МГ), и 10,2% в СГ/МГ (ОШ 3,886 [ДИ 1,592 – 9,483] ($p<0,05$) по сравнению с Саратовом).

Терапия в стационаре

Частота выполнения ИК во время стационарного лечения больных ОИМпST в Саратове и городах Саратовской области представлена в таблице 4.3.3.

таблица 4.3.3

Частота (%) выполнения ИК во время стационарного лечения больных ОИМпST

Группа ЛС	Саратов (n=309)	БГ (n=172)	СГ/МГ (n=106)
Антиагреганты	97,1	96,3	94,1
β-адреноблокаторы	96,4*	74,6**	94,5
ИАПФ[1]	94,4	96,3**	67,8***
Статины	88,9	91,5**	46,4***
Другие	44,7	42,5**	77,8***

Примечание: [1]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента;
* - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Назначение антиагрегантов

В Саратове в ходе стационарного лечения частота назначения антиагрегантов больным ОИМпST существенно не изменилась (97,1% против 96,3% при поступлении). У 0,4% АСК была заменена на клопидогрел, 5,8% больных к монотерапии АСК добавлен клопидогрел, 2,8% больных (из тех, кому при поступлении назначалась двойная антитромбоцитарная терапия) клопидогрел был отменен. Причины замены одних антиагрегантов на другие в историях болезней не указывались.

Таким образом, монотерапию АСК стали получать 16,8% больных, 1,3% - монотерапию клопидогрелем, 79% - двойную антитромбоцитарную терапию, 2,9% - имели противопоказания.

Средняя доза ацетилсалициловой кислоты составила 97,8±1,5 мг/сут, средняя доза клопидогрела 75,0±0 мг/сут, что соответствует рекомендованным дозам. У всех пациентов дозы антиагрегантов соответствовали рекомендованным.

В БГ частота назначения антиагрегантов на стационарном этапе увеличилась на 15,5% (96,3% против 80,8% при поступлении). В ходе стационарного лечения 4,6% больных к монотерапии АСК был добавлен клопидогрел.

Обоснования замены одних антиагрегантов на другие в историях болезней не было.

Таким образом, монотерапию АСК стали получать 76,2% больных, двойную антитромбоцитарную терапию – 20,1%, данные ЛС не назначались в связи с наличием противопоказаний в 3,7% случаев.

Средняя доза ацетилсалициловой кислоты составила 119,3±2,2 мг, клопидогрела – 75,0±0 мг. У всех, кому назначались антиагреганты применялись дозы, соответствующие рекомендованным.

В СГ/МГ отмечается существенное (на 42,8%) увеличение частоты назначения в стационарах антиагрегантов (94,1% против 51,3% при поступлении). В ходе стационарного лечения 15,1% больных (у которых ранее данные ЛС не предписывались) была назначена АСК. Причины замены одних антиагрегантов на другие в историях болезней не указывались. К монотерапии АСК 0,8% больных был добавлен клопидогрел.

Таким образом, монотерапию АСК стали получать 87,7%, двойную антитромбоцитарную терапию - 6,4%, данные ЛС не назначались в связи с наличием противопоказаний - 2,9%, у 3% больных в историях болезней указаний на причину отказа от терапии антиагрегантами не было.

Средняя доза ацетилсалициловой кислоты составила 115,6±9,7 мг клопидогрела - 75,0±0 мг. Всем пациентам назначались дозы ЛС, соответствующие рекомендованным.

Таким образом, при сравнении полученных данных статистически значимых различий в частоте выполнения данного ИК между группами не выявлено (ОШ 1,414 [ДИ 0,578 – 3,455] ($p>0,05$) при сравнении данных по Саратову и БГ; ОШ 1,414 [ДИ 0,462 – 4,327].($p>0,05$) при сравнении БГ и СГ/МГ; ОШ 2,356 [ДИ 0,855 – 6,494] ($p>0,05$) при сравнении Саратова и СГ/МГ). В Саратове и БГ антиагрегантная терапия была проведена всем не имеющим противопоказания для ее назначения пациентам. В СГ/МГ часть (3,5%) пациентов не получили антиагреганты без обоснования причин. В Саратове двойная антитромбоцитарная терапия применялась чаще (ОШ 16,348 [ДИ

10,266 – 26,034] ($p<0,05$) при сравнении с БГ; ОШ 0,011 [ДИ 0,004 – 0,028] ($p<0,05$) при сравнении с СГ/МГ), чем в городах Саратовской области. В СГ/МГ двойная антитромбоцитарная терапия применялась реже, чем в Саратове чаще (ОШ 16,348 [ДИ 10,266 – 26,034] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 0,226 [ДИ 0,091– 0,558] ($p<0,05$)). При сравнении с назначениями данных ЛС при поступлении частота применения двойной антитромбоцитарной терапии в Саратове и СГ/МГ во время стационарного лечения незначительно увеличилась (на 3,9% и 0,8% соответственно), тогда как в БГ на 9,2% снизилась. Средние дозы, как ацетилсалициловой кислоты, так и клопидогреля соответствуют рекомендованным.

Назначение β - адреноблокаторов

Пациентам с ОИМпST при отсутствии противопоказаний, необходимо продолжить или (если ранее данные ЛС не назначались) начать прием β - адреноблокаторов.

В ходе стационарного лечения β – адреноблокаторы были добавлены к лечению 2,1% больных в Саратове, в целях усиления противоишемической терапии. У 15,7% метопролол был заменен на бисопролол, 1,1% на бетаксолол. Из тех, кому в первые сутки назначался пропранолол, у 92,8% заменялся на метопролол, у 7,2% на бисопролол. Замена бисопролола на метопролол была произведена у 4,7% больных. Причина замены одних препаратов на другие в историях болезней не указывалась. Таким образом, частота назначения данной группы ЛС стала 96,4%. Из тех, кому назначались данные ЛС в 76,9% использовался метопролол (средняя доза 95,6±4,3 мг/сут (целевая, 200 мг/сут, доза не была достигнута у 83,9%)), в 22,3% - бисопролол (средняя доза 6,1±0,4 мг/сут (целевая 10 мг/сут, не была достигнута у 72,2% больных)), в 0,8% - бетаксолол (средняя доза 15,0± мг/сут целевая 20 мг/сут доза не была достигнута у 40% больных)).

В ходе стационарного лечения в БГ Саратовской области для усиления антиишемической терапии β – адреноблокаторы были добавлены 25,4%

больным. У 20% метопролол был заменен на бисопролол. У 9,1% бисопролол был заменен на метопролол. Всем, кому при поступлении назначался пропранолол, предписывался метопролол. Таким образом, данные ЛС стали получать 74,6% больных. Из тех, кому назначались данные ЛС в 29,1% использовался метопролол (средние дозы 96,4±20,7 мг/сут, целевая доза не была достигнута у 87,5% больных), в 70,9% - бисопролол (средние дозы 4,2±0,5 мг/сут, целевая доза не была достигнута 91,3%). Т.е. предпочтение отдавалось кардиоселективным препаратам, что является рациональным, так как уменьшается риск возникновения побочных эффектов.

В ходе стационарного лечения в СГ/МГ, β – адреноблокаторы были добавлены к терапии 30,7% больных. У 33,4% метопролол был заменен на бисопролол, пропранолол заменялся у 48,4% больных на бисопролол. Тем, кому предписывались бисопролол и атенолол, лекарственные препараты до окончания стационарного лечения не заменялись. Обоснования замены препаратов в историях болезней не фиксировались. Таким образом, данные ЛС стали получать 94,5% больных. Из тех, кому назначались данные ЛС в 29,6% использовался метопролол (средняя доза 42,1±5,2 мг/сут, целевая доза не была достигнута ни у одного из больных), в 51,8% - бисопролол (средняя доза 3,6±0,6 мг/сут, целевая доза на была достигнута 92,9% больных), 11,1% - атенолол (средняя доза 17,7±4,9 мг/сут, не была достигнута в 100%), 7,5% - пропранолол (средняя доза 123,5±3,9 мг/сут, не была достигнута ни у одного больного).

Таким образом, частота выполнения данного ИК в Саратове и СГ/МГ статистически значимо не отличалась (ОШ 1,243 [ДИ 0,447 – 3,456] ($p>0,05$)), тогда как в БГ данная группа препаратов назначалась достоверно реже ($p<0,05$), чем в Саратове (ОШ 0,107 [ДИ 0,053 – 0,214] ($p<0,05$)) и СГ\МГ (ОШ 0,174 [ДИ 0,071 – 0,425] $p<0,05$)). При сравнении с частотой назначения данных ЛС с начальным периодом терапии отмечено значительное увеличение частоты применений в БГ (на 1/4) и СГ/МГ (на 1/3), тогда как в Саратове значимых изменений по данному показателю выявлено не было. Во всех исследуемых группах в основном использовались метопролол и бисопролол, что является рациональным т.к. положительное влияние этих ЛС на прогноз и исход ОИМпST наиболее изучено [Poole-Wilson P.A., et al.,2003; Chen Z.M.,et al., 2005]. Целевые дозы не были достигнуты в Саратове у 81,9% пациентов (ОШ 0,495 [ДИ 0,277 – 0,883] ($p<0,05$)при сравнении с БГ), в БГ - 90,3% (ОШ 2,796 [ДИ 0,914 – 8,550] ($p>0,05$) при сравнении с СГ/МГ), в СГ/МГ - 96,3% (ОШ 5,644 [ДИ 1,994 - 15,970] ($p<0,05$) при сравнении с Саратовом, что допустимо, и зависит от клинического состояния больного. На основании этого можно предполагать, что состояние пациентов БГ и СГ/МГ было более тяжелым по сравнению с состоянием пациентов Саратова.

Назначение иАПФ

ИАПФ оказывают положительное влияние на прогноз и течение ОИМпST. Данную группу ЛС при отсутствии противопоказаний, рекомендуется использовать у всех пациентов с ОИМпST.

В ходе дальнейшего стационарного лечения пациентам Саратова иАПФ были отменены у 2,2% больных в связи с появлением аллергической реакции. У 15,4% каптоприл был заменен на эналаприл, у 7,6% на периндоприл. У 8,6% эналаприл заменялся на периндоприл, 2,4% на лизиноприл. Периндоприл заменялся у 14,2% на эналаприл, у 7,1% на фозиноприл. Фозиноприл заменялся у 10,4% на эналаприл, 1,4% на лизиноприл, 10,4% на периндоприл, 2,9% на хинаприл. Тем, у кого применялись лизиноприл и зофеноприл, препараты на протяжении стационарного лечения не заменялись. Таким образом, частота применения иАПФ в Саратове позднее 1-х суток составила 94,4%. В структуре назначения иАПФ преобладало назначение эналаприла (35,8%) (средняя доза 20,9±1,2 мг/сут, целевая доза не достигнута у 43,7%), фозиноприла (21,6%) (средняя доза 9,9±0,8 мг/сут, целевая доза не достигнута у всех пациентов), периндоприла (17,4%) (средняя 4,9±0,3 мг/сут, целевая доза не достигнута у

93,4%). Другие иАПФ (лизиноприл, рамиприл, хинаприл, зофеноприл и каптоприл) назначались 25,2% больных.

В ходе стационарного лечения в БГ иАПФ были добавлены к лечению 43,2% больных. У 11% эналаприл заменялся на лизиноприл, каптоприл у всех заменялся на эналаприл. Таким образом, частота назначения иАПФ составила 96,3%. В структуре назначения преобладало применение эналаприла (76,5%) (средняя доза 13,3±2,4 мг/сут, целевая доза не достигнута у 77,6%), реже назначались лизиноприл (20,6%) (средняя доза 5,4±1,5 мг/сут, целевая доза не достигнута у 83,3%) и зофеноприл (2,9%) (средняя доза 11,2±1,5 мг/сут, целевая доза не была достигнута ни у одного больного).

В ходе стационарного лечения в СГ/МГ иАПФ были добавлены к терапии 39% больных. У 33,4% больных каптоприл заменялся на эналаприл, у 14,2% эналаприл заменялся на лизиноприл, у 14,2% эналаприл заменялся на периндоприл. Таким образом, частота назначения данных ЛС в СГ/МГ составила 67,8%. В структуре назначений преобладало применение эналаприла (63,1%) (средняя доза 12,7±4,2 мг/сут, целевая доза не была достигнута у 66,7%), реже применялись каптоприл (15,7%) (средняя доза 25,0 ±0 мг/сут, целевая доза не была достигнута ни у одного больного), периндоприл (15,7%) (средняя доза 5,8±2,2 мг/сут, целевая доза не была достигнута у 75% больных) и лизиноприл (5,4%) (средняя доза 5,4±1,1 мг/сут, целевая доза не была достигнута у 48,5%).

Таким образом, в частоте выполнения данного ИК в Саратове и БГ статистически значимых различий не выявлено (ОШ 1,372 [ДИ 0,557 – 3,377] ($p>0,05$)). В СГ/МГ данные ЛС назначались достоверно реже, чем в Саратове (ОШ 0,123 [ДИ 0,065 – 0,233] ($p<0,05$)) и БГ (ОШ 11,130 [ДИ 4,713 – 26,286] ($p<0,05$)). По результатам ряда рандомизированных клинических исследований [Pfeffer M.A., et al, 1992; Ambrosioni E., 1995] назначение иАПФ в период 3-16 день после начала острого инфаркта миокарда, существенно снижает летальность. По сравнению с частотой применения иАПФ в начальном периоде заболевания частота их назначений в БГ увеличилась в 2 раза, в СГ/МГ в 2,5 раза, в Саратове осталась примерно на том же уровне. Целевые дозы не были достигнуты у 41,2% больных Саратова (ОШ 4,578 [ДИ 3,015 – 6,952] ($p<0,05$) при сравнении с БГ), 76,5% БГ (ОШ 0,871 [ДИ 0,499 – 1,520] ($p>0,05$) при сравнении с СГ/МГ), 73,7% СГ/МГ (ОШ 3,992 [ДИ 2,451 – 6,501] ($p<0,05$) по сравнению с Саратовом), что допустимо и зависит от клинического состояния больного.

Назначение статинов

В Саратове нарушение липидного обмена было зафиксировано у 54,1% пациентов. В ходе стационарного лечения 11,6% больных к терапии были добавлены статины. У 2,5% аторвастатин заменялся на симвастатин, у 2,5% на розувастатин. Розувастатин в ходе лечения заменялся у 1,1% на симвастатин, 28,9% на аторвастатин. Таким образом, частота назначения статинов в Саратове составила 88,9%. Из тех, кому данные ЛС в 48,1% случаев использовался розувастатин (средняя доза 12,8±0,6 мг, целевой уровень не был достигнут у 75,8%), 31,5% аторвастатин (средняя доза 18,4±1,6 мг, целевой уровень не был достигнут у 26,3%), 20,4% симвастатин (средняя доза 24,1±1,4 мг, целевой уровень не был достигнут у 78,3%).

В БГ нарушение липидного обмена было выявлено у 58,3% больных. В ходе стационарного лечения статины были добавлены к терапии 20,3% больных. Таким образом, частота назначения статинов составила 91,5%. Из тех, кому статины назначались в 2,6% случаев использовался розувастатин (средняя доза 10,0±0,0 мг, ЛС всем назначалось в рекомендованных дозах), 81,5% - аторвастатин (средняя доза 13,6±1,4 мг, целевая доза не была достигнута у 93,2% больных), 15,7% - симвастатин (средняя доза 20,0±0,0 мг, у всех больных применялись рекомендуемые дозы).

В СГ/МГ нарушение липидного обмена было выявлено у 71,6% пациентов. В ходе стационарного лечения статины были добавлены к терапии 24,2 % больных. Таким образом, частота назначения статинов составила 46,4%. Из тех, кому статины назначались в 46,1% случаев использовался ловастатин (средняя доза 20,0±0,0 мг, у всех больных применялись рекомендованные дозы), 53,8% симвастатин (средняя доза 18,3±1,6 мг, целевой уровень доз не был достигнут у 7,1% больных).

Таким образом, частота выполнения данного ИК в Саратове и БГ статистически значимо не отличалась (ОШ 0,772 [ДИ 0,408 – 1,463] (p>0,05)). В СГ/МГ статины на данном этапе оказания медицинской помощи, использовались значимо реже, чем в Саратове (ОШ 9,408 [ДИ 0,266 – 15,861] (p<0,05) и БГ (ОШ 12,175 [ДИ 6,337 – 23,392] (p<0,05)). Частота назначения статинов, по сравнению с назначениями в 1-е сутки госпитализации, увеличилась во всех трех исследуемых группах.

Назначение ЛС других фармакологических групп

ЛС других групп назначались 44,% больных в Саратове, 42,5% в БГ, 77,8% СГ/МГ. Достоверных различий в частоте назначения данных ЛС в Саратове и БГ не было (ОШ 2,013 [ДИ 0,731 – 1,553](p>0,05)), тогда как в СГ/МГ они применялись статистически значимо чаще, чем в Саратове (ОШ 0,230 [ДИ 0,138 – 0,382] (p<0,05)) и БГ (ОШ 0,215 [ДИ 0,124 – 0,372] (p<0,05)).

Частота назначения ЛС других фармакологических групп представлена в таблице 4.3.4.

таблица 4.3.4

Частота (%) назначения ЛС других фармакологических групп пациентам с ОИМпST в стационаре (%)

Группа ЛС	Саратов (n=309)	БГ (n=172)	СГ/МГ (n=106)
Диуретики	35,1*	22,6	13,8
Антибиотики	5,1	5,6	11,1

Нитраты	28,5*	57,8**	90,9***
Антикоагулянты	93,1	94,7**	81,8***
Ноотропы	1,3*	5,6	5,5***
Гастропротекторы	5,4	5,6**	13,8***
Отхаркивающие средства	2,3	1,8	2,7
Седативные средства	20,8*	32,1**	16,7
Кардиотонические средства	3,1*	11,3**	2,7
НПВС	4,4*	13,2	15,4***
Метаболические препараты	9,4*	28,3**	72,2***
Гормоны	6,4*	35,8**	61,1***
Дыхательные аналептики	1,3	-	-
Противоаритмические препараты	3,3	3,7	8,3
Противорвотные средства	3,1*	3,7	2,7
Антигистаминные средства	3,4	2,8	3,8
Спазмолитики	0,3	-	-

Примечание: * - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

В основном вышеуказанные группы препаратов применялись в качестве симптоматической терапии и/или лечения осложнений основного заболевания. Обращает на себя внимание широкое применение метаболических препаратов и гормонов (в 97% - инсулин в составе поляризующей смеси, и 0,3% глюкокортикоиды) в БГ и СГ/МГ, что не обосновано в связи с отсутствием доказательной базы и увеличением стоимости терапии.

К концу стационарного лечения летальность составила в Саратове 5,2% (ОШ 0,306 [ДИ 0,159 – 0,589] ($p<0,05$) при сравнении с БГ), БГ - 15,2% (ОШ 0,784 [ДИ 0,384 -1,604] ($p>0,05$) при сравнении с СГ/МГ), СГ/МГ 12,8% (ОШ 2,559 [ДИ 1,187 – 5,512] ($p<0,05$) при сравнении с Саратовом).

Медикаментозные рекомендации при выписке

Частота назначения ЛС на амбулаторный этап лечения представлена в таблице 4.3.4.

таблица 4.3.5

Частота (%) рекомендаций ЛС при выписке

Группа ЛС	Саратов (n=293)	БГ (n=156)	СГ/МГ (n=93)
Антиагреганты	98,8	97,1**	91,4***
β-адреноблокаторы	95,6*	77,1	74,3***
иАПФ[1]	95,2*	74,1**	45,7***
Статины	86,1	82,8**	51,4***
Другие	72,9*	89,6	90,9***

Примечание: [1]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; * - $p\leq,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p\leq0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p\leq0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Назначение антиагрегантов

В Саратове, продолжить прием антиагрегантов, было рекомендовано 98,8% больных. Из тех, кому назначались данные ЛС: ацетилсалициловая кислота была назначена 70,3% больных (51,2% - кишечнорастворимая форма (средняя доза 80,3±0,9 мг), 19,1% - без кишечнорастворимой оболочки (средняя доза 123,9±1,8 мг)), клопидогрел - 2,1% (средняя доза 75,0±0,0 мг), двойная антитромбоцитарная терапия - 27,6% (5,3% комбинация клопидогрела (средняя доза 75,0±0,0 мг) с АСК без кишечнорастворимой оболочки (средняя доза 125,0±0,0 мг), 22,3% - комбинация клопидогрела (средняя доза 75,0±0,0 мг) с кишечнорастворимой формой АСК (средняя доза 75,0±0,0 мг)). Всем пациентам антиагреганты назначались в рекомендованных дозах.

В БГ продолжить прием антиагрегантов на амбулаторном этапе было рекомендовано 97,1% больных. Из тех, кому были назначены ЛС данной группы: ацетилсалициловая кислота назначалась 80,5% больных (кишечнорастворимая форма АСК - 65,8% (средняя доза 125,0±0,0 мг), 14,7% - без кишечнорастворимой оболочки (средняя доза 93,1±2,4 мг)), клопидогрел - 2,4%(средняя доза 75,0±0,0 мг), двойная антитромбоцитарная терапия была назначена 17,1% пациентов (2,4% комбинация клопидогрела (средняя доза 75,0±0,0 мг) с АСК без кишечнорастворимой оболочки (средняя доза 125,0±0,0 мг), 14,7% - комбинация клопидогрела (средняя доза 75,0±0,0 мг) с кишечнорастворимой формой АСК (средняя доза 83,8±6,1 мг)). У всех пациентов назначенные дозы антиагрегантов соответствовали рекомендованным.

В СГ/МГ продолжить прием антиагрегантов на амбулаторном этапе было рекомендовано 91,4% больных. Из тех, кому были назначены ЛС данной группы: ацетилсалициловая кислота в 6,2% случаев (средняя доза 125,0±0,0 мг), кишечнорастворимая форма АСК - 93,8% (средняя доза 87,9±8,1 мг). Клопидогрел ни кому из пациентов исследуемой группы не назначался. Всем пациентам антиагреганты назначались в рекомендованных дозах.

Достоверных различий в частоте выполнения данного ИК между Саратовом и БГ не выявлено (ОШ 2,392 [ДИ 0,633 – 9,040]($p>0,05$)). В СГ/МГ данная лекарственная группа назначалась достоверно реже, чем в Саратове (ОШ 6,803 [ДИ 1,998 – 23,133]($p<0,05$)). Достоверных отличий между СГ/МГ и БГ не выявлено (ОШ 2,842 [ДИ 0,901 – 8,963] ($p>0,05$)). Недостаточное назначение двойной антитромбоцитарной терапии прослеживается как в

Саратове (менее 30%), так и в БГ (менее 20%). В СГ/МГ данная терапия на амбулаторный этап вообще не назначалась ни одному больному.

Назначение β - адреноблокаторов

Во всех исследуемых группах назначались кардиоселективные препараты данной группы. В Саратове β - адреноблокаторы на амбулаторный этап лечения назначали 95,6% больных, 4,4% имели противопоказания (1,8% - бронхиальная астма, 1,8% - гипотония, 0,8% - брадикардия). В 64,1% случаев назначался метопролол (средняя доза 103±4,4 мг/сут, 81,8% назначались дозы ниже целевой), в 34,2% - бисопролол (средняя доза 6,4±0,4 мг/сут, 29,2% назначались дозы ниже целевой), в 1,7% - бетаксолол (средняя доза17,5 ±2,5 мг/сут, 25% назначались дозы ниже целевой).

В БГ β - адреноблокаторы на амбулаторный этап лечения назначали 77,1% больных, 3,4% имели противопоказания (1,4% - бронхиальная астма, 1,3% - гипотония, 0,7% - брадикардия), 19,5% данные препараты не назначались необоснованно. В 3,7% случаев назначался метопролол (средняя доза 91,5±3,4 мг/сут, 82,6% назначались дозы ниже целевой), в 96,3% - бисопролол (средняя доза 4,1±0,4 мг/сут, 92,3% назначались дозы ниже целевой).

В СГ/МГ β - адреноблокаторы на амбулаторный этап лечения назначались 74,3% больных, 3,6% имели противопоказания (1,1% - бронхиальная астма, 2,1% - гипотония, 0,4% - брадикардия), 22,1% данные ЛС не назначались необоснованно. В 11,5% случаев назначали метопролол (средняя доза 58,3±2,8 мг/сут, всем пациентам назначались дозы ниже целевой), в 76,9% - бисопролол (средняя доза 3,4±0,4 мг/сут, 99,1% назначались дозы ниже целевой), в 11,6% - атенолол (средняя доза 58,3±2,8 мг/сут, 76,5% назначались дозы ниже целевой).

Таким образом, в Саратове данный ИК выполнялся достоверно чаще, чем в городах Саратовской области (ОШ 6,461 [ДИ 3,308 – 12,618] ($p<0,05$) при с равнении с БГ; ОШ 7,491 [ДИ 3,630 – 15,461] ($p<0,05$) при сравнении с

СГ/МГ). Статистически значимых различий в частоте назначения данных ЛС между БГ и СГ/МГ не выявлено (ОШ 6,461 [ДИ 3,308 – 12,618] ($p>0,05$)). Во всех исследуемых группах назначались селективные β- адреноблокаторы, что является рациональным и снижает риск развития нежелательных эффектов. Но из всех перечисленных выше β- адреноблокаторов только метопролол был подвергнут клиническому исследованию в плане его влияния на отдаленный прогноз ОИМпST [Olsson G., 1988; Freemantle N., 1999; Кулешова Э.В., 2010]. Следовательно, в Саратове назначение данной фармакологической группы было оптимальным.

Назначение иАПФ

Пациентам, перенесшим ОИМпST после выписки из стационара необходимо длительно принимать иАПФ, т.к. эти препараты положительно влияют на отдаленный прогноз заболевания, особенно у пациентов с низкой (≤40%) фракцией выброса левого желудочка [Шульман В.А. и др., 2009; Зайлобидинов О.Г и др., 2009].

В Саратове прием иАПФ при выписке был рекомендован 95,2% больных. Из тех, кому были назначены данные ЛС, в 4,6% случаев назначался каптоприл (средняя доза 70,8±6,5 мг/сут), в 34,8% - эналаприл (средняя доза 18,7±1,2 мг/сут), в 3,3% лизиноприл (средняя доза 8,7±1,8 мг/сут) , 17,9% - периндоприл (средняя доза 5,1±0,3 мг/сут), 1,7% - рамиприл (средняя доза 6,8±0,8 мг/сут), 9,2% - зофеноприл (средняя доза 20,9±1,8 мг/сут), 2,1% - хинаприл (средняя доза 16,4±3,1 мг/сут), 25,6% - фозиноприл (средняя доза 9,1±1,1 мг/сут), 0,8% - трандолаприл (средняя доза 2,0±0,0 мг/сут). У 55,9% назначались дозы препаратов ниже целевых.

В БГ прием иАПФ на амбулаторном этапе лечения был рекомендован 74,1% больных. Из тех, кому были назначены данные ЛС, в 4,2% случаев назначался каптоприл (средняя доза 25,0±0,0 мг/сут), в 62,9% эналаприл (средняя доза 11,5±2,9 мг/сут), в 28,7% лизиноприл (средняя доза 2,8± 0,5 мг/сут), в 4,2%зофеноприл (средняя доза 7,5 ±0,0 мг/сут). У 84% назначались дозы ниже целевых.

В СГ/МГ прием иАПФ на амбулаторном этапе лечения был рекомендован 45,7% больных. Из тех, кому были назначены данные ЛС, в 6,2% случаев назначался каптоприл (средняя доза 25,0±0,0 мг/сут), в 56,2% эналаприл (средняя доза 9,1±2,4 мг/сут), в 12,5% лизиноприл (средняя доза 7,5±2,5 мг/сут), в 25,1% периндоприл (средняя доза 6,0±1,6 мг/сут). У 86,6% назначались дозы ниже целевых.

Таким образом, в Саратове частота выполнения данного ИК пациентам с ОИМпST была достоверно выше, чем в БГ (ОШ 7,104 [ДИ 3,729 – 15,534](p<0,05)), и СГ/МГ (ОШ 24,198 [ДИ 12,327 – 47,504] (p<0,05)). В СГ/МГ данные ЛС рекомендовались статистически значимо реже, чем в Саратове (ОШ 24,198 [ДИ 12,327 – 47,504] (p<0,05)) и БГ (ОШ 3,405 [ДИ 1,980 – 5,856] (p<0,05)), что является не оправданным, учитывая положительное влияние иАПФ на отдаленный прогноз и течение заболевания.

Назначение статинов

Статины снижают риск развития повторных обострений ишемической болезни сердца [Davidson M.H., 2002; Cannon C.P.,2008; Farmer J.A., 2009], причем прием статинов должен быть неопределенно долгим.

В Саратове рекомендации приема статинов на амбулаторном этапе встретились у 86,1% больных. Их тех, кому назначались статины при выписке 22,2% - симвастатин (средняя доза ± мг/сут), 57,9% - аторвастатин (средняя доза ± мг/сут), 19,9% - розувастатин (средняя доза ± мг/сут). У 60,6% назначались дозы ниже целевых.

В БГ статины были рекомендованы 82,8% больных. Из тех, кому назначались статины при выписке 13,8% - симвастатин (средняя доза ± мг/сут), 79,3% - аторвастатин (средняя доза ± мг/сут), 6,9% - розувастатин (средняя доза ± мг/сут). У 76,6% назначались дозы ниже целевых.

В СГ/МГ прием статинов на амбулаторный этап рекомендован 51,4%. Из тех, кому назначались статины 58,8% применялся симвастатин (средняя доза 19,1±0,9 мг/сут), 11,7% аторвастатин (20,0±0,0 мг/сут), 29,5% ловастатин (20,0±0,0 мг/сут). У 74,1% назначались дозы ниже целевых.

В Саратове и БГ частота выполнения ИК статистически значимо не различалась (ОШ 1,286 [ДИ 0,757 – 2,185] ($p>0,05$). В СГ/МГ частота назначения статинов на амбулаторный этап лечения было достоверно меньше чем в Саратове (ОШ 1,675 [ДИ 1,062 – 2,643] ($p<0,05$) и БГ (ОШ 4,479 [ДИ 2,505 – 8,007] ($p<0,05$)). Во всех трех исследуемых группах назначение статинов было недостаточным, что повышает риск возникновения неблагоприятных коронарных событий.

Назначение ЛС других фармакологических групп

ЛС других фармакологических групп рекомендовались на амбулаторный этап 72,9% больных Саратова (ОШ 0,304 [ДИ 0,170 – 0,542] ($p<0,05$) при сравнении и БГ), 89,6% БГ (ОШ 0,937 [ДИ 0,396 – 2,216] ($p>0,05$) при сравнении с СГ/МГ) и 90,9% СГ/МГ (ОШ 0,285 [ДИ 0,136 – 0,594] ($p<0,05$) при сравнении с Саратовом).

Частота назначения ЛС других фармакологических групп на амбулаторный этап представлена в таблице 4.3.5.

таблица 4.3.5

Частота (%) назначения ЛС других фармакологических групп на амбулаторный этап пациентам с ОИМпST в стационаре (%)

Группа ЛС	Саратов (n=293)	БГ (n=156)	СГ/МГ (n=93)
Диуретики	32,4*	20,7	21,2***
Нитраты	56,5*	82,7	84,8***
Антикоагулянты	3,8	3,4	-

Антиаритмические препараты	2,4	-	-
Гастропротекторы	2,8	-	3,1
Метаболические препараты	4,8	-	39,4***
Сердечные гликозиды	0,5	-	3,1
БКК	7,7	6,9	6,2
НПВС	1,4	-	-
Гипогликемические средства	6,8*	13,7**	6,2
Препараты железа	2,4	-	3,1

Примечание: * - p≤,05 при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - p≤0,05 при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - p≤0,05 при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Обращает на себя внимание высокая частота назначения нитратов во всех исследуемых группах и ЛС с метаболическим действием в СГ/МГ. Препараты группы нитратов достоверно чаще рекомендовались в городах Саратовской области (ОШ 0,269 [ДИ 0,167 – 0,433] (p<0,05) при сравнении Саратова и БГ, ОШ 0,228 [ДИ 0,123 – 0,421] (p<0,05) при сравнении Саратова и СГ/МГ). При сравнении данного показателя между БГ и СГ/МГ достоверных различий не выявлено (ОШ 0,846 [ДИ 0,418 – 1,711] (p>0,05)). Прием нитратов «по требованию» (для купирования ангинозного приступа или перед предстоящей физической нагрузкой) рекомендовался 74,2% больных Саратова (ОШ 2,149 [ДИ 1,425 – 3,241] (p<0,05) при сравнении с БГ), 57,1% БГ (ОШ 6,392 [ДИ 3,422 – 11,941] (p<0,05) при сравнении с СГ/МГ) и 17,8% в СГ/МГ (ОШ 13,740 [ДИ 7,552 – 25,000] (p<0,05) при сравнении с Саратовом). Остальным, (25,8% в Саратове (ОШ 0,465 [ДИ 0,308 – 0,701] (p<0,05) при сравнении с БГ, 42,9% в БГ (ОШ 0,168 [ДИ 0,091 – 0,311] (p<0,05) при сравнении с СГ/МГ и 82,2% в СГ/МГ ОШ 0,078 [ДИ 0,043

– 0,140] (p<0,05) при сравнении с Саратовом) был рекомендован постоянный прием данных ЛС, что повышает риск развития толерантности.

Препараты с метаболическим действием рекомендовались 4,8% больных Саратова и 39,4% СГ/МГ (ОШ 0,079 [ДИ 0,040 – 0,156] (p<0,05)). Из препаратов с метаболическим действием в Саратове рекомендовался 100% только триметазидин, а в СГ/МГ 84,6% триметазидин и 15,4% милдронат.

Таким образом, на протяжении стационарного этапа лечения во всех исследуемых группах выявлено несоответствие между современными рекомендациями по терапии ОИМпST и их реализацией в реальной клинической практике. В городах Саратовской области при поступлении было недостаточное назначение всех групп ЛС с доказанной эффективностью. В Саратове при поступлении недостаточно назначались морфин, двойная антитромбоцитарная терапия, статины. При терапии в стационаре в БГ Саратовской области недостаточно назначались β - адреноблокаторы, а в СГ/МГ иАПФ и статины. Во всех исследуемых группах не были достигнуты целевые значения доз назначаемы ЛС с доказанной эффективностью. При назначении терапии на длительное время больным с перенесенным ОИМпST необходимо ориентироваться на конкретные препараты исходя из данных клинических исследований. Однако, на практике выявляется низкая приверженность врачей Саратовской области к выполнению клинических рекомендаций.

4.4. Объемы потребления лекарственных средств, применяемых для терапии острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на госпитальном этапе в городах с разной численностью населения

Объемы потребления ЛС различных фармакологических групп (DDD/1000/день) на госпитальном этапе терапии пациентов с ОИМпST указаны в таблице 4.4.1.

таблица 4.4.1

DDD/1000/день ЛС различных фармакологических групп на госпитальном этапе терапии ОИМпST

Фармакологическая группа	DDD/1000/день		
	Саратов	БГ	СГ/МГ
Нитраты	108,7*	139,6**	92,8
Наркотические анальгетики	12,7	6,7	2,8
Антиагреганты	1841,6*	1562,2**	1105,3***
Тромболитики	319*	64,3**	37,8***
Антикоагулянты	327,3*	383,4**	273,3***
β-адреноблокаторы	544,3*	271,8	263,9***
иАПФ[1]	993*	555,6**	607,2***
Статины	583,8*	397,4**	87,3***
Другие препараты	588,9*	635,6**	734,1***

Примечание: * - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0{,}05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

На госпитальном этапе оказания медицинской помощи больным ОИМпST во всех исследуемых группах наибольший объем потребления имели антиагреганты, что вероятно, связано с применением двойной антитромбоцитарной терапии и нагрузочными дозами препаратов при поступлении в стационар. В Саратове объемы потребления антиагрегантов превышали ($p<0{,}05$) показатели БГ и СГ/МГ. В меньшем объеме данные ЛС назначались в СГ/МГ ($p<0{,}05$ по сравнению с Саратовом и БГ). В несколько меньшем объеме в Саратове потреблялись иАПФ ($p<0{,}05$ по сравнению с городами Саратовской области). Наименьший объем потребления ЛС данной фармакологической группы был в БГ ($p<0{,}05$ при сравнении с Саратовом и СГ/МГ). Объемы потребления тромболитиков и статинов в Саратове статистически значимо превышали объемы потребления данных ЛС в городах Саратовской области (p<0,05 при сравнении с БГ и СГ/МГ), при этом объемы препаратов данных групп были меньше в СГ/МГ (p<0,05 при сравнении с Саратовом и БГ). В БГ объемы потребления нитратов и антикоагулянтов превышали показатели Саратова и СГ/МГ (p<0,05). Объемы потребления нитратов в Саратове и СГ/МГ были сопоставимы (p>0,05), объем потребления антикоагулянтов в СГ/МГ был статистически значимо меньше (p<0,05 по сравнению с Саратовом и БГ). Объемы потребления наркотических анальгетиков во всех группах были сопоставимы (p>0,05). Объемы потребления ЛС других фармакологических групп были достаточно высокими как в Саратове, так и городах Саратовской области. Наибольший объем потребления данных ЛС определен в СГ/МГ (p<0,05 при сравнении с Саратовом и БГ), в Саратове другие ЛС применялись в меньшем объеме (p<0,05 по сравнению с Саратовской областью).

Объем потребления отдельных ЛС внутри фармакологических групп (DDD/1000/день) на госпитальном этапе терапии пациентов с ОИМпST указаны в таблице 4.4.2.

таблица 4.4.2.

DDD/1000/день отдельных ЛС внутри фармакологических групп на госпитальном этапе терапии ОИМпST

МНН	DDD/1000/день		
	Саратов	БГ	СГ/МГ
Нитроглицерин, сублингвально	-	1,7	1,7
Нитроглицерин парентеральный	11,1*	52,9**	16,1
Изосорбида динитрат, парентерально	83,9*	17,2	24,8***

Изосорбида динитрат, сублингвально	-	1,1	2,9
Изосорбида динитрат, внутрь	3,6*	50,6	47,3***
Изосорбида мононитрат	10,1	16,1	-
Морфин	9,9	6,1	1,4
Тримеперидин	0,2	0,1	0,7
Фентанил	1,8	0,05	0,7
Трамадол	0,8	-	-
АСК[1]	367,3*	479,8**	691,2***
АСК к.	603,7*	444,5**	323,5***
Клопидогрел	870,6*	637,9**	90,6***
Стрептокиназа	3,4	2,3	4,3
Альтеплаза	136,9*	46	5,8***
Проурокиназа	4,9	5,7**	23,4***
Тенектеплаза	173,8*	10,3	4,3***
НФГ	144,6*	192,7**	121,7***
Эноксапарин	6,1	4,6	9,3
Надропарин	3,5	1,7	-
Фондапаринукс	173,1	184,4**	142,3***
Пропранолол	27,6*	1,1	9,5***
Метопролол	399,3*	133,7	136,4***
Атенолол	1,6	-	17,5***
Бисопролол	108,5*	138,1**	100,5

Бетаксолол	7,1	-	-
Эсмолол	0,2	-	-
Каптоприл	23,7*	1,7**	33,6
Эналаприл	599,4*	484,7**	505,8***
Лизиноприл	22,8*	61,1**	4,3***
Периндоприл	155,7	-	63,5***
Рамиприл	3,2	-	-
Хинаприл	40,1	-	-
Фозиноприл	121,3	-	-
Зофеноприл	26,8*	8,1	-
Симвастатин	87,2*	58,7	41,9
Аторвастатин	163,1*	335,4	-
Розувастатин	333,5*	3,3	-
Ловастатин	-	-	45,4

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в Саратове и БГ; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей БГ и СГ/МГ; *** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей Саратова и СГ/МГ

Наибольший объем потребления принадлежит клопидогрелу. Клопидогрел в статистически значимо большем объеме назначался в Саратове, чем городах Саратовской области ($p<0,05$). В СГ/МГ клопидогрел использовался в достоверно меньшем объеме ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). Кишечнорастворимые формы АСК в большем объеме использовались в Саратове ($p<0,05$ при сравнении с БГ и СГ/МГ). В меньшем объеме данные ЛС применялись в СГ/МГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). Объем потребления АСК в СГ/МГ превышал ($p<0,05$) показатели Саратова и БГ. Из тромболитиков у альтеплазы и тенектеплазы больший объем потребления был в Саратове ($p<0,05$ по сравнению с Саратовской областью). Объемы потребления данных ЛС в БГ и СГ/МГ были сопоставимы. Объем потребления проурокиназы был достоверно выше в СГ/МГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). Объемы потребления стрептокиназы были сопоставимы во всех сравниваемых группах. Объем потребления НФГ был выше в БГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и СГ/МГ). Наименьший объем потребления НФГ и фондапаринукса был выявлен в СГ/МГ ($p<0,05$ по сравнению с Саратовом и БГ). Объемы потребления фондапаринукса в Саратове и БГ были сопоставимы. Объемы потребления НМГ во всех исследуемых группах были сопоставимы. Наибольший объем потребления пропранолола и метопролола был в Саратове ($p<0,05$ при сравнении с БГ и СГ/МГ), бисопролола в БГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и СГ/МГ), атенолола в СГ/МГ ($p<0,05$ по сравнению с Саратовом и БГ). Объем потребления эналаприла был сопоставим с данными по антиагрегантам. В Саратове данное ЛС применялось в большем объеме ($p<0,05$по сравнению с БГ и СГ/МГ), объем потребления эналаприла в БГ был статистически значимо меньше ($p<0,05$), чем в Саратове и СГ/МГ. Каптоприл в большем объеме потреблялся в СГ/МГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и БГ). Лизиноприл использовался в большем объеме в БГ ($p<0,05$ при сравнении с Саратовом и СГ/МГ), периндоприл ($p<0,05$ по сравнению с СГ/МГ) и зофеноприл ($p<0,05$ по сравнению с БГ) в Саратове. Из статинов в Саратове в наибольшем объеме потреблялся розувастатин ($p<0,05$ по сравнению с БГ), в БГ - аторвастатин ($p<0,05$ по сравнению с Саратовом). Симвастатин применялся в большем объеме в Саратове ($p<0,05$ при сравнении с БГ и СГ/МГ), в БГ и СГ/МГ данные были сопоставимы. Объемы потребления морфина, тримеперидина и фентанила во всех группах статистически значимо не различались. Объем потребления парентерального нитроглицерина статистически значимо превосходил объемы потребления данного ЛС в Саратове и СГ/МГ ($p<0,05$). Объем потребления парентерального изосорбида динитрата в Саратове были выше ($p<0,05$), чем в БГ и СГ/МГ. Объемы потребления изосорбида динитрата внутрь в Саратовской области были достоверно выше ($p<0,05$), чем в Саратове.

Таким образом, из ЛС улучшающих прогноз и исход ОИМпST наибольший объем потребления имели антиагреганты. В городах Саратовской области отмечены низкие объемы потребления тромболитиков, β- адреноблокаторов, статинов. При этом объем потребления средств без доказанной эффективности в городах Саратовской области достаточной высокий, что повышает финансовые затраты при низком качестве медицинской помощи.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ ST В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ

5.1. Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых для лечения ОИМпST, в зависимости от пола пациентов

Фармакоэпидемиологический анализ догоспитальной терапии ОИМпST в зависимости от пола больных

Проанализировано оказание догоспитальной помощи бригадами СМП при ОИМпST 364 мужчинам и 138 женщинам. Средний возраст мужчин 58,1±10,9 лет, женщин 69,3±11,8 лет ($p<0,05$).

Электрокардиографическое обследование, как основной метод диагностики на догоспитальном этапе, было проведено у 67,7% мужчин и 60,8% женщин (ОШ 0,742 [ДИ 0,521 – 1,055] ($p>0,05$)).

При оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе одному мужчине с ОИМпST назначалось в среднем 4,8±0,2 ЛС (из них с доказанной эффективностью 4,3±1,1), одной женщине 4,3±0,3ЛС (из них с доказанной эффективностью 3,6±0,2). Таким образом, статистически значимых различий в среднем количестве назначенных одному больному ЛС между мужчинами и женщинами не было ($p>0,05$), однако мужчинам достоверно ($p<0,05$) чаще назначались ЛС с доказанной эффективностью.

Среднее время от начала болевого синдрома до приезда СМП составило у мужчин 153,3±10,0 минуты, у женщин 156,6±16,5 минуты ($p<0,05$). В первые 2 часа заболевания контакт с медицинским персоналом СМП состоялся у 54,5% мужчин и 52,2% женщин (ОШ 0,941 [ДИ 0,635 – 1,394] ($p>0,05$)). В период 2-4 часа от начала заболевания контакт с медицинским персоналом СМП состоялся у 24,7% мужчин и 32,8% женщин (ОШ 1,473 [ДИ 0,959 – 2,260] ($p>0,05$)). Позднее 4 часов 20,8% мужчин и 15% женщин (ОШ 0,680 [ДИ 0,400 – 1,154] ($p>0,05$)).

В таблице 5.1.1 представлены группы ЛС, назначенные мужчинам и женщинам с ОИМпST на догоспитальном этапе.

таблица 5.1.1

Частота (%) назначения различных фармакологических групп ЛС для терапии ОИМпST пациентам разного пола на догоспитальном этапе

Фармакологическая группа	Мужчины (n=364)	Женщины (n=138)
Нитраты	67,6	79,3*
Наркотические анальгетики	65,7	62,6
Ненаркотические анальгетики	25,9	36,4*
Антиагреганты	60,5	47,2*
Тромболитики	14,7	3,1*
Антикоагулянты	23,2	27,5
β-адреноблокаторы	15,5	17,6
иАПФ[1]	6,1	6,3
БКК[2]	0,4	3,3*
Другие препараты	30,1	41,7*

Примечание: [1]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; [2]БКК - блокаторы кальциевых каналов; * - $p\leq0,05$ при сравнении показателей с мужчинами.

На догоспитальном этапе нитраты назначались 67,6% больным мужского пола (таблица 5.1.1). Из назначенных нитратов 95,9% пришлось на нитроглицерин (41,3% - в виде сублингвальных таблеток, 54,6% - в виде спрея), 1,6% - на изосорбида динитрат в виде спрея, 2,5% - на изосорбида динитрат в виде таблеток для приема внутрь.

Пациентам женского пола нитраты назначались в 79,3% случаев (ОШ 1,802 [ДИ 1,132 – 2,869] (p<0,05) при сравнении с мужчинами). Из назначенных нитратов 94,7% пришлось на нитроглицерин (33,4% - в виде сублингвальных таблеток, 61,3% - в виде спрея), 1,6% - на изосорбида динитрат в виде спрея , 3,7% - на изосорбида динитрат в виде таблеток для приема внутрь.

Таким образом, ЛС группы нитратов достоверно чаще (ОШ 1,802 [ДИ 1,132 – 2,869] (p<0,05)) предписывались женщинам. Частота назначенных ЛС данной группы в виде таблеток для приема внутрь пациентам обоих полов достоверно не отличалась.

Наркотические анальгетики назначались 65,7% мужчин и 62,6% женщин (ОШ 0,864 [ДИ 0,575 – 1,298](p>0,05)). Из тех кому предписывались ЛС данной группы, обезболивание морфином внутривенно проведено в 78,9% случаев у мужчин и в 68,4% - у женщин (ОШ 0,573 [ДИ 0,370 – 0,887] (p<0,05)).

Ненаркотические анальгетики, являющиеся ЛС без доказанной эффективности при ОИМпST, вводились 25,9% мужчин и 36,4% женщин (ОШ 1,632 [ДИ 1,073 – 2,481] (p<0,05)). После предварительного применения нитратов ненаркотические анальгетики назначались 58,9% мужчин и 87,5% женщин (ОШ 4,672 [ДИ 2,729 – 7,999] (p<0,05)). Из тех, кому предписывались ненаркотические анальгетики, метамизол натрия назначался 48,7% мужчин и 45,8% женщин (ОШ 0,887 [ДИ 0,599 – 1,314](p>0,05)), кеторолак - 51,3% мужчин и 54,2% женщин (ОШ 1,126 [ДИ 0,760 – 1,669] (p>0,05)). Применение на догоспитальном этапе одновременно наркотических и ненаркотических анальгетиков выявлено у 43,9% мужчин и 46,4% женщин (ОШ 1,102 [ДИ 0,744 – 1,634] (p>0,05)).

Антиагреганты предписывались 60,5% мужчин и 47,2% женщин (ОШ 0,582 [ДИ 0,392 – 0,864] (p<0,05)). В качестве антиагрегантов использовались: обычная АСК у 79,8% мужчин и 83,7% женщин (ОШ 1,275 [ДИ 0,762 – 2,136] (p>0,05)); кишечнорастворимая форма АСК у 18,7% мужчин и 16,3% женщин (ОШ 0,825 [ДИ 0,487 – 1,397](p>0,05)); клопидогрел - у 1,5% мужчин. У 4,8% мужчин и 4,5% женщин (ОШ 0,927 [ДИ 0,358 – 2,403](p>0,05)) средняя доза АСК была ниже рекомендованной 250 мг.

Для восстановления кровотока в коронарных артериях тромболитики на догоспитальном этапе вводились 14,7% мужчин и 3,1% женщин (ОШ 0,175 [ДИ 0,062 – 0,493] (p<0,05)). Из тех, кому проводилась догоспитальная тромболитическая терапия, нефибринспецифичные фибринолитики предписывались 23,2% мужчин и 10% женщин (ОШ 0,376 [ДИ 0,205 – 0,688] (p>0,05)), фибринспецифичные применялись у 76,8% мужчин и 90% женщин (ОШ 2,698 [ДИ 1,475 – 4,934](p>0,05)).

Антикоагулянты на догоспитальном этапе использовались у 23,2% мужчин и 27,5% женщин (ОШ 1,266 [ДИ 0,810 – 1,978] (p>0,05)). Всем пациентам вводился НФГ внутривенно. Средние дозы составили у мужчин 4,8±8,9 тыс. МЕ, у женщин 4,5±10,5 тыс. МЕ, что превышало дозы, указанные в Рекомендациях. Превышение рекомендованных доз НФГ было выявлено у 78,6% мужчин и 56,2% женщин (ОШ 0,344 [ДИ 0,226 – 0,523] (p<0,05)).

Частота назначения β – адреноблокаторов (ОШ 1,157 [ДИ 0,685 – 1,955] (p>0,05)) и иАПФ (ОШ 1,084 [ДИ 0,486 – 2,417] (p>0,05)) пациентам обоих полов статистически значимо не различалась. При назначении β – адреноблокаторов у 7,1% женщин было выявлено использование препаратов в дозах ниже рекомендованных. Внутривенное введение β – адреноблокаторов не было выявлено ни у одного из пациентов. Из иАПФ всем пациентам назначался каптоприл в дозе 25 мг, что не соответствует рекомендациям, т.к. терапию необходимо начинать с минимальной дозы (6,25 мг), с последующим увеличением до оптимальной.

Блокаторы кальциевых каналов назначались в обеих группах в незначительных количествах, однако пациентам женского пола данная группа препаратов предписывалась чаще (ОШ 6,804 [ДИ 1,304 – 35,496] ($p<0,05$)) (0,4% против 3,3%).

ЛС других фармакологических групп (диуретики, антигистаминные, глюкокортикоиды, спазмолитики, сердечные гликозиды) назначались в качестве симптоматических средств 30,1% мужчин и 41,7% женщин (ОШ 1,646 [ДИ 1,096 – 2,471] ($p<0,05$)).

Таким образом, на догоспитальном этапе мужчинам из ЛС с доказанной эффективностью достоверно чаще ($p<0,05$) назначались тромболитические средства и антиагреганты. Достоверных различий в частоте назначения гепарина, β – адреноблокаторов и иАПФ между мужчинами и женщинами не выявлено ($p>0,05$). У 1/10 пациентов женского пола дозы назначенных β - адреноблокаторов были ниже рекомендованных. Ни у одного из пациентов не выявлено внутривенное введение нитратов и β – адреноблокаторов. Нитраты чаще назначались женщинам ($p<0,05$). Единичным больным обоих полов ($p>0,05$) назначались нитраты в виде таблеток для приема внутрь. Дозы иАПФ у всех больных превышали рекомендованные.

Таким образом, в реальной клинической практике на догоспитальном этапе женщинам проводится менее «агрессивная» антитромботическая и реперфузионная терапия ОИМпST.

Фармакоэпидемиологический анализ терапии ОИМпST в зависимости от пола больных на госпитальном этапе оказания медицинской помощи

В соответствии с критериями включения/исключения проанализированы случайным образом отобранные истории болезней 441 мужчины и 191 женщины, госпитализированных в стационары Саратова и Саратовской области по поводу ОИМпST. Средний возраст мужчин составил 58,3±10,9 лет, средний возраст женщин - 68,2±11,3 лет ($p<0,05$). В исследуемых группах женщины были достоверно старше мужчин, среди них было больше (ОШ 0,197 [ДИ 0,110 – 0,353] ($p<0,05$)) лиц старше 75 лет (28,7% против 7,4%).

По данным анамнеза женщины достоверно чаще (ОШ 0,555 [ДИ 0,391 – 0,789] ($p<0,05$)) мужчин страдали стенокардией напряжения (69,7% против 56,4%). Также среди женщин было статистически значимо (ОШ 1,687 [ДИ 1,142 – 2,492] ($p<0,05$)) больше пациентов, перенесших ранее инфаркт миокарда (29,4% против 19,7%). Артериальная гипертония регистрировалась достоверно чаще (ОШ 4,088 [ДИ 2,351 – 7,109] ($p<0,05$)) у пациентов женского пола (91,7% против 72,8%). Сахарным диабетом 2 типа женщины болели в 2 раза чаще, чем мужчины (ОШ 2,255 [ДИ 1,300 – 3,911] ($p<0,05$)). В частоте встречаемости других нозологий между исследуемыми группами статистически значимых различий не было ($p>0,05$) (табл. 5.1.2).

таблица 5.1.2

Данные анамнеза (%) у мужчин и женщин с ОИМпST

Состояние/заболевание	Мужчины (n=441)	Женщины (n=191)
ИБС. Стенокардия напряжения	56,4	69,7*
ИБС. Перенесенный ИМ	19,7	29,4*
Артериальная гипертония	72,8	91,7*
Ишемический инсульт/ТИА[1]	4,3	6,1
Реваскуляризация миокарда: ангиопластика/АКШ[2]	1,3	-
Хроническая сердечная недостаточность, I - IV	41,2	49,3

функциональных классов по NYHA		
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	5,4	-
Сахарный диабет 2 типа	6,9	14,2*

Примечание: [1]ТИА - транзиторная ишемическая атака; [2]АКШ - аортокоронарное шунтирование; * - $p \leq 0{,}05$ при сравнении с мужчинами

Так же было выявлено различие между мужчинами и женщинами по частоте встречаемости отдельных факторов риска: ожирение преобладало у женщин (48,2% против 15,3%) (ОШ 5,187 [ДИ 3,530 – 7,622] ($p<0{,}05$)), курящие пациенты статистически значимо преобладали в группе мужчин (42,1% против 2,8%) (ОШ 0,037 [ДИ 0,015 – 0,092] ($p<0{,}05$)).

Таким образом, состояние пациентов женского пола на момент госпитализации по данным анамнеза и наличию факторов риска было тяжелее, чем у пациентов мужского пола.

ЭКГ зарегистрирована у 94,1% мужчин и 96,3% женщин (ОШ 1,646 [ДИ 0,702 – 3,862] ($p>0{,}05$). Допплер-ЭхоКГ – проведена у 68,1% мужчин и 66,7% женщин (ОШ 0,932 [ДИ 0,650 – 1,338] ($p>0{,}05$)). Маркеры некроза миокарда определялись 88,7% мужчин и 87,9% женщин (ОШ 0,934 [ДИ 0,552 – 1,580] ($p>0{,}05$)). Из тех, кому определялись маркеры некроза: тропонин определяли у 18,5% женщин и 21,3% мужчин (ОШ 0,828 [ДИ 0,537 – 1,275]($p>0{,}05$)), МВ КФК - 64,8% женщин и 59,1% мужчин (ОШ 1,288 [ДИ 0,905 – 1,833] ($p>0{,}05$)), тропонин + МВ КФК у 15,7% женщин и 19,2% мужчин (ОШ 0.791 [ДИ 0,501 – 1,250] ($p>0{,}05$)). Повторное определение МВ КФК проводилось 58,1% мужчин и 64,8% женщин (ОШ 1,337 [ДИ 0,940 – 1,902] ($p>0{,}05$)), тропонина - 7,9% мужчин и 5,5% женщин (ОШ 0,640 [ДИ 0,310 – 1,322] ($p>0{,}05$)). Уровень липидов крови определялся у 88,1% мужчин и 85,1% женщин (ОШ 0,763 [ДИ 0,468 – 1,243] ($p>0{,}05$))

При оказании медицинской помощи при поступлении на госпитальном этапе одному мужчине в среднем было назначено 7,7±0,1ЛС (из них с доказанной эффективностью 6,2±0,1), одной женщине 8,1±0,2 ЛС (из них с доказанной эффективностью 6,4±0,1). Таким образом, при поступлении в стационар достоверных различий в среднем количестве назначенных ЛС выявлено не было ($p>0,05$).

Фармакотерапия ОИМпST при поступлении в стационар у пациентов различного пола представлена в таблице 5.1.3.

таблица 5.1.3

Частота (%) назначения ЛС в первые сутки нахождения в стационаре у пациентов с ОИМпST в зависимости от пола

Группа ЛС	Мужчины (n=441)	Женщины (n=191)
Нитраты	76,3	73,1
Наркотические анальгетики	42,4	46,3
ГТЛТ[1]	38,6	34,4
Антикоагулянты	89,3	86,1
Антиагреганты	91,1	85,3*
β-адреноблокаторы	75,2	81,4
ИАПФ[2]	74,9	80,5
Статины	62,5	63,8
Другие	58,4	66,7

Примечание: [1] ГТЛТ - госпитальная тромболитическая терапия, проведенная в течение первых 12 часов заболевания; [2]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; * - $p\leq0,05$ при сравнении с мужчинами

Статистически значимых различий в частоте назначения ЛС различных фармакологических групп при поступлении в стационар между мужчинами и женщинами выявлено не было (таблица 5.3.1).

Нитраты при поступлении были назначены 78,7% мужчин и 78,6% женщин (ОШ 1,075 [ДИ 0,728 – 1,587](p>0,05)): внутривенный путь введения использовался у 76,3% мужчин и 73,1% женщин (ОШ 1,294 [ДИ 0,883– 1,896] (p>0,05)), сублингвальный - у 1,3% мужчин и 1,8% женщин (ОШ 0,864 [ДИ 0,213 – 3,492] (p>0,05)), пероральный - у 1,1% мужчин и 3,7% женщин (ОШ 0,301 [ДИ 0,094 – 0,962] (p<0,05)). Противопоказания для назначения нитратов были выявлены у 12,8% мужчин (8,2% артериальная гипотензия (САД <90 мм рт.ст.); 4,4% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин), 0,2% глаукома) и 20,1% женщин (12,5% артериальная гипотензия (САД <90 мм рт.ст.); 7,6% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин)) (ОШ 0,585 [ДИ 0,372 – 0,920] (p<0,05)). У 8,5% мужчин и 1,3% женщин - на момент госпитализации болевого синдрома не было. Таким образом, достоверных различий в частоте назначения нитратов между мужчинами и женщинами не отличалась.

Обезболивание наркотическими анальгетиками при поступлении в стационар проводилось 42,4% мужчин и 46,3% женщин (ОШ 0,861 [ДИ 0,612– 1,212 (p>0,05)). Среди пациентов мужского пола морфин вводился 31,9% больных, другие ЛС данной группы вводились 10,5% (из тех, кому назначались наркотические анальгетики: 94,4% - после предварительного использования нитратов, 5,6% - без предварительного использования нитратов). Женщинам морфин вводился в 35,2% случаев (ОШ 1,009 [ДИ 0,679 – 1,501] (p>0,05) по сравнению с мужчинами), другие препараты данной группы применялись у 11,1% (из тех, кому назначались наркотические анальгетики: 95,9% - после предварительного использования нитратов, 4,1% - без предварительного использования нитратов). Таким образом, статистически значимых различий в частоте назначения данных ЛС между исследуемыми группами не выявлено.

Госпитальная тромболитическая терапия проводилась 38,6% мужчин и 34,4% женщин (ОШ 0,841 [ДИ 0,590 – 1,199] (p>0,05)) (догоспитальный тромболизис проведен 14,7% мужчин и 3,1% женщин (ОШ 0,187 [ДИ 0,079 – 0,440] (p<0,05)), позднее 12 часов от начала заболевания госпитализировано 4,8% мужчин и 5,3% женщин (ОШ 1,104 [ДИ 0,510 – 2,393] (p>0,05)), противопоказания для проведения данной терапии выявлены у 2,4% мужчин и 3,3% женщин (ОШ 1,397 [ДИ 0,500 – 3,902] (p>0,05)). У 39,5% мужчин и 53,9% женщин (ОШ 1,796 [ДИ 1,274 – 2,530] (p<0,05)) указаний на причину не проведения тромболитической терапии в историях болезней не было.

В первые 2 часа заболевания тромболизис был проведен у 28,3% мужчин и 27,9% женщин (ОШ 0,970 [ДИ 0,665 – 1,417] (p>0,05)), в период 2-6 часов заболевания тромболизис проводился 55,8% мужчин и 59,1% женщин (ОШ 1,148 [ДИ 0,813 – 1,620] (p>0,05)), позднее 12 часов от начала заболевания тромболизис проводился у 15,9% мужчин и 13% женщин (ОШ 0,798 [ДИ 0,488 – 1,305] (p>0,05)). Среднее время от начала заболевания до проведения тромболизиса составило 192,4±55,1 минуты у мужчин и 186,3±52,8 минуты у женщин.

Фибринспецифические препараты (альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) назначались 90,7% мужчин и 86,7% женщин (ОШ 0,650 [ДИ 0,385 – 1,098] (p>0,05)), фибриннеспецифичекие (стрептокиназа, урокиназа) использовалась у 9,3% мужчин и 13,3% женщин (ОШ 1,469 [ДИ 0,865 – 2,494] (p>0,05)). Таким образом, достоверных различий в частоте проведения госпитальной тромболитической терапии между мужчинами и женщинами не выявлено.

Антикоагулянты применялись при поступлении в стационар у 89,3% мужчин и 86,1% женщин (ОШ 0,724 [ДИ 0,436 – 1,203] (p>0,05)). Противопоказания для назначения данных ЛС имелись у 9% мужчин и 13,2% женщин (ОШ 1,552 [ДИ 0,910 – 2,647] (p>0,05)) (неконтролируемая гипертензия 1,4% мужчин и 2,7% женщин; анемия - 1,8% мужчин и 8,3% женщин, высокий риск возникновения кровотечений – 5,8% мужчин и 2,2 %

женщин). Из тех, кому вводились антикоагулянты, НФГ вводился 39,1% мужчин и 43,1% женщин (ОШ 1,176 [ДИ 0,833 – 1,660] (р>0,05)). Внутривенный путь введения использовался у 84% мужчин и 95,1% женщин (ОШ 3,473 [ДИ 1,749 – 6,893] (р<0,05)). Средняя доза при введении болюсом составила 5000,8±249,5 МЕ у мужчин и 5411,7±498,5 МЕ у женщин; при внутривенной инфузии - и у мужчин, и у женщин 24±0 тыс. МЕ. Подкожный путь введения использовался у 16% мужчин (средняя доза составила 21413,5±4309,2 МЕ) и 4,9% женщин (средняя доза составила 16901,9±7607,8 МЕ) (ОШ 0,262 [ДИ 0,128 – 0,536] (р<0,05)). Вводимые болюсом дозы НФГ были выше рекомендованных у 54,1% мужчин и 77,8% женщин (ОШ Фондапаринукс применялся у 53,4% мужчин и 46,2% женщин (ОШ 2,868 [ДИ 1,941 – 4,236] (р<0,05)) в средней дозе 2,5±0 мг (в 100% внутривенно болюсом с последующим переходом на подкожный путь введения). НМГ вводились 7,5% мужчин (средняя доза 0,7±0,1 мл) и 10,7% женщин (средняя доза 0,7±0,2 мл) (ОШ 1,446 [ДИ 0,806 – 2,591] (р>0,05)). Таким образом, среди исследуемых групп достоверных различий в частоте назначения антикоагулянтов не было. Фондапаринукс достоверно чаще предписывался мужчинам. Превышение рекомендованных доз чаще происходило среди пациентов женского пола. Путь введения НМГ и фондапаринукса и у мужчин, и у женщин соответствовал рекомендованному. Части больных НФГ вводился подкожно, что, учитывая неотложность терапии заболевания и особенности фармакокинетики данного препарата, является нерациональным.

При поступлении антиагреганты были предписаны 91,1% мужчин и 85,3% женщин (ОШ 0,564 [ДИ 0,336 – 0,948] (р<0,05)). Двойная антитромбоцитарная терапия при поступлении в стационар назначалась 61,1% мужчин и 56,7% женщин (ОШ 1,213 [ДИ 0,775 – 1,898] (р>0,05)). Монотерапия клопидогрелем использовалась у 1,4% мужчин и 1,8% женщин (ОШ 0,864 [ДИ 0,213 – 3,492] (р>0,05)), монотерапия АСК – 28,6% мужчин и 26,8% женщин (ОШ 0,980 [ДИ 0,595 – 1,614] (р>0,05)). Указания на наличие противопоказаний для назначения данной терапии (язвенная болезнь желудка и/или 12-ти перстной кишки) выявлены в историях болезней 8,9% мужчин и 4,6% женщин (ОШ 2,021 [ДИ 0,755 – 5,405] (p>0,05)). АСК применялась в средней дозе ниже рекомендованной у 77,2% мужчин и 75,1% женщин (ОШ 0,884 [ДИ 0,596 – 1,314] (p>0,05)), клопидогрел назначался в дозах ниже рекомендованных 8,4% мужчин и 10,4% женщин (ОШ 1,277 [ДИ 0,720 – 2,264] (p>0,05)). Таким образом, женщинам при поступлении антиагреганты назначались статистически значимо реже, а в 10,1% случаев при отсутствии противопоказаний вообще не предписывались.

В – адреноблокаторы при поступлении в стационар назначались 75,2% мужчин и 81,4% женщин (ОШ 1,430 [ДИ 0,938 – 2,181] (p>0,05)). Противопоказания для назначения данных ЛС были выявлены у 16,5% мужчин (5,1% артериальная гипотензия; 10,3% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин); 1,1% бронхиальная астма в анамнезе) и 14,7% женщин (ОШ 0,880 [ДИ 0,548 – 1,414] (p>0,05)) (7,4% артериальная гипотензия; 4,6% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин); 2,7% бронхиальная астма в анамнезе). Внутривенный путь введения с последующим переходом на пероральный применялся у 12,7% мужчин и 7,9% женщин (ОШ 0,544 [ДИ 0,299 -0,990] (p<0,05)). Только пероральный путь введения использовался у 87,3% мужчин и 92,1% женщин (1,706 [ДИ 0,939 – 3,100] (p>0,05)). Препараты метопролола назначались 77,1% мужчин (средняя доза 60,1±3,6 мг) и 77,2% женщин (средняя доза 55,9±5,6 мг) (ОШ 0,992 [ДИ 0,662 – 1,485] (p>0,05)), препараты бисопролола 14,1% мужчин (средняя доза 5,1±0,7 мг) и 17% женщин (средняя доза 4,3±0,3 мг) (ОШ 1,230 [ДИ 0,772 – 1,958] (p>0,05)), пропранолола 8,8% мужчин (средняя доза 82,3±5,4 мг) и 5,8% женщин (средняя доза 67,7±14,3 мг) (ОШ 0,629 [ДИ 0,315 – 1,258] (p>0,05)). Вводимые дозы данных ЛС были ниже целевой у 24,8% мужчин и 68,5% женщин (ОШ 0,150 [ДИ 0,103 – 0,218] (p<0,05)).

Таким образом, частота применения данных ЛС между мужчинами и женщинами не различалась. Пациентам женского пола достоверно чаще вводились дозы лекарственных препаратов ниже рекомендованных, а также в данной группе статистически значимо реже применялся внутривенный путь введения.

ИАПФ назначались в первые 24 часа нахождения в стационаре 74,9% мужчин и 80,5% женщин (ОШ 1,383 [ДИ 0,910 – 2,102] (p>0,05)). Противопоказания выявлены у 7,3% мужчин и 12,4% женщин (ОШ 1,836 [ДИ 1,050 – 3,212] (p<0,05)). У 17,8% мужчин и 7,1% женщин (ОШ 0.339 [ДИ 0,183 – 0,628] (p<0,05)) указания на наличие противопоказаний для назначения данных ЛС в историях болезней отсутствовали. Из-за нестабильности гемодинамики начинать введение препаратов данной группы необходимо с минимальных доз. Дозы, превышающие рекомендованные назначались 73,5% мужчин и 82,7% женщин (ОШ 0,578 [ДИ 0,376 – 0,889] (p<0,05)).

Таким образом, достоверных различий в частоте использования данных ЛС между мужчинами и женщинами не выявлено. Женщинам статистически значимо чаще предписывались дозы препаратов, превышающие рекомендованные.

Статины в первые сутки стационарного лечения применялись у 62,5% мужчин и 63,8% женщин (ОШ 1,057 [ДИ 0,742 - 1,503] (p>0,05)). Таким образом, достоверных различий в частоте предписания данных ЛС между мужчинами и женщинами не выявлено.

Для симптоматической терапии в первые 24 часа нахождения в стационаре у 58,4% мужчин и 66,7% женщин (ОШ 1,420 [ДИ 0,996 – 2,026] (p>0,05)) использовались ЛС других фармакологических групп (диуретики, противоаритмические, кардиотонические, седативные, противорвотные, антигистаминные, антибиотики).

Частота назначения ЛС других фармакологических групп пациентам с ОИМпST при поступлении в стационар в зависимости от пола представлена в таблице 5.1.4.

таблица 5.1.4

Частота (%) назначения ЛС других фармакологических групп пациентам с ОИМпST при поступлении в стационар в зависимости от пола

Группа ЛС	Мужчины (n=441)	Женщины (n=191)
Диуретики	12,9	26,8*
Противоаритмические Средства	7,3	11,1
Кардиотонические средства	8,9	9,2
Седативные средства	19,2	18,5
Глюкокортикоиды	7,9	9,2
НПВС	8,6	6,4
Метаболические препараты	12,3	12,9
Противорвотные средства	3,8	5,5
Гастропротекторы	8,6	2,7*
Антибиотики	0,6	0,9
Антигистаминные средства	5,6	0,9*

Примечание: * - $p \le 0,05$ при сравнении с мужчинами

Таким образом, статистически значимых различий в частоте назначения нитратов, наркотических анальгетиков, антикоагулянтов, β – адреноблокаторов, иАПФ, статинов в начальном периоде заболевания между пациентами различного пола не выявлено. Женщинам достоверно чаще, при отсутствии противопоказаний, было отказано в проведении тромболитической и антиагрегантной терапии. Противопоказания для назначения таких ЛС как нитраты, β — адреноблокаторы и иАПФ (выраженная артериальная гипотензия, выраженная брадикардия) чаще выявлялись у пациентов женского пола, что указывает на более тяжелое состояние пациентов данной группы при поступлении. Противопоказания для антиагрегантов (язвенная болезнь желудка/кишечника) чаще встречались у мужчин. Недостаточное назначение наркотических анальгетиков установлено у пациентов обоих полов. При болюсном введении НФГ у пациентов женского пола чаще выявлялись дозы, превышающие рекомендованные.

К концу первых суток летальность составила 5,2% среди мужчин и 11,5% среди женщин (ОШ 2,365 [ДИ 1,283 – 4,359] ($p<0,05$)).

Фармакотерапия, назначенная пациентам различного пола с ОИМпST позднее 1-х суток стационарного лечения представлена в таблице 5.1.5.

таблица 5.1.5

Частота (%) назначения ЛС пациентам разного пола с ОИМпST во время стационарного лечения

Группа ЛС	Мужчины (n=418)	Женщины (n=169)
Антиагреганты	91,4	84,2*
β-адреноблокаторы	81,4	77,8
ИАПФ[1]	85,9	88,5
Статины	68,1	66,5
Другие	53,9	75*

Примечание: [1]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; * - $p\leq0,05$ при сравнении с мужчинами

В ходе стационарного лечения АСК была добавлена к терапии 5,8% мужчин и 7,7% женщин (ОШ 0,878 [ДИ 0,471 – 1,635] ($p>0,05$)). К монотерапии АСК клопидогрел был добавлен 9,7% мужчин и 4,2% женщин

(ОШ 0,404 [ДИ 0,186 – 0,878] ($p<0,05$)). Из тех, кому при поступлении была назначена двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел был отменен у 0,8% мужчин и 4,3% женщин (ОШ 6,382 [ДИ 1,674 – 24,328] ($p<0,05$)).

Таким образом, антиагреганты во время стационарного лечения назначались 91,4% мужчин и 84,2% женщин (ОШ 0,506 [ДИ 0,303 – 0,844]($p<0,05$)): монотерапия АСК была предписана 26,3% мужчин и 34% женщин (ОШ 0,679 [ДИ 0,462 – 0,999] ($p<0,05$)), монотерапия клопидогрелем 1,3% мужчин и 2,1% женщин (ОШ 0,669 [ДИ 0,158 – 2,834] ($p>0,05$)), двойная антитромбоцитарная терапия 68,5% мужчин и 60,1% женщин (ОШ 1,458 [ДИ 1,007 – 2,112] ($p>0,05$)), противопоказания имели 3,1% мужчин и 2,4% женщин (ОШ 1,324 [ДИ 0,425 – 4,120] ($p>0,05$)). У 0,8% мужчин и 1,4% женщин (ОШ 0,603 [ДИ 0,099 – 3,546] ($p>0,05$)) в историях болезней отсутствовали указания на причину отказа в антитромбоцитарной терапии.

Назначенные дозы АСК были выше рекомендованных у 1,3% мужчин и 3,4% женщин (ОШ 2,351 [ДИ 0,748 – 7,386] ($p>0,05$)). Таким образом, данные ЛС достоверно чаще применялись у пациентов мужского пола.

Во время нахождения в стационаре β – адреноблокаторы были добавлены к терапии 15,1% мужчин и 9,2% женщин (ОШ 0,555 [ДИ 0,316 – 0,974] ($p<0,05$)). Развитие брадикардии и гипотонии послужило основанием для отмены данных ЛС у 4,5% мужчин и 3,6% женщин (ОШ 0,800 [ДИ 0,332 – 1,926] ($p>0,05$)). Таким образом, частота назначения данных ЛС стала 81,4% у мужчин и 77,8% у женщин (ОШ 0,790 [ДИ 0,510 – 1,224] ($p>0,05$)). Из тех, кому назначались данные ЛС метопролол назначался 69,7% мужчин и 61,9% женщин, бисопролол – 27,1% мужчин и 38,1% женщин, бетаксолол и пропранолол применялись с одинаковой частотой (0,9%) и атенолол 1,4% только у мужчин. Целевые дозы β-адреноблокаторов не были достигнуты у 92,8 % мужчин и 97,7% женщин (ОШ 3,189 [ДИ 1,106 – 9,197] ($p<0,05$)). Достоверных различий в частоте предписания данных ЛС между мужчинами и женщинами не выявлено.

Во время стационарного лечения иАПФ были добавлены к терапии 11,8% мужчин и 10,8% женщин (ОШ 0,897 [ДИ 0,506 – 1,591] ($p>0,05$)). Вследствие возникших побочных эффектов (аллергическая реакция, выраженная гипотония) у 13,4% мужчин и 13,5% женщин (ОШ 1,018 [ДИ 0,604 – 1,716] ($p>0,05$)) данные ЛС были отменены. Таким образом, частота назначения иАПФ стала 85,9% у мужчин и 88,5% у женщин (ОШ 1,224 [ДИ 0,712 – 2,105] ($p>0,05$)). В структуре назначений иАПФ у мужчин и женщин преобладало применение эналаприла (45,3% и 40,5% соответственно ОШ 0,813 [ДИ 0,576 – 1,148] ($p>0,05$)). Другие иАПФ (лизиноприл, рамиприл, хинаприл, зофеноприл, периндоприл, фозиноприл и капритоприл) предписывались 54,7% мужчин и 59,5% женщин (ОШ 0,828 [ДИ 0,576 – 1,189] ($p>0,05$)). Целевые дозы не были достигнуты у 74,5% мужчин и 61,9% женщин (ОШ 0,556 [ДИ 0,387 – 0,799] ($p<0,05$)). Достоверных различий в частоте применения данных ЛС между мужчинами и женщинами не выявлено.

Нарушение липидного обмена было выявлено у 48,5% мужчин и 46,2% женщин (ОШ 1,091 [ДИ 0,762 – 1,560] ($p>0,05$)). Статины на стационарном этапе были добавлены к терапии 15,2% мужчин и 14,7% женщин (ОШ 0,978 [ДИ 0,592 – 1,616] ($p>0,05$)), отменены у 3,5% мужчин и 6,5% женщин (ОШ 1,870 [ДИ 0,840 – 4,160] ($p>0,05$)). Причины отмены в историях болезней указаны не были. Таким образом, частота назначения статинов стала 68,1% у мужчин и 66,5% у женщин (ОШ 0,927 [ДИ 0,634 – 1,354] ($p>0,05$)). Из тех, кому предписывались данные ЛС, симвастатин применялся у 20,4% мужчин и 26,2% женщин (ОШ 0,725 [ДИ 0,477 – 1,101] ($p>0,05$)), аторвастатин 38,1% мужчин и 37,7% женщин (ОШ 1,007 [ДИ 0,696 – 1,455] ($p>0,05$)), розувастатин 39,2% мужчин и 34,4% женщин (ОШ 1,235 [ДИ 0,850 – 1,794] ($p>0,05$)), ловастатин 2,3% мужчин и 1,7% женщин (ОШ 1,356 [ДИ 0,368 – 4,990] ($p>0,05$)). Статистически значимых различий в частоте предписания статинов между мужчинами и женщинами выявлено не было. Целевой уровень доз не был достигнут у 73,3% мужчин и 75,2% женщин (ОШ 0,903

[ДИ 0,599 – 1,362] (p>0,05)). Таким образом, назначения статинов в исследуемых группах статистически значимо не различалась.

ЛС других фармакологических групп (диуретики, инотропные, седативные, антигистаминные, гастропротекторы, отхаркивающие, антибиотики, дыхательные аналептики, противоаритмические, противорвотные, спазмолитики) применялись у 53,9% мужчин и 75% женщин (ОШ 2,564 [ДИ 1,759 – 3,737] (p<0,05)) в основном в качестве симптоматической терапии и лечения осложнений основного заболевания. Из тех, кому назначались другие фармакологические группы, обращает на себя внимание широкое применение препаратов с метаболическим действием (22,9% мужчин и 16,4% женщин (ОШ 0,652 [ДИ 0,418 – 1,016] (p>0,05)).

К концу стационарного лечения летальность составила 5% среди мужчин и 14,3% среди женщин (ОШ 3,135 [ДИ 1,736 – 5,663] (p<0,05)).

Таким образом, в течение всего стационарного лечения сохранялось более редкое предписание антиагрегантов и более частое назначение ЛС с недоказанной эффективностью у женщин по сравнению с мужчинами. Частота применения β – адреноблокаторов, иАПФ и статинов статистически значимо не различалась.

Фармакотерапия, рекомендованная пациентам с ОИМпST на амбулаторный этап лечения представлен в таблице 5.1.6.

таблица 5.1.6

Частота (%) рекомендаций ЛС при выписке пациентам с ОИМпST в зависимости от пола

Группа ЛС	Мужчины (n=397)	Женщины (n=145)
Антиагреганты	98,7	92,8*
β-адреноблокаторы	90,7	91,7
иАПФ[1]	76,5	79,7

Статины	83,2	75,4*
Другие	75,3	84,5*

Примечание: [1]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; * - р≤0,05 при с мужчинами

Продолжить прием антиагрегантов, было рекомендовано 98,7% мужчин и 92,8% женщин (ОШ 0,155 [ДИ 0,053 – 0,455] (р<0,05)). Из тех, кому назначались препараты данной группы: АСК была рекомендована 74,8% мужчин 73,1% женщин (ОШ 0,915 [ДИ 0,594 – 1,408] (р>0,05)) (кишечнорастворимая форма – 75,7% мужчин (средняя доза 82,3±1,1 мг) и 77,2% женщин (средняя доза 82,4±1,7 мг), без кишечнорастворимой оболочки – 24,3% мужчин (применяемые дозы превышали рекомендованные у 95,2% и составили 127,9±4,3 мг) и 22,8% женщин (применяемые дозы превышали рекомендованные у 100% и составили 125,0±0,0 мг); клопидогрел назначался 1,7% мужчин и 2,5% женщин (у всех больных дозы соответствовали рекомендованным и составили 75,0±0,0 мг); двойная антитромбоцитарная терапия – у 23,9% мужчин и 24,3% женщин. Таким образом, частота предписаний антиагрегантов на амбулаторный этап достоверно ниже была в группе пациентов женского пола.

В – адреноблокаторы на амбулаторный прием назначались 90,7% мужчин и 91,7% женщин (ОШ 1,139 [ДИ 0,576 – 2,250] (р>0,05)). Из тех кому назначались данные ЛС, метопролол рекомендовался 53,9% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 82,7%, средняя доза составила 90,7±5,1 мг) и 55,8% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 93,2%, средняя доза составила 57,9±8,8 мг), бисопролол 43,3% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 81,9%, средняя доза составила 5,2±0,3 мг) и 42,8% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 67,6%, средняя доза составила 6,5±05 мг), бетаксолол – 1,5% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 67,6%, средняя доза13,4±3,3 мг) и 1,4% женщин (у всех пациенток назначенные дозы были ниже целевой, средняя доза составила 10,0±0,0 мг) атенолол назначался только 1,3% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 34,2%, средняя доза 58,3±22,0 мг). Таким образом, статистически значимых различий в частоте назначения данной группы ЛС между исследуемыми группами выявлено не было.

Прием иАПФ на амбулаторном этапе рекомендовался 76,5% мужчин и 79,7% женщин (ОШ 1,172 [ДИ 0,737 – 1,865] ($p>0,05$)). Из тех, кому назначались данные ЛС: эналаприл - 37% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 54,4%, средняя доза 16,3±1,4 мг) и 35,8% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 37,5%, средняя доза 16,0±1,1 мг), лизиноприл – 8,3% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 78,5%, средняя доза 4,8±0,8 мг) и 2,9% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 34,3%, средняя доза 8,3±1,6 мг), периндоприл- 18,8% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 81,8%, средняя доза 4,9±0,3 мг) и 19,4% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 64,2%, средняя доза 5,4±0,2 мг), зофеноприл 7,2% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 34,2%, средняя доза 58,3±22,0 мг) и 15,2% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 34,2%, средняя доза 58,3±22,0 мг), хинаприл – 1,1% мужчин (у всех назначенные дозы были ниже, средняя доза 15,0±0,0 мг) и 5,9% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 50%, средняя доза 21,6±2,6 мг), фозиноприл 14,5% мужчин (назначенные дозы были ниже целевой у 54,6%, средняя доза 7,4±0,5 мг) и 14,9% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 10,2%, средняя доза 11,5±1,5 мг), трандолаприл только 1,5% мужчин (средняя доза 2,0±0,0 мг), каптоприл назначался только 11,6% мужчин (у всех назначенные дозы были ниже целевой , средняя доза 60,0±6,1 мг), рамиприл назначался только 5,9% женщин (назначенные дозы были ниже целевой у 54,2%, средняя доза 6,8±1,8 мг

Прием статинов на амбулаторном этапе рекомендовался 83,2% мужчин и 75,4% женщин (ОШ 0,614 [ДИ 0,388 – 0,973] ($p<0,05$)). Из тех, кому назначались статины при выписке симвастатин рекомендовался 25,4% мужчин (средняя доза 18,4±1,5 мг) и 21,5% женщин (средняя доза 17,1±1,5 мг), аторвастатин - 54,3% мужчин (средняя доза 16,4±0,5 мг) и 71,6% женщин (средняя доза 15,8±0,7 мг), розувастатин - 20,3% мужчин (средняя доза 11,1±0,8 мг) и 6,9% женщин (средняя доза 15,0±3,7 мг). Целевой уровень доз не был достигнут у 77,4% мужчин и 76,5% женщин (ОШ 1,004 [ДИ 0,666 – 1,639] ($p>0,5$). Таким образом, гиполипидемическая терапия достоверно чаще рекомендовалась пациентам мужского пола.

ЛС других фармакологических групп (нитраты, пероральные антикоагулянты, НПВС, гастропротекторы, метаболические препараты, препараты железа) достоверно чаще рекомендовались на амбулаторный прием пациентам женского пола (84,5% против 75,3% (ОШ 0,575 [ДИ 0,348 – 0,948] ($p<0,05$)).

При рекомендации фармакотерапии на амбулаторный этап лечения пациентам женского пола достоверно реже ($p<0,05$ по сравнению с пациентами мужского пола) назначалась антитромботическая и гиполипидемическая терапия, что может отрицательно влиять на отдаленный прогноз перенесенного ОИМпST, и повышает риск неблагоприятных сосудистых событий. Назначенные дозы ЛС у большинства пациентов обоих полов были меньше целевых.

Таким образом, при анализе стационарного этапа лечения была выявлена недостаточная частота проведения тромболитической терапии у пациентов обоих полов. На протяжении всего периода лечения женщинам статистически значимо реже назначались антиагреганты. Женщинам ЛС с доказанной эффективностью чаще предписывались в дозах несоответствующих рекомендованным. При этом у пациентов женского пола достоверно чаще применялись ЛС других фармакологических групп, что возможно было связано с более частым возникновением осложнений ОИМпST.

При анализе ЛС рекомендованных на амбулаторный этап лечения, было выявлено, что женщинам статистически значимо реже предписывалась антитромботическая и гиполипидемическая терапия.

Таким образом, не смотря на то, что пациенты женского пола с ОИМпST на момент обращения за медицинской помощью находились в более тяжелом клиническом состоянии и смертность в группе женщин была достоверно выше, мужчинам оказывалась более качественная медицинская помощь.

5.2. Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых для лечения ОИМпST, в зависимости от возраста пациентов

Фармакоэпидемиологический анализ догоспитальной терапии ОИМпST в зависимости от возраста

Проанализировано оказание догоспитальной помощи бригадами СМП при ОИМпST 229 пациентам (45,6% от общего числа больных) до 60 лет и 273 пациентам старше 60 лет (54,4% от общего числа больных). Среди больных до 60 лет преобладали мужчины (79,4%), на долю женщин приходилось 20,6%. В группе пациентов старше 60 лет 57,5% составили пациенты мужского пола, 42,5% - женского. Таким образом, в старшей возрастной группе количество пациентов женского пола было достоверно больше (ОШ 0,349(ДИ 0,245 – 0,498) ($p<0,05$)), чем в группе пациентов моложе 60 лет.

Электрокардиографическое обследование, как основной метод диагностики на догоспитальном этапе, было проведено у 78,9% пациентов моложе 60 лет и 77,6% больных старше 60 лет. Таким образом, различия в частоте проведения данного обследования между исследуемыми группами были не достоверны (ОШ 1,056 [ДИ 0,690 – 1,617] ($p>0,05$)).

На догоспитальном этапе одному пациенту моложе 60 лет в среднем назначалось 3,2±1,5 ЛС (из них с доказанной эффективностью 2,7±1,3), одному пациенту старше 60 лет 3,6±1,2 ЛС (из них с доказанной эффективностью 3,1±1,6).

Таким образом, достоверных различий в среднем количестве назначенных одному больному ЛС между пациентами моложе 60 и старше 60 лет не было ($p>0,05$).

Среднее время от начала болевого синдрома до приезда СМП составило у больных моложе 60 лет 156,6±13,1 мин., старше 60 154,3±9,8 мин. ($p>0,05$).

В первые 2 часа заболевания контакт с медицинским персоналом СМП состоялся у 55,6% больных в возрасте моложе 60 лет и 34,2% старше 60 лет (ОШ 2,409 [ДИ 1,679 – 3,458] ($p<0,05$)). В период 2-4 часа от начала заболевания контакт с медицинским персоналом СМП состоялся у 25,8% пациентов моложе 60 лет и 21,6% старше 60 лет (ОШ 1,258 [ДИ 0,832 – 1,902]($p>0,05$)). Позднее 4 часов - 18,6% больных моложе 60 лет и 44,2% старше 60 лет (ОШ 0,286 [ДИ 0,189 – 0,432] ($p<0,05$)).

В таблице 5.2.1 представлены группы ЛС, назначенные пациентам разных возрастных категорий с ОИМпST на догоспитальном этапе.

таблица 5.2.1

Частота (%) назначения различных фармакологических групп ЛС для терапии ОИМпST в зависимости от возраста на догоспитальном этапе

Фармакологическая группа	Моложе 60 лет (n=229)	Старше 60 лет (n=273)
Нитраты	49,7	58,5*
Наркотические анальгетики	76,7	80,6
Ненаркотические анальгетики	16,5	29,8*
Антиагреганты	53,3	59,3
Тромболитики	10,4	11
Антикоагулянты	37,6	38,2
β-адреноблокаторы	14,6	19,5
иАПФ[1]	1,3	3,2
БКК[2]	1,3	1,6
Другие препараты	35,1	49,1*

Примечание: [1]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; [2]БКК - блокаторы кальциевых каналов; * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей с пациентами моложе 60 лет.

На догоспитальном этапе нитраты назначались 49,7% больным моложе 60 лет (таблица 5.2.1). Из назначенных нитратов 96,1% пришлось на нитроглицерин (42,7% - в виде сублингвальных таблеток, 57,3% - в виде спрея), 1,5% - на изосорбида динитрат в виде спрея, 2,4% - на изосорбида динитрат в виде таблеток для приема внутрь.

Пациентам старше 60 лет нитраты назначались 58,5% больных. Из назначенных нитратов 93,7% пришлось на нитроглицерин (30% - в виде сублингвальных таблеток, 70% - в виде спрея), 1,1% - на изосорбида динитрат в виде спрея, 5,2% - на изосорбида динитрат в виде таблеток для приема внутрь.

Таким образом, ЛС группы нитратов достоверно чаще (ОШ 0,700 [ДИ 0,491 – 0,997] ($p<0,05$)) предписывались пациентам старше 60 лет.

Наркотические анальгетики назначались 76,7% больных моложе 60 тел и 80,6% старше 60 лет (ОШ 0,780 [ДИ 0,508 – 1,197] ($p>0,05$)). Из тех, кому предписывались ЛС данной группы, обезболивание морфином внутривенно проведено 76% больных моложе 60 лет и 78,8% старше 60 лет (ОШ 0,853 [ДИ 0,561 – 1,298] ($p>0,05$)).

Ненаркотические анальгетики предписывались 16,5% больных моложе 60 лет и 29,8% старше 60 лет (ОШ 0,471 [ДИ 0,305 – 0,728] ($p<0,05$)). После предварительного применения нитратов ненаркотические анальгетики применялись у 61% больных моложе 60 лет и 59,3% старше 60 лет (ОШ 1,077 [ДИ 0,752 – 1,543] ($p>0,05$)). Из тех, кому предписывались ненаркотические анальгетики, метамизол натрия назначался 53,8% моложе 60 лет и 52,7% старше 60 лет (ОШ 0,987 [ДИ 0,453 – 2,124] ($p>0,05$)), кеторолак – 46,2% моложе 60 лет и 47,3% старше 60 лет (ОШ 1,018 [ДИ 0,470 – 2,203] ($p>0,05$)).

Антиагреганты предписывались 53,3% больных моложе 60 лет и 59,3% старше 60 лет (ОШ 0,781 [ДИ 0,548 – 1,113] ($p>0,05$)). В качестве антиагрегантов использовались: АСК у 81% моложе 60 лет и 77,3% старше 60 лет (ОШ 1,253 [ДИ 0,800 – 1,906] ($p>0,05$)); кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты у 16,4% моложе 60 лет и 20,6% старше 60 лет (ОШ 0,746 [ДИ 0,472 – 1,181] (p>0,05)); клопидогрел 2,6% моложе 60 лет и 2,1% старше 60 лет. Средние дозы ацетилсалициловой кислоты у больных моложе 60 лет 419,4±18,7 мг, у пациентов старше 60 лет 424±12,3 мг. У 19,7% больных моложе 60 и 13,1% старше 60 лет (ОШ 1,365 [ДИ 0,843 – 2,210] (p>0,05)) дозы ацетилсалициловой кислоты не соответствовали рекомендованным.

Для восстановления кровотока в коронарных артериях тромболитики на догоспитальном этапе вводились 18,6% больных моложе 60 лет и 22% старше 60 лет (ОШ 0,081 [ДИ 0,515 – 1,245] (p>0,05)). Из тех, кому проводилась догоспитальная тромболитическая терапия, нефибринспецифичные фибринолитики предписывались 16% моложе 60 лет и 8,1% старше 60 лет (ОШ 2,128 [ДИ 1,212 – 3,735] (p<0,05)), фибринспецифичные применялись у 84% моложе 60 лет и 91,9% старше 60 лет (ОШ 0,454 [ДИ 0,259 – 0,796] (p<0,05)).

Антикоагулянты на догоспитальном этапе использовались у 37,6% больных моложе 60 лет и 38,2% старше 60 лет (ОШ 0,977 [ДИ 0,680 – 1,403] (p>0,05)). Всем пациентам вводился НФГ внутривенно. Средние дозы составили в группе моложе 60 лет 4,8±1,8 тыс. МЕ, старше 60 лет 4,7±0,8 тыс. МЕ. Рекомендованные дозы были превышены у 75,5% больных моложе 60 лет и 77,1% старше 60 лет (ОШ 0,926 [ДИ 0,613 – 1,399] (p>0,05)).

Статистически значимых различий в частоте назначения β – адреноблокаторов (ОШ 0,698 [ДИ 0,434 – 1,124] (p>0,05)), иАПФ (ОШ 0,389 [ДИ 0,104 – 1,455] (p>0,05)), блокаторов кальциевых каналов (ОШ 0,892 [ДИ 0,197 – 4,030] (p>0,05)) пациентам обоих возрастных групп выявлено не было. Внутривенное введение β – адреноблокаторов не было выявлено ни у одного из пациентов.

ЛС других фармакологических групп (диуретики, антигистаминные, глюкокортикоиды, спазмолитики, сердечные гликозиды) назначались в качестве симптоматических средств 35,1% больных моложе 60 лет и 49,1% старше 60 лет (ОШ 0,556 [0,388 – 0,798] ($p<0,05$)).

Таким образом, контакт с СМП позднее 4 часов достоверно чаще был в группе пациентов старше 60 лет, тогда как пациенты моложе 60 лет статистически значимо чаще обращались за медицинской помощью в течение первых 2 часов заболевания. На догоспитальном этапе достоверные различия в частоте назначения встречались только в группе нитратов (чаще назначались пациентам старше 60 лет). Кроме того, пациентам старше 60 лет достоверно чаще предписывались ЛС без доказанной эффективности (ненаркотические анальгетики и ЛС других фармакологических групп).

Фармакоэпидемиологический анализ терапии на госпитальном этапе оказания помощи больным ОИМnST в зависимости от возраста больных

В соответствии с критериями включения/исключения проанализированы случайным образом отобранные истории болезней 307 больных моложе 60 лет и 325 старше 60 лет, госпитализированных в стационары Саратова и Саратовской области по поводу ОИМпST. Средний возраст пациентов моложе 60 лет составил 51,4±0,6 лет, средний возраст пациентов старше 60 лет – 71,9±0,7 лет. Среди пациентов моложе 60 лет мужчины составили 84,8%, женщины – 15,2%. Среди пациентов старше 60 лет мужчины составили 56,7% (ОШ 4,239 (ДИ 2,898 – 6,200) ($p<0,05$) при сравнении с группой пациентов моложе 60 лет), женщины 43,9% (ОШ 0,235 (ДИ 0,161 – 0,345) ($p<0,05$) при сравнении с группой пациентов моложе 60 лет).

По данным анамнеза стенокардия напряжения (ОШ 0,430 [ДИ 0,310 – 0,595] ($p<0,05$)), ранее перенесенный инфаркт миокарда (ОШ 0,346 [ДИ 0,231 – 0,519] ($p<0,05$)), артериальная гипертония (ОШ 0,184 [ДИ 0,118 – 0,287] ($p<0,05$)), перенесенный ранее ишемический инсульт (ОШ 1,175 [ДИ 0,066 – 0,460] ($p<0,05$)), сахарный диабет 2 типа (ОШ 0,303 [ДИ 0,166 – 0,555] ($p<0,05$)) достоверно чаще встречались в группе пациентов старше 60 лет. Так же в группе пациентов старше 60 лет чаще (ОШ 0,389 [ДИ 0,282 – 0,536] (p<0,05)) фиксировалось наличие хронической сердечной недостаточности (таблица 5.2.2).

таблица 5.2.2

Данные анамнеза (%) у пациентов моложе и старше 60 лет с ОИМпST

Состояние/заболевание	Моложе 60 лет (n=307)	Старше 60 лет (n=325)
ИБС. Стенокардия напряжения	49,2	69,3*
ИБС. Перенесенный ИМ	13,3	30,7*
Артериальная гипертония	64,5	90,7*
Ишемический инсульт/ТИА[1]	1,5	8,8*
Реваскуляризация миокарда: ангиопластика/АКШ[2]	0,9	0,9
Хроническая сердечная недостаточность, I - IV функциональных классов по NYHA	37,4	60,5*
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	-	2,1
Сахарный диабет 2 типа	4,9	14,4*

Примечание: [1]ТИА - транзиторная ишемическая атака; [2]АКШ - аортокоронарное шунтирование; * - p≤0,05 при сравнении с пациентами моложе 60 лет

При анализе частоты встречаемости различных факторов риска были выявлены следующие различия: ожирение преобладало у пациентов моложе 60 лет (57,8% против 13,1% ОШ 7,715 [ДИ 5,179 – 11,493] (p<0,05)), курящие пациенты также встречались чаще среди пациентов моложе 60 лет (50,3% против 17,7% ОШ 4,732 [ДИ 3,291 – 6,803] (p<0,05)).

ЭКГ зарегистрирована у 94,6% больных моложе 60 лет и 93,9% старше 60 лет (ОШ 1,118 [ДИ 0,574 – 2,177] ($p>0,05$)). Допплер-ЭхоКГ - проведена 65,1% моложе 60 лет и 66,9% старше 60 лет (ОШ 0,930 [ДИ 0,669 – 1,292] ($p>0,05$)). Маркеры некроза миокарда определялись у 90,6% пациентов моложе 60 лет и 89,7% старше 60 лет (ОШ 1,120 [ДИ 0,664 – 1,887] ($p>0,05$)). Из тех, кому определялись маркеры некроза: тропонин определяли у 22,8% моложе 60 лет и 24,2% старше 60 лет (ОШ 0,935 [ДИ 0,646 – 1,352] ($p>0,05$)), МВ КФК - 64,6% моложе 60 лет и 67,3% старше 60 лет (ОШ 0,879 [ДИ 0,632 - 1,222] ($p>0,05$)), тропонин + МВ КФК у 20,1% моложе 60 лет и 22,7% старше 60 лет (ОШ 0,978 [ДИ 0,586 – 1,255] ($p>0,05$)). Уровень липидов определялся у 88,9% больных моложе 60 лет и 83,7% старше 60 лет (ОШ 1,564 [ДИ 0,985 – 2,483] ($p>0,05$)).

Таким образом, состояние пациентов старше 60 лет на момент госпитализации по данным анамнеза было тяжелее, чем больных моложе 60 лет, тогда как наличие факторов риска достоверно чаще выявлялось среди лиц моложе 60 лет.

При оказании помощи на госпитальном этапе одному пациенту моложе 60 лет назначалось 7,7±0,2 ЛС (из них с доказанной эффективностью 6,0±0,1), одному пациенту старше 60 лет 8,1±0,2 ЛС (из них с доказанной эффективностью 6,4±0,1) Таким образом, в среднем одному пациенту старше 60 лет назначалось больше ЛС ($p<0,05$), при этом, статистически значимых различий в количестве назначаемых ЛС с доказанной эффективностью между сравниваемыми группами не выявлено ($p>0,05$).

Фармакотерапия ОИМпST при поступлении в стационар у пациентов различного возраста представлена в таблице 5.2.3.

таблица 5.2.3

Частота (%) назначения ЛС в первые сутки нахождения в стационаре
у пациентов с ОИМпST в зависимости от возраста

Группа ЛС	Моложе 60 лет (n=307)	Старше 60 лет (n=325)
Нитраты	72,9	77,2
Наркотические анальгетики	39,9	47,4
Тромболитики[1]	36,9	40,9
Антикоагулянты	86,9	89,3
Антиагреганты	83,1	91,6*
β-адреноблокаторы	73,9	77,2
ИАПФ[2]	69,4	81,8*
Статины	58,6	68,4*
Другие	56,6	62,8

Примечание: [1] Тромболитики - госпитальная тромболитическая терапия, проведенная в течение первых 12 часов заболевания; [2]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; *$p<0,05$ – при сравнении с пациентами моложе 60 лет

Нитраты при поступлении были назначены 72,9% пациентам моложе 60 лет и 77,2% старше 60 лет (ОШ 0,795 [ДИ 0,554 – 1,142] ($p>0,05$)). Из тех, кому вводились нитраты, внутривенный путь введения использовался у 94,3% моложе 60 лет и 93,7% старше 60 лет (ОШ 1,089 [ДИ 0,439 – 2,702] ($p>0,05$)), сублингвальный - 3,2% моложе 60 лет и 2,2% старше 60 лет (ОШ 1,422 [ДИ 0,375 – 5,394] ($p>0,05$)), пероральный - у 2,5% моложе 60 лет и 4,1% старше 60 лет (ОШ 0,634 [ДИ 0,182 -2,211] ($p>0,05$)). Противопоказания для назначения нитратов были выявлены у 12,3% больных моложе 60 лет (8,2% артериальная гипотензия (САД <90 мм рт. ст.); 4,1% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин)) и 19% старше 60 лет (8,8% артериальная гипотензия (САД <90 мм рт. ст.); 9,3% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин) 0,9% глаукома) (ОШ 0,611 [ДИ 0,394 – 0,948]($p<0,05$)). Таким образом, достоверных различий в частоте назначения данных ЛС между сравниваемыми группами не было.

Обезболивание наркотическими анальгетиками при поступлении в стационар проводилось 39,9% пациентов моложе 60 лет и 47,4% старше 60 лет (ОШ 0,733 [ДИ 0,534 – 1,004] (p>0,05)). Среди пациентов моложе 60 лет морфин вводился 30,1%, другие препараты данной группы вводились 9,8% (из тех, кому назначались наркотические анальгетики: 79,1% - после предварительного использования нитратов, 20,9% - без предварительного использования нитратов). Пациентам старше 60 лет морфин вводился в 33,5% случаев (ОШ 0,847 [ДИ 0,606 – 1,186] (p>0,05) по сравнению с пациентами моложе 60 лет), другие препараты данной группы применялись у 13,9% (из тех, кому назначались наркотические анальгетики: 93,9% - после предварительного использования нитратов, 6,1% - без предварительного использования нитратов). Таким образом, достоверных различий в частоте применения наркотических анальгетиков между сравниваемыми группами не было.

На госпитальном этапе тромболитики вводились 36,9% больных моложе 60 лет и 40,9% старше 60 лет (ОШ 0,840 [ДИ 0,610 – 1,158] (p>0,05)) (догоспитальный тромболизис проведен 10,1% больных моложе 60 лет и 11,8% старше 60 лет (ОШ 0,851 [ДИ 0,515 – 1,407] (p>0,05)), позднее 12 часов от начала заболевания госпитализировано 5,9% моложе 60 лет и 3,4% старше 60 лет (ОШ 1,984 [ДИ 0,716 – 5,491] (p>0,05)), противопоказания для проведения данной терапии выявлены у 4,1% пациентов моложе 60 лет и 5,8% старше 60 лет (ОШ 1,342 [ДИ 0,645 – 2,788] (p>0,05)), у 43% пациентов моложе 60 лет и 43,9% больных старше 60 лет (ОШ 0,972 [ДИ 0,709 – 1,331] (p>0,05)) указаний на причину не проведения тромболитической терапии в историях болезней не было.

В первые 2 часа заболевания тромболизис был проведен у 30,3% больных моложе 60 лет и 36,5% старше 60 лет (ОШ 0,752 [ДИ 0,539 – 1,048] (p>0,05)), в период с 2 до 6 часов заболевания тромболизис проводился 61,2% больных моложе 60 лет и 56,1% старше 60 лет (ОШ 1,241 [ДИ 0,903 – 1,704] (p>0,05)), позднее 6 часов от начала заболевания тромболизис проводился у 9,8% моложе 60 лет и 7,3% старше 60 лет (ОШ 1,358 [ДИ 0,775 – 2,380] (p>0,05)). Среднее время от начала заболевания до проведения тромболизиса составило 182,7±11,4 минуты у пациентов моложе 60 лет и 196,2±10,3 минуты у больных старше 60 лет.

Фибринспецифические препараты (альтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) назначались 75,6% моложе 60 лет и 86,8% старше 60 лет (ОШ 0,471 [ДИ 0,312 – 0,713] (p<0,05)), фибриннеспецифические (стрептокиназа, урокиназа) использовалась у 24,4% моложе 60 лет и 13,2% старше 60 лет (ОШ 2,120 [ДИ 1,402 – 3,204] (p<0,05)). Таким образом, достоверных различий в частоте выполнения госпитального тромболизиса не выявлено. Пациентам старше 60 лет достоверно чаще назначались фибринспецифические препараты.

Антикоагулянты применялись при поступлении в стационар у 86,9% больных моложе 60 лет и 89,3% старше 60 лет (ОШ 0,805 [ДИ 0,496 – 1,306] (p>0,05)). Противопоказания для назначения данных ЛС имелись у 12,6% больных моложе 60 лет и 19,5% старше 60 лет (ОШ 0,612 [ДИ 0,396 – 0,944] (p<0,05)) (неконтролируемая гипертензия 1,5% пациентов моложе 60 лет и 4,3% моложе 60 лет; анемия – 3,3% моложе 60 лет и 4,1% старше 60 лет, высокий риск возникновения кровотечений – 7,8% моложе 60 лет и 11,1% старше 60 лет). Из тех, кому вводились антикоагулянты, НФГ вводился 46,6% больных моложе 60 лет и 35,9% старше 60 лет (ОШ 1,550 [ДИ 1,127 – 2,132] (p<0,05)). Внутривенный путь введения использовался у 88,9% больных моложе 60 лет и 87,1% старше 60 лет (ОШ 1,191 [ДИ 0,736 – 1,929] (p>0,05)). Средняя доза при введении болюсом составила 5518,5±375,0 МЕ у больных моложе 60 лет (превышение доз было у 77,8%) и 4653,8±95,1 МЕ у больных старше 60 лет (превышение доз было у 65,4% (ОШ 1,873 [ДИ 1,316 – 2,666] (p<0,05)), при внутривенной инфузии у пациентов моложе и старше 60 лет - 24±0 тыс. МЕ/сут. Подкожный путь введения использовался у 11,1% моложе 60 лет (средняя доза составила 17461,5±2045,5 МЕ/сут) и 12,9%

старше 60 лет (средняя доза составила 18750,0±3098,1 МЕ/сут). Фондапаринукс применялся у 46,5% моложе 60 лет и 55,7% старше 60 лет (ОШ 0,693 [ДИ 0,507 – 0,948] ($p<0,05$)) в средней дозе 2,5±0 мг/сут (в 100% внутривенно болюсом с последующим переходом на подкожный путь введения). НМГ вводились 6,9% моложе 60 лет (средняя доза 1,1±0,1) и 8,4% старше 60 лет (средняя доза 0,8±0,1) (ОШ 0,810 [ДИ 0,447 – 1,466] ($p>0,05$)). Таким образом, достоверных различий в частоте предписаний антикоагулянтов между группами не выявлено. У пациентов моложе 60 лет достоверно чаще превышались дозы НФГ при внутривенном болюсном введении. Частота применения фондапаринукса в группе пациентов старше 60 лет была достоверно выше.

Антиагреганты при поступлении в стационар предписывались 83,1% больных моложе 60 лет и 91,6% старше 60 лет (ОШ 0,391 [ДИ 0,225 – 0,681] ($p<0,05$)). Двойная антитромбоцитарная терапия назначалась 55,6% больных моложе 60 лет и 64,5% старше 60 лет (ОШ 0,688 [0,500 – 0,948] ($p<0,05$)), монотерапия клопидогрелем – 0,9% моложе 60 лет и 1,4% старше 60 лет (ОШ 0, 791 [ДИ 0,175 – 3,567] ($p>0,05$)), монотерапия АСК – 26,6% моложе 60 лет и 25,7% старше 60 лет (ОШ 1,044 [ДИ 0,732 – 1,491] ($p>0,05$)). Указания на наличие противопоказаний для назначения данной терапии (язвенная болезнь желудка и/или 12-ти перстной кишки) выявлены в историях болезней 9,1% больных моложе 60 лет и 8,4% старше 60 лет (ОШ 1,107 [ДИ 0,636 – 1,926] ($p>0,05$)). В историях болезней 7,8% моложе 60 лет указаний на наличие противопоказаний для назначения антитромбоцитарной терапии не было. АСК применялась в средней дозе ниже рекомендованной у 75,3% пациентов моложе 60 лет и 73,1% старше 60 лет (ОШ 1,128 [ДИ 0,790 – 1,611] ($p>0,05$)), клопидогрел назначался в дозах ниже рекомендованных 8,7% пациентов моложе 60 лет и 8,9% старше 60 лет (ОШ 0,984 [ДИ 0,568 – 1,704] ($p>0,05$). Таким образом, при поступлении в стационар антиагреганты достоверно чаще назначались пациентам старше 60 лет. Применяемые дозы ацетилсалициловой кислоты были ниже рекомендованных у 2/3 больных обеих групп.

В – адреноблокаторы при поступлении в стационар назначались 73,9% больных моложе 60 лет и 77,2% старше 60 лет (ОШ 0,851 [ДИ 0,592 – 1,223] ($p>0,05$)). Противопоказания для назначения данных ЛС были выявлены у 14,2% пациентов моложе 60 лет (8,2% артериальная гипотензия; 4,1% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин); 1,9% бронхиальная астма в анамнезе) и 21,3% старше 60 лет (ОШ 0,604 [ДИ 0,397 – 0,917] ($p<0,05$)) (8,8% артериальная гипотензия; 9,3% выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин); 3,2% бронхиальная астма в анамнезе).

Внутривенный путь введения с последующим переходом на пероральный применялся у 6,8% больных моложе 60 лет и 11,3% старше 60 лет (ОШ 0,571 [ДИ 0,326 – 1,000] ($p>0,05$)). Только пероральный путь введения использовался у 93,2% больных моложе 60 лет и 88,7% старше 60 лет (ОШ 1,749 [ДИ 0,999 – 3,062] ($p>0,05$)). Метопролол назначался 73,3% пациентам моложе 60 лет (средняя доза 55,3±2,5 мг) и 79,5% старше 60 лет (средняя доза 47,3±1,3 мг) (ОШ 0,712 [ДИ 0,492 – 1,030] ($p>0,05$)), препараты бисопролола 18% моложе 60 лет (средняя доза 5,0±0,8 мг) и 13,7% старше 60 лет (средняя доза 4,4±0,3 мг) (ОШ 1,406 [ДИ 0,857 – 2,307] ($p>0,05$)), пропранолола 11,7% моложе 60 лет (средняя доза 84,2±3,1 мг) и 6,8% старше 60 лет (средняя доза 75,6±8,2 мг) (ОШ 1,780 [ДИ 0,939 – 3,375] ($p>0,05$)). Таким образом, достоверных различий в частоте назначения данных ЛС между сравниваемыми группами не выявлено.

ИАПФ назначались в первые 24 часа нахождения в стационаре 69,4% больных моложе 60 лет и 81,8% старше 60 лет (ОШ 0,502 [ДИ 0,346 – 0,729] ($p<0,05$). Противопоказания выявлены у 5,6% больных моложе 60 лет и 13,7% старше 60 лет (ОШ 0,374 [ДИ 0,208 – 0,670] ($p<0,05$)). У 25% пациентов моложе 60 лет и 4,5% старше 60 лет (ОШ 6,918 [ДИ 3,878 – 12,343] ($p<0,05$)) указания на наличие противопоказаний для назначения данных ЛС в историях болезней отсутствовали. Из-за нестабильности гемодинамики начинать введение препаратов данной группы необходимо с минимальных доз. Минимальные дозы иАПФ назначались 23,4% больных моложе 60 лет и 25% старше 60 лет (ОШ 0,922 [ДИ 0,641 – 1,328] ($p>0{,}05$)). Таким образом, иАПФ достоверно чаще предписывались в группе пациентов старше 60 лет.

Статины в первые сутки стационарного лечения применялись у 58,6% больных моложе 60 лет и 68,4% старше (ОШ 0,657 [ДИ 0,474 – 0,910] ($p<0{,}05$)). Таким образом, статины достоверно чаще назначались пациентам старше 60 лет.

Для симптоматической терапии в первые 24 часа нахождения в стационаре у 56,6% больных моложе 60 лет и 62,8% старше 60 лет (ОШ 0,775 [ДИ 0,564 – 1,067] ($p>0{,}05$)) использовались ЛС других фармакологических групп (диуретики, противоаритмические, инотропные, седативные, противорвотные, антигистаминные, антибиотики).

Частота назначения ЛС других фармакологических групп пациентам с ОИМпST при поступлении в стационар в зависимости от возраста представлена в таблице 5.2.4.

таблица 5.2.4

Частота (%) назначения ЛС других фармакологических групп пациентам с ОИМпST при поступлении в стационар в зависимости от возраста

Группа ЛС	Моложе 60 лет (n=307)	Старше 60 лет (n=325)
Диуретики	9,6	23,7*
Противоаритмические Средства	6,7	9,7
Кардиотонические	5,3	15,3*

средства		
Седативные средства	23,2	13,9*
Глюкокортикоиды	7,2	8,8
НПВС	10,1	5,6*
Метаболические препараты	14,9	10,7
Противорвотные Средства	2,8	4,6
Гастропротекторы	5,3	7,9
Антибиотики	0,5	1,4
Антигистаминные средства	7,2	1,4*

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении с пациентами моложе 60 лет

Таким образом, пациентам моложе 60 лет, по сравнению с пациентами старше 60 лет, достоверно реже назначались антиагреганты, иАПФ и статины ($p<0,05$). Применение морфина с целью обезболивания было недостаточным в обеих группах. У пациентов моложе 60 лет достоверно чаще выявлялось превышение доз НФГ при болюсном введении. Фондапаринукс использовался статистически значимо чаще в терапии пациентов старше 60 лет. У 2/3 больных обеих групп отмечено назначение высоких начальных доз иАПФ. У пациентов моложе 60 лет значимо чаще применялись для обезболивания ненаркотические анальгетики. Пациентам старше 60 лет статистически значимо чаще вводились диуретики, кардиотонические средства, что свидетельствует о более тяжелом клиническом состоянии на момент госпитализации.

К концу первых суток летальность составила 4,5% среди пациентов моложе 60 лет и 9,7% среди больных старше 60 лет (ОШ 0,453 [ДИ 0,236 – 0,869] ($p<0,05$)).

Фармакотерапия, назначенная пациентам различного возраста с ОИМпST во время стационарного лечения представлена в таблице 5.2.5.

таблица 5.2.5

Частота (%) назначения ЛС пациентам разного возраста с ОИМпST во время стационарного лечения

Группа ЛС	Моложе 60 (n=293)	Старше 60 (n=294)
Антиагреганты	94,4	92,3
β-адреноблокаторы	92,5	92,1
иАПФ[1]	77	87,6*
Статины	66,7	75,8*
Другие	66,1	72,4

Примечание: [1]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; * - $p \leq 0,05$ при сравнении с пациентами моложе 60 лет

В ходе стационарного лечения АСК была добавлена к терапии 12,1% больных моложе 60 лет и 2,6% старше 60 лет (ОШ 4,849 [ДИ 2,209 – 10,646] ($p<0,05$)). К монотерапии ацетилсалициловой кислотой клопидогрел был добавлен 4,6% больных моложе 60 лет и 3,3% старше 60 лет (ОШ 1,318 [ДИ 0,568– 3,056] ($p>0,05$)). Из тех, кому при поступлении была назначена двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел был отменен у 1,1% больных моложе 60 лет и 1,3% старше 60 лет (ОШ 0,750 [ДИ 0,166 – 3,380] ($p>0,05$)). Таким образом, частота назначения антиагрегантов во время стационарного лечения составила 94,4% в группе больных моложе 60 лет и 92,3% старше 60 лет (ОШ 1,377 [ДИ 0,720 – 2,636] ($p>0,05$)). Монотерапия АСК предписывалась 36,7% больных моложе 60 лет и 28,3% старше 60 лет (ОШ 1,487 [ДИ 1,049 – 2,107] ($p<0,05$)); монотерапия клопидогрелем применялась у 0,6% больных моложе 60 лет и 1,9% старше 60 лет (ОШ 0,397 [ДИ 0,076 – 2,064] ($p>0,05$)); двойная антитромбоцитарная терапия назначалась 57,1% пациентов моложе 60 лет и 62,1% старше 60 лет (ОШ 0,815 [ДИ 0,586 – 1,134] (p>0,05)).

Назначенные дозы ацетилсалициловой кислоты были выше рекомендованных у 1,7% больных моложе 60 лет и 1,2% старше 60 (ОШ 1,684 [ДИ 0,398– 7,112] (p>0,05)). Таким образом, частота назначения антиагрегантов между сравниваемыми группами не различалась.

Во время нахождения в стационаре β – адреноблокаторы были добавлены к терапии 16,8% больных моложе 60 лет и 9,2% старше 60 лет (ОШ 1,985 [ДИ 1,203 – 3,276] (p<0,05)). Развитие брадикардии и гипотонии послужило основанием для отмены данных ЛС у 3,8% больных моложе 60 лет и 5,1% старше 60 лет (ОШ 0,725 [ДИ 0,327 – 1,607] (p>0,05)). Таким образом, частота назначения данных ЛС составила 92,5% в группе пациентов моложе 60 лет и 92,1% в группе старше 60 лет (ОШ 1,045 [ДИ 0,569 – 1,920] (p>0,05)). Из тех, кому назначались данные ЛС, метопролол назначался 65,8% больных моложе 60 лет и 70,2% старше 60 лет, бисопролол – 31,6% больных моложе 60 лет и 29,1% старше 60 лет, пропранолол (1,2%) и атенолол (1,8%) применялись у больных моложе 60 лет, бетаксолол только у 1,4% пациентов старше 60 лет. Целевые дозы β - адреноблокаторов не были достигнуты у 82,6 % больных моложе 60 лет и 87,2% старше 60 лет (ОШ 0,709 [ДИ 0,441 – 1,140] (p>0,05)). Таким образом, достоверных различий в частоте предписания β - адреноблокаторов между пациентами моложе 60 лет и старше 60 лет не выявлено.

Во время стационарного лечения иАПФ были добавлены к терапии 15,6% больных моложе 60 лет и 6,7% старше 60 лет (ОШ 2,551 [ДИ 1,468 – 4,432] (p<0,05)). Вследствие возникших побочных эффектов (аллергическая реакция, выраженная гипотония) у 11,9% больных моложе 60 лет и 9,7% старше 60 лет (ОШ 1,288 [ДИ 0,761 – 2,179] (p>0,05)) данные ЛС были отменены. Таким образом, частота назначения иАПФ составила 77% в группе пациентов моложе 60 лет и 87,6% в группе пациентов старше 60 лет (ОШ 0,476 [ДИ 0,307 – 0,738] (p<0,05)). В структуре назначений иАПФ у пациентов обеих групп преобладало применение эналаприла (49,2% у пациентов моложе 60 лет и 38,9% старше 60 лет ОШ 1,525 [ДИ 1,099 – 2,118] ($p<0,05$)). Другие иАПФ (лизиноприл, рамиприл, хинаприл, зофеноприл, периндоприл, фозиноприл и капритоприл) назначались 50,8% больных моложе 60 лет и 61,1% старше 60 лет (ОШ 0,655 [ДИ 0,472 – 0,909] ($p<0,05$)). Целевые дозы не были достигнуты у 58,9% больных моложе 60 лет и 58,2% старше 60 лет (ОШ 0,997 [ДИ 0,717 – 1,386] ($p>0,05$)). Таким образом, иАПФ достоверно чаще предписывались в группе пациентов старше 60 лет.

Нарушение липидного обмена было выявлено 52,5% больных моложе 60 лет и 48,9% старше 60 лет (ОШ 1,154 [ДИ 0,834 – 1,595] ($p>0,05$)). Статины на стационарном этапе были добавлены к терапии 13,7% больных моложе 60 лет и 10,3% старше 60 лет (ОШ 1,391 [ДИ 0,840 – 2,302] ($p>0,05$)), отменены у 6,0% больных моложе 60 лет и 6,1% старше 60 лет (ОШ 0,944 [ДИ 0,476 – 1,870] ($p>0,05$)). Причины отмены в историях болезней указаны не были. Таким образом, частота назначения статинов стала 66,7% в группе пациентов моложе 60 лет и 75,8% старше 60 лет (ОШ 0,633 [ДИ 0,441 – 0,908] ($p<0,05$)). Из тех, кому предписывались данные ЛС, симвастатин назначался 23,2% больных моложе 60 лет и 19,8% старше 60 лет, аторвастатин 37,1% моложе 60 лет и 38,7% старше 60 лет, розувастатин 34,5% моложе 60 лет и 41,5% старше 60 лет, ловастатин 5,2% моложе 60 лет. Таким образом, статины статистически значимо чаще назначались пациентам старше 60 лет.

ЛС других фармакологических групп (диуретики, инотропные, седативные, антигистаминные, гастропротекторы, отхаркивающие, антибиотики, дыхательные аналептики, противоаритмические, противорвотные, спазмолитики) применялись у 66,1% больных моложе 60 лет и 72,4% старше 60 лет (ОШ 0,733 [ДИ 0,516 – 1,043] ($p>0,05$)) в основном применялись в качестве симптоматической терапии и лечения осложнений основного заболевания.

К концу стационарного лечения летальность составила 7,1% среди пациентов моложе 60 лет и 14,2% среди пациентов старше 60 лет (ОШ 0,463 [ДИ 0,266 – 0,803] (p<0,05)).

Фармакотерапия, рекомендованная пациентам разного возраста с ОИМпST на амбулаторный этап лечения представлена в таблице 5.2.6.

таблица 5.2.6

Частота (%) рекомендаций ЛС при выписке пациентам с ОИМпST в зависимости от возраста

Группа ЛС	Моложе 60 (n=272)	Старше 60 (n=252)
Антиагреганты	98,3	95,3
β-адреноблокаторы	89,7	91,8
иАПФ[1]	74,3	80,4
Статины	78,8	84,4
Другие	77,1	75,6

Примечание: [1]иАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; * - p≤0,05 при сравнении с пациентами моложе 60 лет

Продолжить прием антиагрегантов, было рекомендовано 98,3% больных моложе 60 лет и 95,3% старше 60 лет (ОШ 2,670 [ДИ 0,927 – 7,689] (p>0,05)). Из тех, кому назначались препараты данной группы: АСК была рекомендована 74,8% больных моложе 60 лет и 74,5% старше 60 лет (кишечнорастворимая форма предписывалась – 74,2% больных моложе 60 лет (средняя доза составила 81,3±1,7 мг), и 79,1% старше 60 лет (средняя доза составила 82,6±2,1 мг), без кишечнорастворимой оболочки - 25,8% моложе 60 лет (назначенные дозы были выше рекомендованных у 94,2% и составили 125,2±3,4 мг) и 20,9% старше 60 лет (назначенные дозы были выше рекомендованных у 98,2% и составили 125,3±1,5 мг); клопидогрел назначался 1,7% пациентов моложе 60 лет и 2,1% старше 60 лет (у всех больных дозы соответствовали рекомендованным и составили 75,0±0,0 мг);

двойная антитромбоцитарная терапия – 23,5% больных моложе 60 лет и 23,4% старше 60 лет. Таким образом, достоверных различий в частоте назначения антиагрегантов между сравниваемыми группами не выявлено.

В – адреноблокаторы на амбулаторный прием назначались 89,7% больных моложе 60 лет и 91,8% старше 60 лет (ОШ 0,792 [ДИ 0,437 – 1,434] (р>0,05)). Из тех, кому назначались данные ЛС метопролол рекомендовался 53,2% больных моложе 60 лет (назначенные дозы были ниже целевой у 82,9%, средняя доза составила 94,2±7,6 мг) и 57,3% старше 60 (назначенные дозы были ниже целевой у 85,8%, средняя доза составила 81,2±5,7 мг), бисопролол 43,3% пациентов моложе 60 лет (назначенные дозы были ниже целевой у 81,7%, средняя доза составила 4,9±0,3 мг) и 40,4% старше 60 лет (назначенные дозы были ниже целевой у 75%, средняя доза составила 6,5±0,6 мг), бетаксолол – 0,6% моложе 60 лет (назначенные дозы были ниже целевой у 57,2%, средняя доза 12,4±2,3 мг) и 2,3% старше 60 лет (у 75% назначенные дозы были ниже целевой, средняя доза составила 13,4±0,6 мг) атенолол назначался только 2,9% пациентов моложе 60 лет (назначенные дозы были ниже целевой у 74,2%, средняя доза 58,3±21,8 мг). Таким образом, частота выполнения назначения данных ЛС статистически значимо между сравниваемыми группами не отличалась.

Прием иАПФ на амбулаторном этапе рекомендовался 74,3% больных моложе 60 лет и 80,4% старше 60 лет (ОШ 0,696 [ДИ 0,460 – 1,053] (р>0,05)). Из тех, кому назначались данные ЛС: эналаприл - 40% больных моложе 60 лет и 33,6% старше 60 лет, лизиноприл – 10,7% моложе 60 лет и 2,5% старше 60 лет, периндоприл- 18,4% моложе 60 лет и 19,3% старше 60 лет, зофеноприл 6,9% моложе 60 лет и 11,7% старше 60 лет, хинаприл – 1,5% моложе 60 лет и 2,5% старше 60 лет, фозиноприл 14,6% моложе 60 лет и 22,7% старше 60 лет, трандолаприл 0,7% моложе 60 лет и 0,8% старше 60 лет, каптоприл назначался 7,2% моложе 60 лет и 3,6% старше 60 лет, рамиприл назначался только 3,3% старше 60 лет. Данные ЛС назначались в дозах ниже рекомендованных 70% пациентов моложе 60 лет и 47,9% старше 60 лет (ОШ

2,508 [ДИ 1,753 – 3,588] (p<0,05)). Таким образом, достоверных отличий в частоте назначения иАПФ в исследуемых группах не отличалась.

Прием статинов на амбулаторном этапе рекомендовался 78,8% больных моложе 60 лет и 84,4% старше 60 лет (ОШ 0,675 [ДИ 0,431 – 1,057] (p>0,05)). Их тех, кому назначались статины при выписке симвастатин рекомендовался 30,4% пациентов моложе 60 лет (средняя доза 16,9±0,7 мг) и 16,8% старше 60 лет (средняя доза 20,4±4,3 мг), аторвастатин – 49,2% моложе 60 лет (средняя доза 16,4±0,6 мг) и 65,6% старше 60 лет (средняя доза 16,0±0,6 мг), розувастатин – 16,6% моложе 60 лет (средняя доза 11,3±1,3 мг) и 17,6% старше 60 лет (средняя доза 12,3±1,4 мг), ловастатин только 3,8% моложе 60 лет (20,0±0,0 мг). Таким образом, достоверных отличий в частоте назначения статинов между исследуемыми группами выявлено не было.

ЛС других фармакологических групп (нитраты, пероральные антикоагулянты, НПВС, гастропротекторы, метаболические препараты, препараты железа) рекомендовались 77,1% больных моложе 60 лет и 75,6% старше 60 лет (ОШ 1,105 [ДИ 0,738 – 1,653] (p>0,05)).

При рекомендации фармакотерапии на амбулаторный этап лечения достоверных различий в назначениях между двумя группами разных возрастов не выявлено.

Таким образом, клиническое состояние пациентов старше 60 лет было тяжелее, что подтверждалось как данными анамнеза, так и тем, что им достоверно чаще назначались ЛС других фармакологических групп для лечения осложнений заболевания. Пациентам моложе 60 лет статистически значимо реже назначались двойная антитромбоцитарная терапия при поступлении, иАПФ и статины при поступлении и на протяжении стационарного лечения. Смертность в группе пациентов старше 60 лет была в 2 раза выше, чем в группе пациентов моложе 60 лет, что возможно связано с более тяжелым клиническим состоянием пациентов. При этом на фоне проводимой терапии у каждого 10 пациента трудоспособного возраста исход заболевания был летальным.

ГЛАВА 6. ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ОСНОВАНИИ МЕТОДОВ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Нерациональное применение ЛС и несоблюдение режима лекарственной терапии в настоящее время остается актуальной проблемой. Неправильное использование ЛС ведет к неблагоприятным социально – экономическим последствиям и в первую очередь к низкой эффективности проводимого лечения [Wiffen P. Et al., 2002; Сапожникова И.Е. и соавт., 2009].

В различных странах проводились и проводятся регистры с целью анализа качества диагностики и лечения ОИМпST в реальной клинической практике (GRACE [Fox K.A.A., Goodman S.G., Klein W. et al., 2002], EURO HEART SURVEY [Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al., 2002], GRACIA-1 [Fernandez-Aviles F., et al., 2004], CRUSADE [Ohman E.M., et al., 2004], SYNERGY [Ferguson J.J., et al., 2004]). В Российской Федерации проводились РЕКОРД 1 и РЕКОРД 2 [Эрлих А.Д., и соавт., 2012].

Внедрение и следование клиническим рекомендация является основой повышения качества оказываемой медицинской помощи [Paradiso-Hardy F.L. et al., 2003; Chew D. P., et al., 2009; Vasileff H.M. et al., 2009; Andrew D. Michaels , et al., 2010].

Фактор времени имеет огромное значение в успехе терапии ОИМпST, своевременная и квалифицированно оказанная медицинская помощь во многом определяет прогноз и исход данного заболевания [Silberman S., et al., 2005; Page NA, Schroeder WS. Ann 2007; Grines CL, et al., 2007; Rossini R, et al., 2008; Park SJ, et al., 2010; Valgimigli M, et al., 2010; Gwon HC, et al., 2012], следовательно, большая доля ответственности за дальнейшее течение болезни лежит на медперсонале СМП.

При анализе временного промежутка «симптом – СМП» в проведенном исследовании было выявлено, что увеличение его продолжительности ассоциировано с географическими факторами. Так, первый контакт пациентов СГ/МГ с медицинским персоналом СМП был более поздним, чем в Саратове и БГ.

На догоспитальном этапе с целью купирования болевого синдрома при ОИМпST, при отсутствии противопоказаний, необходимо начинать терапию с внутривенного введения нитроглицерина, альтернативой является применение форм для сублингвального применения. На догоспитальном этапе внутривенная инфузия нитроглицерина не проводилась ни одному из включенных в исследование больному.

При неэффективности нитратов экспертами ВНОК рекомендовано назначение опиоидных анальгетиков. Эксперты Европейского Общества Кардиологов рекомендуют начинать обезболивание с внутривенного дробного введения наркотических анальгетиков, опуская применение нитратов. Препаратом выбора является морфин. Внутривенное введение морфина позволяет достичь не только обезболивающего, но и вазоделатирующего, и седативного эффектов. Использование НПВС в данной ситуации не оправдано в связи с их протромботическим эффектом [Andersohn F., et al., 2006]. Однако, в реальной практике, в городах Саратовской области сохраняется преимущественное назначение НПВС, тогда как объем применения наркотических анальгетиков на догоспитальном этапе крайне низкий. Так в БГ каждому второму пациенту на догоспитальном этапе назначались НПВС, а частота назначения наркотических анальгетиков в СГ/МГ составила менее 10%.

С целью снижения агрегации тромбоцитов каждому больному с ОИМпST необходимо как можно раньше назначить АСК. Оправданием в отказе от применения АСК в данной ситуации может послужить только наличие таких противопоказаний, как наличие аллергической реакции у пациента на данный препарат, его непереносимости, обострения язвенной болезни желудка или 12 перстной кишки, геморрагического диатеза или наличие гемодинамически значимого кровотечения [Оганов Р.Г. и соавт., 2007]. В таких ситуациях (кроме наличия кровотечения) следует в качестве антиагреганта назначать клопидогрел в средней терапевтической дозе (75 мг). Добавление клопидогрела значительно улучшает прогноз и исход заболевания [Cannon C.P., et al., 2010; James S.K., et al., 2011]. Начинать терапию, при отсутствии противопоказаний, необходимо с нагрузочных доз: 160-325 мг для АСК и 300-600 мг для клопидогрела. На догоспитальном этапе АСК назначалась каждому второму пациенту в Саратове. Подобная ситуация наблюдалась и в БГ. В СГ/МГ АСК на догоспитальном этапе получило менее 20% больных. Двойная антитромбоцитарная терапия на догоспитальном этапе не назначалась ни одному больному.

Первоочередной задачей при терапии ОИМпST является восстановление коронарного кровотока [Фокина Е.Г., и соавт., 2008; Welsh R.C., Armstrong P.W., 2012]. В настоящее время частота проведения догоспитального тромболизиса в Саратове все еще остается на низком уровне. В городах Саратовской области ситуация обстоит еще острее, догоспитальный тромболизис проводился единичным больным БГ и не проводился совсем в СГ/МГ.

Для усиления антитромботической терапии рекомендовано применение антикоагулянтов [Van de Werf F., et al., 2008]. Назначение на догоспитальном этапе антикоагулянтов было низким во все исследуемых группах, в СГ/МГ данные ЛС использовались в терапии единичных больных. Из антикоагулянтов на догоспитальном этапе применялся только НФГ, при этом превышение рекомендованной дозы было зафиксировано у 83% всех больных, что ассоциировано с повышением риска возникновения кровотечений.

В качестве антиишемической терапии необходимо введение β - адреноблокаторов, при этом наиболее оптимальным путем введения является внутривенный [Оганов Р.Г. и соавт.,– 2007; Frans Van de Werf et al., 2009]. В

Саратове β - адреноблокаторы использовались в терапии 1/3 больных, тогда как в Саратовской области эти ЛС на догоспитальном этапе применялись в единичных случаях. Внутривенный путь введения не применялся ни у одного из пациентов.

В городах Саратовской области было выявлено активное применение ЛС, не оказывающих влияние или ухудшающих прогноз и течение заболевания.

Из ЛС, обладающих доказанной эффективностью (уровень доказательности А, класс I), во всех исследуемых группах на догоспитальном этапе в наибольшем объеме потребления использовалась АСК. В несколько меньшем объеме использовались нитраты и НФГ. Объемы потребления тромболитиков, антикоагулянтов, иАПФ и β – адреноблокаторов в Саратове статистически значимо превышали объемы потребления данных ЛС в Саратовской области. Однако объемы потребления тромболитических препаратов и β – адреноблокаторов остаются низкими как в Саратове, так и в городах Саратовской области. Сохраняется активное использование ЛС не рекомендованных для терапии ОИМпST.

Таким образом, назначение ЛС, обладающих способностью улучшать течение и прогноз заболевания, в Саратове, по сравнению с городами Саратовской области, более приближено к рекомендациям, хотя и остается недостаточным. Тогда как в городах Саратовской области прослеживается тенденция: чем меньше населенный пункт, тем ниже качество оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе.

Учитывая все выше перечисленное, можно сделать вывод, что качество оказания медицинской помощи пациентам с ОИМпST на догоспитальном этапе остается низким.

Сложившаяся ситуация с медикаментозной терапией ОИМпST на догоспитальном этапе в Саратове в целом существенно не отличается от данных по России [Искендеров Б.Г., Минкин А.А., 2002; Зыкова Н.В., Хозяинова С.В., 2011]. Если сравнивать с результатами проводившегося ранее в Саратове фармакоэпидемиологического исследования [Решетько О.В. и соавт., 2007], то можно отметить положительную тенденцию. За 5 лет увеличилась частота применения на догоспитальном этапе АСК, β - адреноблокаторов, НФГ и тромболитических препаратов.

Что касается городов Саратовской области, то по данным проведенного исследования явно прослеживается тенденция: чем малочисленнее населенный пункт, тем реже выполняются рекомендации, в тоже время клиническое состояние пациентов поступающих в стационары небольших населенных пунктов, оценивается как более тяжелое по сравнению с жителями крупных городов, что совпадает с литературными данными [Akkerhuis K.M., et al.,2000; Paul A. Jaems et al., 2007; Baldwin L.M., et al., 2010; Zhang Y, et al., 2010;].

Несмотря на то, что ТЛТ наиболее важная составляющая медикаментозной терапии ОИМпST, в БГ она проведена только у 5,6% пациентов на догоспитальном этапе. У пациентов СГ/МГ на догоспитальном этапе ТЛТ не проводилась вообще. Данные показатели сопоставимы с результатами регистра ОКС проведенного в Краснодарском крае, включающим пациентов районных больниц из 6 районов края [Космачева Е.Д. и соавт., 2010].

Использование ЛС с доказанной эффективностью (уровень доказательности А, класс I) пациентам ОИМпST в Саратове и Саратовской области на догоспитальном этапе остается недостаточной. Явно прослеживается зависимость качества оказываемой помощи от величины населенного пункта: при оказании медицинской помощи пациентам с ОИМпST врачами СМП в СГ/МГ разработанные и внедренные рекомендации соблюдаются гораздо реже.

Для улучшения качества оказания помощи пациентам с ОИМпST необходимо как минимум внедрение образовательных программ, а также разработка и внедрение системы контроля качества оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе.

При анализе стационарного этапа лечения было выявлено, что во всех исследуемых группах преобладали пациенты мужского пола, средний возраст мужчин в Саратове и БГ превышал 55 лет, средний возраст женщин – 60 лет. В СГ/МГ средний возраст пациентов обоих полов был моложе 60 лет. В анамнезе пациентов наиболее часто встречались различные формы ИБС, АГ, СН, сахарный диабет, курение. Полученные данные совпадают с данными российских и зарубежных регистров [Holmberg M., 2000; Saia F., et al., 2009; Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., 2012]. Указание на наличие различных форм ИБС и СД 2 типа в СГ/МГ встречалось реже, что возможно связано с более молодым возрастом пациентов. Анализ клинического состояния пациентов на момент госпитализации выявил, что состояние пациентов СГ/МГ было более тяжелым, а также позволил косвенно подтвердить более качественную медицинскую помощь на догоспитальном этапе в Саратове.

Из ИК диагностики во всех городах выполнялось ЭКГ исследование. Допплер – ЭхоКГ было проведено около 40% больных БГ и 16,7% СГ/МГ, что возможно связано с кадровыми и техническими проблемами. Наиболее значимая диагностическая комбинация маркеров некроза (МВ КФК + сердечные тропонины) была определена у незначительного количества больных Саратова (около 20%) и у единичных пациентов Саратовской области. Частота определения сердечных тропонинов во всех исследуемых группах была недостаточной и составила менее 30%, определение МВ КФК в городах Саратовской области также было низким, что могло приводить к диагностическим ошибкам. Кроме того, в городах Саратовской области реже проводилось определение креатинина, глюкозы крови и триглицеридов, при том, что повышенный уровень этих показателей выявлялся чаще.

Таким образом, приверженность к выполнению ИК диагностики в городах Саратовской области была низкой.

На госпитальном этапе должно продолжаться/начинаться введение нитратов (при необходимости), антиагрегантов, антикоагулянтов, тромболитиков, β – адреноблокаторов, иАПФ и статинов [Оганов Р.Г. и соавт., 2007; Antman E.M., et al., 2008; Frans Van de Werf et al., 2009].

Использование мощных вазодилататоров - нитратов при ОИМпST основывается в первую очередь на патофизиологии и клиническом опыте [De Pace N.L., et al., 1982; Kaplan K., et al., 1983; Bassand J.P. et al., 2007]. Мета - анализ исследований внутривенного введения пациентам с острым инфарктом миокарда выявил снижение смертности на 35% [Yusuf S., et al., 1988]. В СГ/МГ Саратовской области 1/4 части пациентов с ОИМпST, при наличии показаний, было необоснованно отказано в данном виде терапии. В начальном периоде заболевания «следование» ИК выявлялось чаще в областном центре. Около 20% больных Саратовской области при поступлении в стационар предписывался пероральный путь введения нитратов.

Всем пациентам с сохраняющимся болевым синдромом на момент госпитализации для купирования болевого синдрома необходимо внутривенное введение морфина, исключение составляют больные с документированными случаями гиперчувствительности к препарату [Оганов Р.Г. и соавт., 2007]. В реальной практике, при сохранении болевого синдрома, выявлялось недостаточное «выполнение» ИК во всех исследуемых группах (менее 40% больных в Саратове, менее 20% в БГ и единичным больным СГ/МГ).

Раннее начало тромболитической терапии при ОИМпST снижает смертность и улучшает прогноз заболевания. Тромболизис, проведенный в первые 2 часа заболевания, по эффективности приравнивается к ангиопластике. Восстановление кровотока в пораженной коронарной артерии в течение 12 часов достоверно улучшает прогноз заболевания. [Boersma E., et al., 1996; Stern R., et al. 1998; Шалаев С.В. и соавт., 2006; Остроумова Л.А., Аляви А.Л., Аляви Б.А., 2009; Шалаев С.В., 2012]. В реальной практике только у 30% больных тромболитическая терапия проводится в течение первых 2-х часов заболевания. В СГ/МГ около 1/3 больных госпитализированы позднее 12 часов от начала болевого синдрома. «Выполнение» данного ИК значимо чаще выявлялось в областном центре. Таким образом, одной из основных причин не проведения тромболитической терапии в городах Саратовской области является поздняя госпитализация и географический регион, [Eagle K.A., et al., 2002; Cohen M., et al., 2005; Eagle K.A., et al., 2008].

Антикоагулянты необходимо назначать и как сопровождение тромболитической терапии, и для профилактики тромбоэмболических осложнений [Rubboli A, et al., 2008; Lip GY., 2010]. Приверженность к выполнению ИК выявлялась чаще в областном центре. В Саратове предпочтение отдавалось фондапаринуксу, в городах Саратовской области НФГ. При этом почти у 90% больных в Саратовской области и 30% в Саратове наблюдалось превышение вводимых доз. Учитывая большое количество пациентов Саратовской области не получивших тромболитическую терапию, низкая частота применения НМГ и фондапаринукса является не оправданной, т.к. данные ЛС оказывают положительный прогноз на исход и течение заболевания у таких пациентов, не увеличивая при этом частоту кровотечений [Yusuf S., et al., 2005; Yusuf S., et al., 2006; Oldgren J., et al., 2008; Thomas D., et al., 2009].

Польза от раннего применения антиагрегантов при ОИМпST была неоднократно доказана в различных исследованиях [Bonello L., et al.,2008; Breet N.J., et al., 2010; Gaglia M.A. Jr., et al., 2010], а применение двойной антитромбоцитарной терапии, по сравнению с монотерапией АСК, достоверно выше снижает частоту возникновения повторного инфаркта миокарда, инсульта и летальность [Chen ZM, et al., 2005; Карпов Ю.А., Буза В.В., 2009; Krasopoulos G. Et al., 2008; Krasopoulos G., et al., 2010]. Несмотря на это, частота выполнения ИК при поступлении в стационары Саратовской области была неоправданно низкой (30% больных БГ и 5,5% СГ/МГ). Кроме того не соблюдался режим дозирования, 2/3 больных назначались дозы ниже рекомендованных. Далее прием АСК необходимо продолжать в течение всего периода нахождения в стационаре. При наличии противопоказаний (наличие аллергических реакций или выраженных желудочно - кишечных расстройств), рекомендуется назначать клопидогрел или тиклопидин [Fesmire F.M., et al., 2006; Zeymer U., et al., 2006; Antman E.M., et al., 2008; Van de Werf F., et al., 2008]. В большинстве случаев (при отсутствии противопоказаний для применения АСК), показано продолжить прием двойной антитромбоцитарной терапии [Montalescot G, et al.,2009; Cannon C.P., et al., 2010; Stone G.W., 2010]. В ходе стационарного лечения в городах Саратовской области отмечалось значительное (на 15,5% в БГ и 42,8% в СГ/МГ) увеличение предписаний антиагрегантов. ИК «выполнялся» во всех исследуемых группах с одинаковой частотой. В городах Саратовской области выявлена необоснованно низкая частота назначения двойной антитромбоцитарной терапии. В СГ/МГ у единичных больных антиагреганты не были назначены при отсутствии противопоказаний.

Польза от назначения β – адреноблокаторов в раннем периоде ОИМпST является неоспоримым фактом [Poulsen S.H., et al., 2000; Hedblad B.,et al., 2001;]. Эффект от их применения доказан при любом варианте введения, но учитывая необходимость скорейшего наступления их действия наиболее оправдан внутривенный путь введения. Несмотря на доказанную эффективность, в Саратовской области «выполнение» данного ИК при поступлении наблюдалось менее чем у половины больных. Парентеральное введение применялось примерно у 10% всех больных. Необходимость дальнейшего приема β – адреноблокаторов (или назначения, если данные ЛС не были назначены ранее) связана с их положительным влиянием на течение ОИМпST. В ходе стационарного лечения частота применения β – адреноблокаторов в Саратове незначительно увеличилась, тогда как в городах Саратовской области, отмечалось значительное увеличение частоты их предписаний (на 30% в БГ и 48% в СГ/МГ). Приверженность к следованию ИК в БГ была ниже, чем в СГ/МГ и областном центре.

ИАПФ достоверно улучшают выживаемость больных с ОИМпST [Kotseva K, et al., 2009; Horinaka S, et al., 2010; Yusuf S, et al., 2011]. Их применение следует начинать в течение первых 24 часов заболевания. В Саратовской области иАПФ в первые сутки стационарного лечения ИК «выполнялся» у половины больных БГ и третьей части СГ/МГ. Продолжение приема иАПФ в течение стационарного лечения ОИМпST существенно снижает летальность [Fox K.A et al., 2007; Kotowycz M.A., et al., 2010]. В ходе стационарного лечения частота «следования» ИК в городах Саратовской области увеличилась в 2 раза в БГ и 2,5 раза СГ/МГ, в Саратове осталась примерно на том же уровне.

В городах Саратовской области несколько чаще, чем в Саратове назначались β – адреноблокаторы и иАПФ в дозах ниже целевой, что возможно, было связано с более тяжелым состоянием пациентов в них проживающих, что сопоставимо с результатом фармакоэпидемиологического исследования прошедшего в США [Paul A. Jaems, et al., 2007].

Терапия статинами снижает риск смерти и риск возникновения нежелательных сердечно – сосудистых осложнений, в связи с этим рекомендовано их раннее назначение [Ridker P., et al., 2005; Шальнова С.А., Деев А.Д., 2007; Бойцов С.А., и соавт., 2010; Preiss D., et al., 2011]. В Саратове и БГ в течение первых 24 часов госпитализации ИК выполнялся более 70% пациентов, тогда как в СГ/МГ данные ЛС были предписаны 22% больных. Превышение рекомендованных начальных доз статинов наблюдалось у 25% больных Саратова и СГ/МГ, в БГ таких пациентов было выявлено около 40%. В ходе стационарного лечения статины были добавлены к лечению 11,6% больных Саратова, 20,3% БГ и 24,2% СГ/МГ. Однако частота их применения в СГ/МГ осталась достаточно низкой (46,4%).

В БГ и СГ/МГ из ЛС улучшающих прогноз и исход ОИМпST объемы потребления тромболитиков, β- адреноблокаторов и статинов были крайне низкими, при достаточно широком использовании средств с недоказанной эффективностью.

Таким образом, «следование» ИК имеет прямую зависимость от географического фактора. В результате исследования можно сделать вывод, что чем меньше населенный пункт в котором находится больница, тем реже назначаются ЛС с доказанной эффективностью, что сопоставимо с данными проведенного в США фармакоэпидемиологического исследования [Baldwin L.M., et al., 2010].

По окончании стационарного этапа лечения ОИМпST необходима длительная (по возможности пожизненная) фармакотерапия. Комбинированное применение АСК, клопидогрела, β – адреноблокаторов, иАПФ и статинов достоверно оказывают положительное влияние на отдаленный прогноз и выживаемость больных после перенесенного ОИМпST [Bramlage P., 2010; Chew D. P., 2010].

Антиагреганты достоверно улучшают выживаемость больных после перенесенного острого инфаркта миокарда [Collins R, MacMahon S. 2001; Timmer JR, et al., 2011]. Пациентам с ОИМпST прием антиагрегантов после выписки из стационара необходимо продолжать в течение неопределенно длительного времени. Учитывая необходимость длительного приема АСК и риск развития ульцерогенного действия, предпочтение необходимо отдавать кишечнорастворимой форме АСК. Согласно современным рекомендациям двойная антитромбоцитарная терапия должна назначаться пациенту, перенесшему ОИМпST не менее 1 года [Bartnik M., et al., 2004; Van de Werf F, et al.,2008]. Однако назначение данной терапии на амбулаторный этап было низким как в Саратове (27,6%), так и БГ (17,1%), а в СГ/МГ не назначалась ни одному из больных.

Польза от пожизненного приема β – адреноблокаторов после перенесенного ОИМпST была неоднократно доказана многими исследованиями [Valgimigli M., et al., 2010], поэтому, при отсутствии противопоказаний, β – адреноблокаторы при выписке из стационара необходимо назначать всем пациентами. В стационарах Саратовской области (19,5% БГ и 22,1% СГ/МГ) при отсутствии противопоказаний данные ЛС назначены не были.

Учитывая благоприятные эффекты, включая снижение летальности и риска возникновения инсульта, особенно у пациентов с дисфункцией левого желудочка, прием иАПФ необходимо рекомендовать на амбулаторный этап всем, не имеющим противопоказаний, пациентам перенесшим ОИМпST [Sorajja P., et al., 2005; Kotowycz M. A. et al., 2010].

В городах Саратовской области данные ЛС рекомендовались только 74,1% больных БГ и 45,7% СГ/МГ.

Раннее начало терапии статинами при ОИМпST ведет к улучшению клинических симптомов [Topol E.J., et al, 2004]. Согласно Рекомендациям, терапия статинами необходимо начинать на стационарном этапе лечения, что обеспечивает большую приверженность к данной терапии в дальнейшем. В СГ/МГ данные ЛС назначались как в стационаре, так и рекомендовались при выписке только 50% больных ОИМпST.

Таким образом, на всех этапах стационарного лечения выявлялись расхождения с клиническими рекомендациями, причем прослеживается четкая взаимосвязь с географическим расположением стационара и соблюдением существующих рекомендаций.

В последнее время уделяется внимание различию в оказании помощи пациентами разного пола [Mosca L. et al., 2004; Stramba-Badiale M. et al., 2006; Stramba-Badiale M., 2010; Maas A. et al., 2011].

На догоспитальном этапе пациентам женского пола достоверно чаще предписывались нитраты, ненаркотические анальгетики и препараты с недоказанной эффективностью.

При этом антиагреганты (47,2% против 60,5% у мужчин) и тромболитические (3,1% против 14,7% у мужчин) препараты женщинам назначались статистически значимо реже.

Таким образом, пациентам женского пола на догоспитальном этапе проводилась менее «агрессивная» антитромботическая и тромболитическая терапия.

При анализе госпитального этапа было выявлено: средний возраст женщин (68,2±11,3 лет) превышал средний возраст мужчин (58,3±10,9 лет). Пациенты женского пола достоверно чаще страдали различными формами ИБС, артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа.

Частота проведения инструментальных и лабораторных методов обследования у мужчин и женщин была сопоставима.

Различий в частоте назначения ЛС при поступлении между мужчинами и женщинами выявлено не было. Обращало на себя внимание более редкое использование внутривенного пути введения β – адреноблокаторов, и более частое применение иАПФ и НФГ в дозах превышающих рекомендованные у пациентов женского пола. Недостаточное использование наркотических анальгетиков отмечалось у пациентов обоих полов.

В ходе стационарного лечения женщинам достоверно реже назначались антиагреганты (84,2% против 91,4% у мужчин), мужчинам чаще предписывалась двойная антитромбоцитарная терапия, при этом ЛС без доказанной эффективности назначалась статистически значимо чаще. Различий в частоте назначения β – адреноблокаторов, иАПФ и статинов между мужчинами и женщинами выявлено не было.

Анализ рекомендаций на амбулаторный этап выявил более редкое назначение антиагрегантов и статинов женщинам.

Таким образом, по результатам нашего исследования у женщин по сравнению с мужчинами проводится менее интенсивное лечение, что совпадает с данными литературы [Терещенко С.Н., и соавт., 2005].

Одним из факторов риска является возраст пациентов старше 60 лет [Woodward M., et al., 2007; D’Agostino RB Sr., et al., 2008; Hippisley-Cox J., et al., 2008]. Согласно современным рекомендациям медицинскую помощь больным ОИМпST необходимо оказывать в полном объеме, не зависимо от возрастной категории. Однако в реальной практике у больных моложе 60 лет консервативная терапия используется в недостаточном объеме.

Больные в возрасте старше 60 лет составили 54,4% от общего числа больных. Эти больные чаще имели сопутствующие заболевания (различные формы ИБС, АГ, СН, сахарный диабет 2 типа, перенесенный инсульт/ТИА), позднее обращаются медицинской помощью. Так 44,2% больных старше 60 лет обратились за медицинской помощью позднее 4 – х часов от начала болевого синдрома (против 18,6% моложе 60 лет), тогда как пациенты моложе 60 лет чаще обращались за медицинской помощью в течение первых двух часов от начала заболевания.

На догоспитальном этапе пациентам старше 60 лет достоверно чаще назначались с целью обезболивания ненаркотические анальгетики. Так же у данной возрастной группы чаще использовались ЛС других фармакологических групп в качестве симптоматической терапии, что свидетельствует о более тяжелом клиническом состоянии.

Достоверных различий в частоте предписаний нитратов, морфина, тромболитических препаратов, антикоагулянтов и β – адреноблокаторов в стационаре между разновозрастными группами выявлено не было. Отмечались превышение вводимых болюсом внутривенно доз НФГ в группе пациентов моложе 60 лет, фондапаринукс чаще предписывался пациентам старшей возрастной группы.

Двойная антитромбоцитарная терапия, иАПФ и статины при поступлении назначалась достоверно реже пациентами моложе 60 лет. В группе пациентов моложе 60 лет значимо чаще применялись для обезболивания ненаркотические анальгетики. Дозы АСК были ниже рекомендованной примерно у 70% больных обеих групп, тогда как начальная доза иАПФ у 75% больных обеих групп превышала рекомендованную.

В ходе стационарного лечения частота предписания антиагрегантов, β – адреноблокаторов, ЛС других фармакологических групп между группами не различалась.

Частота назначения иАПФ и статинов была достоверно меньше в группе пациентов моложе 60 лет.

Достоверных различий в назначениях на амбулаторный этап между группами не было.

Таким образом, в обследованных стационарах Саратова и Саратовской области структура использования ЛС на всех этапах оказания медицинской помощи больным ОИМпST далека от оптимальной. Выявлено парадоксальное сочетание недостаточного применения ЛС, улучшающих течение и прогноз данного заболевания, и широкое применение ЛС без доказанной эффективности. Саратовская область не одинока в сложившейся ситуации, подобная проблема существует как на территории различных областей России, так и большинстве зарубежных стран. В связи с этим фармакоэпидемиологические исследования играют одну из основных ролей в оптимизации фармакотерапии и повышении качества оказания медицинской помощи больным.

Без сомнения, проведенное исследование не раскрывает всю полноту существующих недостатков в организации и оказании медицинской помощи пациентам со столь серьезной патологией, однако, как представляется, обнаруживает наиболее яркие на сегодняшний день пробелы в этом вопросе.

Явно прослеживается зависимость качества оказываемой помощи от величины населенного пункта: наибольшее соответствие назначений клиническим рекомендациям наблюдается в Саратове, острее ситуация обстоит в городах Саратовской области с численностью населения менее 100 тыс. человек.

Для улучшения качества оказания помощи пациентам с ОИМпST необходимо как минимум внедрение образовательных программ, а так же разработка и внедрение системы контроля качества медицинской помощи, в том числе и на основании результатов фармакоэпидемиологических исследований.

Выводы:

1. Среди больных ОИМпST во всех исследованных городах преобладали мужчины ($p<0,05$), в СГ/МГ пациенты обоих полов были моложе ($p<0,05$), чем в Саратове и БГ. На момент обращения за медицинской помощью острая сердечная недостаточность III – IV класса по T. Killip чаще ($p<0,05$) встречалась в городах с меньшей численностью населения (13,4% в областном центре против 74,2% в БГ и 53,9% в СГ/МГ). В анамнезе больных ОИМпST во всех группах наиболее часто встречались АГ, различные формы ИБС. Из факторов риска ожирение чаще отмечалось в Саратове и БГ ($p<0,05$ при сравнении с СГ/МГ), курение в СГ/МГ и Саратове ($p<0,05$ при сравнении с БГ).
2. ЭКГ обследование на догоспитальном этапе в БГ (56,6%) и СГ/МГ (35,1%) проводилось реже ($p<0,05$), чем в областном центре (79,4%). ЛС с доказанной эффективностью (антиагреганты, антикоагулянты, тромболитики, β – адреноблокаторы) чаще ($p<0,05$) использовались в областном центре, чем в городах области. При сравнении БГ и СГ/МГ, данные ЛС более часто ($p<0,05$) применялись в БГ. Из ЛС, с доказанной эффективностью, в областном центре по сравнению с областными городами, в большем объеме потреблялись антиагреганты ($p<0,05$), тромболитики ($p<0,05$), антикоагулянты ($p<0,05$), β – адреноблокаторы ($p<0,05$) и иАПФ ($p<0,05$). При сравнении объемов потребления в областных городах, выявлено, что уровень потребления данных ЛС в БГ превышает таковой в СГ/МГ. В целом, во всех исследуемых группах уровень потребления ЛС с доказанной эффективностью был низким.
3. Из ИК диагностики во всех исследуемых группах «ЭКГ исследование» выполнялось 100% пациентов. Выполнение ИК «МВ КФК + тропонины» было недостаточным как в областном центре (23,5%) ($p<0,05$ при сравнении с городами области), так и в БГ (12,3%) и СГ/МГ (3,4%). ИК «Допплер – ЭхоКГ» выполнялся менее 40% больных БГ и менее 20% СГ/МГ.

«Определение уровня креатинина крови» выполнялся у половины больных городов области. «Определение уровня глюкозы крови», также выполнялся достоверно чаще ($p<0{,}05$) в областном центре, чем в городах области.

4. Из ИК фармакотерапии при поступлении в городах области недостаточно выполнялись тромболитическая терапия (БГ 21,6%; СГ/МГ 5,4%), назначение двойной антитромбоцитарной терапии (БГ 30,1%; СГ/МГ 5,5%), β – адреноблокаторов (БГ 43,8%; СГ/МГ 45,9%), иАПФ (БГ 53,1%; СГ/МГ 28,8%) и статинов (СГ/МГ 22,2%). При терапии в стационаре в БГ из ИК недостаточно выполнялось назначение β – адреноблокаторов (74,6%), а в СГ/МГ иАПФ (67,8%) и статинов (46,4%). Таким образом, на тактику ведения пациентов с ОИМпST в значительной степени оказывает влияние величина населенного пункта. В БГ и СГ/МГ выявлены низкие объемы потребления ЛС с доказанной эффективностью: тромболитиков, β – адреноблокаторов и статинов ($p<0{,}05$ при сравнении с областным центром), при этом объемы потребления ЛС без доказанной эффективности были выше ($p<0{,}05$), чем в областном центре .

5. Женщины с ОИМпST достоверно старше мужчин ($p<0{,}05$). Клинический статус характеризуется большей тяжестью сердечно – сосудистой патологии: выше распространенность различных форм ИБС ($p<0{,}05$), АГ ($p<0{,}05$), сахарного диабета 2 типа ($p<0{,}05$). Временной промежуток «симптом – СМП» у женщин был длительнее ($p<0{,}05$). На догоспитальном этапе женщинам реже ($p<0{,}05$) проводилась реперфузионная (3,1%) и антиагрегантная (47,2%) терапия. На всем протяжении стационарного лечения женщинам реже предписывались антиагреганты ($p<0{,}05$) и достоверно чаще ($p<0{,}05$) назначались ЛС с недоказанной эффективностью.

6. Больные старше 60 лет достоверно чаще ($p<0{,}05$) страдали различными формами ИБС, АГ, хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Пациентам старше 60 лет на догоспитальном этапе чаще ($p<0{,}05$) предписывались ЛС без доказанной эффективности

(ненаркотические анальгетики и ЛС других фармакологических групп). На протяжении стационарного лечения пациентам моложе 60 лет реже ($p<0,05$) назначались двойная антитромбоцитарная терапия, иАПФ и статины.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать создание регионального регистра ОИМпST, с включением городов с различной численностью населения.
2. Рекомендовать проведение фармакоэпидемиологических исследований для выявления факторов, связанных с нерациональным применением ЛС с последующей их коррекцией.
3. Рекомендовать проведение проспективных и ретроспективных фармакоэпидемиологических исследований для внесения корректив в стратегию и тактику ведения пациентов с ОИМпST с целью повышения качества оказания медикаментозной помощи больным.
4. При разработке стандартов оказания медицинской помощи больным ОИМпST необходимо учитывать результаты фармакоэпидемиологических исследований.
5. Рекомендовать органам управления здравоохранения для оценки полноты и правильности оказания медицинской помощи больным ОИМпST применять ИК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оценка качества медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом / А.А. Старченко, Д.А. Зинланд, Е.Н. Третьякова и др. // Заместитель главного врача. – 2012. - №2 (69). - С. 38-51.

2. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике Российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацинский от имени участников регистров РЕКОРД // Кардиология. - 2012. - №10. – С. 9-16.

3. Эрлих, А.Д. Регистры острых коронарных синдромов - их виды, характеристики и место в клинической практике. / А.Д. Эрлих // Вестник РАМН. – 2012. - №4. – С. 31-39.

4. Методические подходы к формированию актуальных индикаторов качества медицинской помощи / А.С. Юрьев, М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, С.Н. Горбунов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. - № 8. - С. 9-15

5. Аляви, А.Л. Реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST. / А.Л. Аляви, Б.А. Аляви // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. - №3. – С. 46-50

6. Искендеров, Б.Г. Качество оказания экстренной медицинской помощи при остром коронарном синдроме в условиях сельской районной больницы / Б.Г. Искендеров, А.А. Минкин. // Материалы IX научно-практической конференции Пензенского института усовершенствования врачей «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» - Пенза. - 2002. - Т.1. С. 229-230.

7. Демеев, Б.Д. Основные методические подходы к оценке и управлению качеством медицинского обслуживания / Б.Д. Демеев // Актуальные вопросы формирования здорового образа жизни, профилактики заболеваний и укрепления здоровья.- 2012. - №4. - С. 47-52

8. Бертрам Г. Кацунг. Базисная и клиническая фармакология. / Бертрам Г. Кацунг. // Бином, Невский Диалект. - 1998. - Т1. 612с.- С. 224 – 229.

9. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включенных в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС. / С.А. Бойцов, О.В. Кривонос, Е.В. Ощепкова и др. // Менеджер Здравоохранения. – 2010. - №5. – С. 19–29.

10. Разрывы сердца при инфаркте миокарда: частота и предрасполагающие факторы (15-летнее наблюдение). / В.А. Шульман, С.Е. Головенкин, В.В. Радионов и др // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. - № 2. - С. 6-10.

11. Савельев, В.Н. Индикаторы качества оказания медицинской помощи / В.Н. Савельев, Т.В. Виноградова, С.М. Дунаев // Медицинский альманах. – 2011. - №1(14). –С. 11-14

12. Аляви, А.Л. Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно – функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме. / А.Л. Аляви, Р.А. Рахимова, Б.А. Аляви // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. - №5. – С. 46-52

13. Градостроительный кодекс Российской Федерации от 29.12.2004 №190-ФЗ // Собрание законодательства РФ. – 2005. - № 1 (часть 1). - ст. 16.

14. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. - №8 приложение.

15. Добровольский, А.В. Клопидогрел в лечении заболеваний сердечно–сосудистой системы / А.В. Добровольский // Русский медицинский журнал. - 2009. - Т.17. - №8 (347). - С. 558–569.

16. Первые результаты регистра острых коронарных синдромов в Краснодарском крае. / Е.Д. Космачева, О.А. Позднякова, Л.К. Круберг и др. // Атеротромбоз. – 2010. - №1(4). С. 109-112.

17. Жиров, И.В. Длительная терапия ацетилсалициловой кислотой. Как избежать возможных осложнений? / И.В. Жиров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2010. - № 6(5). - С. 703–707.

18. Заболеваемость населения России в 2010 году. / Е.П. Какорина, Л.А. Михайлова, Е.В. Огрызко, А.Н. Кантеева, Н.А. Кадулина // Статистические материалы. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Часть 3. – 152с. http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html по состоянию на 16 июля 2011.

19. Карпов, Ю.А. Чрескожные коронарные вмешательства: особенности антиагрегантной терапии. / Ю.А. Карпов, В.В. Буза // Атмосфера. – 2009. - №2. С. 27—32.

20. Каширин, А.К. Управление качеством медицинской помощи: современные подходы. / А.К. Каширин // Бюллетень ННИИ общественного здоровья РАМН. - 2006. - № 3. - С. 65-67.

21. Клинические результаты тромболитической терапии альтеплазой и тенектеплазой у больных инфарктом миокарда / Л.А. Бондаренко, Л.Е. Рудакова, Ф.К. Рахматулов и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. - 8(5). – С. 685-690.

22. Кремнева, Л.В. Острый коронарный синдром у больных с нарушениями углеводного обмена (обзор). / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Терапевтический архив. – 2009. - №10. – С. 27-34

23. Лазебник, Л.Б. Лечение острого инфаркта миокарда различными лекарственными формами нитратов. / Л.Б. Лазебник, С.Н. Терещенко // М. Медицина. - 1994. - №3. – С. 11-15.

24. Лупанов, В.П. Клопидогрел в профилактике тромботических осложнений у больных с коронарным атеросклерозом после чрескожных

коронарных вмешательств (обзор) / В.П. Лупанов, А.Н. Самко // Consilium medicum [Кардиология]. - 2011. - Т 13. - № 5. - С. 102–109.

25. Фармакоэпидемиологические исследования как способ анализа и оптимизации лекарственного обеспечения лечебно - профилактических учреждений. / М.А. Пегова, М.А. Мищенко, И.В. Гаммель, С.В. Кононова // Биомедицина. - 2010. - №4. - С.107-109

26. Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика. / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, А.М. Малышева и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. - 7(3). - С. 319–322.

27. Метелица, В.И. Препараты нитратов в кардиологии. / В.И. Метелица, А.Б. Давыдов // М. Медицина. - 1989. - 252с.

28. Зыкова, Н.В. Малые города в системе социально - экономического развития региона: современные тенденции и проблемы. / Н.В. Зыкова, С.В. Хозяинова // Проблемы современной экономики. – 2011. - №4(40). – С. 259 - 261.

29. Решетько, О.В. Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе лечения. / О.В. Решетько, Р.М. Магдеев, Н.В. Фурман // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. - №5. – С. 4-8.

30. Активность процессов свободно - радикального окисления у больных с инфарктом миокарда без зубца Q при применении эпросартана и эналаприла в составе комплексной терапии. / О.Г. Зайлобидинов, Ю.Н. Зияев, Н.К. Камилова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. - №3. – С. 42-45.

31. Методические проблемы анализа стоимости болезни. / В.В. Омельяновский, М.В. Авксентьева, Е.В. Деркач, Н.Д. Свешникова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. - № 1(3). – С. 42-50.

32. Особенности лечения и исходы у больных с острым коронарным синдромом и анемией. Результаты регистра РЕКОРД. / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский от имени участников регистра РЕКОРД. // Российский кардиологический журнал. – 2012. - №5(97). - С.12-16.
33. Остроумова, Л.А. Пути повышения доступности и эффективности догоспитального тромболизиса в реальной клинической практике. / Л.А. Остроумова, С.В. Шалаев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. - №8(4). – С. 521-525.
34. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: возможности госпитального регистра / Д. В. Дупляков, С. М. Хохлунов, А. А. Тухбатова и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. - №4. – С. 27-31
35. Вялкина, Ю.А. Почечная дисфункция в прогнозировании риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда у больных с острым коронарным синдромом без подъемов сегмента ST (по результатам годового наблюдения) / Ю.А.Вялкина, С.В.Шалаев // Кардиосоматика. – 2011. - №2. – С. 12-15.
36. Безопасность и эффективность использования ингибиторов IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов при инвазивном лечении больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Т.А. Батыралиев, Д.В. Фетцер, А. Вурал и др. // Кардиология. – 2009. - №6. – С. 4 – 9.
37. Пчелинцев, М.В. Фармакоэпидемиология острого коронарного синдрома. Отечественный анализ реальной практики назначений. / М.В. Пчелинцев, Д.Ю. Белоусов // Качественная клиническая практика. – 2012. - №2. - С. 33-44.
38. Индикаторы качества оказания медицинской помощи (региональный уровень). / Р.У. Хабриев, П.А. Воробьев, А.С. Юрьев и др. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2005. – № 10. – С. 54–63
39. Рекомендации ВНОК Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. /Р.Г. Оганов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - №6(8).

40. Рыжова, Т.А. Факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин пожилого и старческого возраста / Т.А. Рыжова, Н.А. Бичан / Кардиология. – 2012. - №12(52). - С. 24 - 27

41. Предикторы ближайших и отдаленных неблагоприятных исходов острого коронарного синдрома по результатам ретроспективного исследования. / О.Н. Курочкина, А.Л. Хохлов, А.А. Спасский, А.Н. Богомолов // Сердце. – 2013. – Т.12. - № 1 (69). – С. 28-32.

42. Шальнова, С.А. Наблюдательные исследования в липидологии. / С.А. Шальнова. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - №2. – С. 75-78.

43. Терещенко, С.Н. Лечение острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2010 №6(3). – С. 363–9.

44. Сапожникова, И.Е. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике. / И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, Е.Н. Ануфриева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - №3. - С.8-13.

45. Терещенко, С.Н. Нитраты в лечении ИБС: вчера и сегодня / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, Е.В. Ильина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – С.19-23.

46. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний и их лечения у женщин. / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, И.В. Косицына, Н.А. Джаиани // Кардиология. – 2005. - №1. - С. 98-102.

47. Верткин, А.Л. Типичные ошибки при оказании неотложной помощи на догоспитальном этапе. / А.Л. Верткин, В.В. Городецкий, М.И. Лукашов // Справочник поликлинического врача. – 2007. - №10. – С. 4-9.

48. Константинова, Е.В. Тромболитическая терапия у больных острым инфарктом миокарда. / Е.В. Константинова, А.В. Магнитский, Н.А. Шостак // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2006. - №4. - С.58-62

49. Догоспитальная тромболитическая терапия тенектеплазой у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. / Е.Г. Фокина, В.Г. Грачев, А.А. Липченко и др. // Кардиология. – 2008. - №48(4). – С. 14–17.

50. Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности изосорбид – 5 – мононитрата у больных резистентных к терапии изосорбид динитратом. / Е.В. Чернова, Н.Г. Кучинская и др. // Россиский кардиологический журнал. - 2000. - №5. – С. 39 – 42.

51. Чучалин, А.Г. Отек легких: лечебные программы (часть III). / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. – 2006. - №7. - С.505-513.

52. Шалаев, С.В. Стратегии восстановления проходимости окклюзированной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. / С.В. Шалаев, И.А. Урванцева, С.А. Акинина // Уральский Медицинский Журнал. – 2006. - №7. – С. 2–4.

53. Шальнова, С.А. Уроки исследования ОСКАР – ЭпидемиОлогия и оСобенности терапии пациентов высоКого риска в реАльной клинической пРактике. 2005-2006гг. / С.А. Шальнова, А.Д. Деев. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. - №6(1). – С. 47-53.

54. Шилов, А.М. Нитраты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Шилов // Кардиология. – 2006. - №10. - С. 93-100.

55. Кулешова, Э.В. Что обеспечивает клиническую эффективность метопролола / Э.В. Кулешова. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. -№6(3). – С.370-375.

56. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский и участники регистра РЕКОРД. // Кардиология. – 2010. - №7. – С. 8-14.

57. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. / А.Д. Эрлих, Н.А.

Грацианский от имени участников регистра РЕКОРД. // Кардиология. 2009. - №7(8). – С.4-12.
58. “Stent 4 Life” targeting PCI at all who will benefit the most. A joint project between EAPCI, Euro-PCR, EUCOMED and the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. / P. Widimsky, J. Fajadet, N. Danchin, W. Wijns. // Euro Intervention. – 2009. - Vol. 4. – P. 555, 557.
59. A prospective survey of the characteristics, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin.
The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) / D. Hasdai, S. Behar, L. Wallentin et al. // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 1190 — 1201.
60. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine.
61. Adherence to Evidence-Based Therapies After Acute Coronary Syndrome: A Retrospective Population-Based Cohort Study Linking Hospital, Outpatient, and Pharmacy Health Information Systems in Valencia, Spain Gabriel / G. Sanfélix-Gimeno, S. Peiró, I. Ferreros, R. Pérez-Vicente et al. // J Manag Care Pharm. – 2013. – Vol. - 19(3). – P. 247-257.
62. Geographic variability in outcomes within an international trial of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes. Results from PURSUIT. / K.M. Akkerhuis, J.W. Deckers, E. Boersma et al. // Eur. Heart. J. - 2000. - Vol. 21. – P. 371–81.

63. Clinical trial (GUSTO-1 and INJECT) evidence of earlier death for men than women after acute myocardial infarction. / D. Rieves, G. Wright, G. Gupta, E. Shacter // Am. J. Cardiol. – 2000. –Vol. – 15. - 85(2). – P. 147-153.
64. Ambrosioni, E. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. / E. Ambrosioni, C. Borghi, B. Magnani. // N. Engl. J. Med. - 1995. – Vol. 332(2). - P. 80-85.
65. American Heart Association. Tracking women’s awareness of heart disease: an American Heart Association national study. / L. Mosca, A. Ferris, R. Fabunmi et al. // Circulation. – 2004 - №109 – P. 573—579.
66. Analysis of Sex Differences in Preadmission Management of ST-Segment Elevation (STEMI) Myocardial Infarction / M.R. Greenberg, A.C. Miller, R.S. Mac Kenzie et al. // Gender Medicine.
67. Andersohn, F. Use of First- and Second-Generation Cyclooxygenase-2–Selective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Risk of Acute Myocardial Infarction. / F. Andersohn, S. Suissa, E. Garbe // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1950-1957.
68. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society, endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee. / E.M. Antman, M. Hand, P.W. Armstrong et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 210–47.
69. For the ExTRACT–TIMI 25 Investigators Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST–elevation myocardial infarction: Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis

Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment–Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT–TIMI 25). / E.M. Antman, D.A. Morrow, C.H. McCabe et al. // Am. Heart. J. – 2005. – Vol.149. – P. 217–226.

70. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network The BLITZ Study. / Antonio Di Chiara, Francesco Chiarellab, Stefano Savonittoc, et al. on behalf of the BLITZ Investigators // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24. P 1616–1629.

71. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. / Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Dörig S, Sterne JA, Pewsner D, Egger M. // Lancet. 2005 Aug 27-Sep 2;366(9487):726-32.

72. Aspirin desensitization in patients undergoing percutaneous coronary interventions with stent implantation. / Rossini R, Angiolillo DJ, Musumeci G, Scuri P, Invernizzi P, Bass TA, Mihalcsik L, Gavazzi A. // Am J Cardiol 2008;101:786–789.

73. Bakhai A., Ferrieres J., Iniguez A. et al. International data on supportive therapies at 1 year in acute coronary syndrome patients undergoing PCI: results from the APTOR study. Eur. J. Cardiovascul. Prev. Rehabilit ., 2011

74. Baldwin LM, Chan L, Andrilla CH, Huff ED, Hart LG. Quality of care for myocardial infarction in rural and urban hospitals. J Rural Health 2010 Winter; 26(1):51-7;

75. Baldwin LM, Chan L, Andrilla CH, Huff ED, Hart LG. Quality of care for myocardial infarction in rural and urban hospitals. J Rural Health 2010 Winter; 26(1):51-7;

76. Bangalore S., Steg PhG., Deedwania P. et al. Beta-blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. JAMA 2012;308:1340—1349.

77. Barakat K., et al. Acute myocardial infarction in women: contribution of treatment variables to adverse outcome. American Heart Journal. 2000;140:740-746.

78. Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A., Tenerz A., Ohrvik J., Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur Heart J 2004; 25:1990 – 1997

79. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / P.G. Steg, R.J. Goldberg, J.M. Gore et al. // Am. J. Cardiol. – 2002. - Vol. 90. – P. 358–363.

80. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A,Fernańdez-Avileś F, et al. Guıá de Prać tica Clıńica para el diagnośtico y tratamiento del sıńdrome coronario agudo sin elevacioń del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2007;60:1070.e1–1070.e80.

81. Bavry A.A., Mood G.R., Kumbhani D.J. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials // Am J Cardiovasc Drugs. – 2007

82. Berger P.B. Optimal Duration of Clopidogrel Use after Implantation of Drug-Eluting Stents - Still in Doubt, 2010

83. Bhatt D.L., Roe M.T., Peterson E.D. et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. JAMA 2004; 292: 2096—104.

84. Bhatt D.L., Topol E. Percutaneous coronary intervention for patients with bypass surgery: Therapy in Evolution. Am J Med.2000; 108-176

85. Birkhead J.S., Walker L., Pearson M. et al. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). Heart 2004;90:1004—1009

86. Birkhead J.S., Walker L., Pearson M. et al. on behalf of the MINAP Steering Group Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). Heart 2004; 90: 1004—1009

87. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W. et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996;348:771-5.
88. Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraiisal of the golden hour. Lancet 1996; 348: 771-775.
89. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S. et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance. A multicenter randomized prospective study. J Am Coll Cardiol 2008;51:1404—1411.
90. Bramlage P., Messer C., Bitterlich N., Pohlmann C., Cuneo A., Stammwitz E., Tebbenjohanns J., Gohlke H., Senges J., Tebbe U. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction Heart 2010; 96:604 – 609
91. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA 2010;303:754—762.
92. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes // N Engl J Med. – 2004
93. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 283–293.
94. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimbe/simvastatin versus simvastatin
95. Cannon CP, Harrington RA, James S, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary

syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet. Jan 23 2010;375(9711):283-293.
96. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. / M. Stramba-Badiale, K.M. Fox, S.G. Priori et al. // Eur Heart J – 2006 - №27 – p. 994—1005.
97. Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial. Am Heart J 2008. 155(2) : 388 – 394
98. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005;366 (9497): 1607–1621.
99. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. Nov 5 2005;366(9497):1622-1632.
100. Chew D. P., Anderson F. A., ´ Avezum A., Eagle K. A., FitzGerald G., Gore J. M.,Dedrick R., Brieger D., for the GRACE Investigators Six - month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes Heart 2010;96:1201 - 1206. Circulation. 2007 Aug 14;116(7):e148-304.
101. Cohen M., Boiangiu C., Abidi M. Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Who present Late or Are Ineligible for Reperfusion Therapy J Am Coll Cardiol 2010; 55:1895-906.
102. Cohen M., Gensini G.F., Maritz F. et al. The role of gender and other factors as predictors of not receiving reperfusion therapy and of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. J Thromb Thrombolysis 2005;19:155– 61.
103. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. Jan 12 2002;324(7329):71-86.

104. Collen D., Stassen J.M.,Yasuda T., et al. Comparative Thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. Thromb Hemost 1994,72,98-104.
105. Collet J.P., Montalescot G. et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. Circulation 2004;110:2361—2367.
106. Collins R, MacMahon S .Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity. I. Clinical trials.Lancet2001;357: 373–380
107. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. / Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. // Eur Heart J 2005;26:667–674.
108. D P Chew, F A Anderson, A Avezum, K A Eagle, G FitzGerald, J M Gore, R Dedrick, D Brieger, for the GRACE Investigators, Heart 2010 96: 1201-1206
109. D’Agostino RB Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117:743–53.
110. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. Dec 18 2002;40(12):2125-2134.
111. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. Arch Intern Med. 1982;142:1806–9.
112. Dunn S.P., Macaulay T.E., Brennan D.M. et al. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO trial. Circulation 2008;118:815A. (abstr).
113. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. / Park SJ, Park DW, Kim YH, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Han KH, Park

SW, Yun SC, Lee SG, Rha SW, Seong IW, Jeong MH, Hur SH, Lee NH, Yoon J, Yang JY, Lee BK, Choi YJ, Chung WS, Lim DS, Cheong SS, Kim KS, Chae JK, Nah DY, Jeon DS, Seung KB, Jang JS, Park HS, Lee K. // N Engl J Med 2010;362:1374–1382.

114. E.D. Peterson, E.M. Ohman, R. G. Brindis et all., Development of Systems of Care for ST-Elevation Myocardial Infarction Patients Circulation, 2007; 116: c.64-67.

115. Eagle K.A., Goodman S.G., Avezum A., Budaj A., Sullivan C.M., Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Lancet 2002;359:373–7.

116. Eagle K.A., Nallamothu B.K., Mehta R.H. et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long wayto go. Eur Heart J 2008;29:609 –17.

117. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet. Oct 2 1993;342(8875):821-828.

118. Elbarouni B., Goodman S.G., Yan R.T. et al. on behalf of the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/ GRACE2) Investigators. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. Am Heart J 2009; 158: 392—399.

119. Elbarouni B., Goodman S.G., Yan R.T. et al. on behalf of the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) Investigators. Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. Am Heart J 2009; 158: 392—399

120. Elbarouni B., Goodman S.G., Yan R.T. et al. on behalf of the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE/GRACE2) Investigators.

Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada. Am Heart J 2009; 158: 392-399

121. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial / J.J. Ferguson, R.M. Califf, E.M. Antman et al. // J. Am. Med. Assoc. – 2004. - Vol. 292. – P. 45-54.

122. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / Ph. Gabriel Steg, Stefan K. James, Dan Atar, Luigi P. Badano, et al. // European Heart Journal 2012. 33, 2569–2619

123. Etemad L.R., McCollam P.L. Total first-year costs of acute coronary syndrome in a managed care setting. J Manag Care Pharm 2005;11(4):355-7.

124. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. / M. Holmberg, S. Holmberg, J. Herlitz for the Swedish Cardiac Arrest

125. Farmer JA. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (the SEAS trial). Curr Atheroscler Rep. Mar 2009;11(2):82-83.

126. Ferrieres J., Bakhai A., Iniguez A. et al. Treatment patterns in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Curr. Med. Res. Opin .2010; 26 (9): 2193–2202.

127. Fesmire F.M., Brady W.J., Hahn S. et al. Clinical policy: indications for reperfusion therapy in emergency department patients with suspected acute myocardial infarction. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Reperfusion Therapy in Emergency Department Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction. Ann Emerg Med 2006;48:358–83.

128. Fonarow G.C., Wright R.S., Spencer F.A. et al. National Registry of myocardial infarction 4 investigators. Effect of statin within the furst 24 hours of

admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality // Am J Cardiol. – 2005;

129. For the CRUSADE Investigators. Care of non-ST-segment elevation patients: Insights from the CRUSADE national quality improvement initiative / E.M. Ohman, M.T. Roe, S.C. Smith et al. // Am. Heart. J. – 2004. – Vol. 148. – P. S34–S39.

130. Fox KA, Anderson FA Jr., Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart 2007; 93:177–182.

131. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta-blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318(7200):1730-7.

132. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N,Engl, J.,Med, 1992; 326: 242-50, 310-8.

133. Gaglia M.A. Jr., Torguson R., Hanna N. et al. Relation of proton pump inhibitor use after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents to outcomes. Am J Cardiol 2010;105:833—838.

134. Geographic variation in Medicare drug spending. / Zhang Y, Baicker K, Newhouse JP. // N Engl J Med 2010;363:405-9.

135. Giugliano R. P., Llevadot J., Wilcox R. G., et al., for the InTIME (Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early) II Investigators Geographic variation in patient and hospital characteristics, management, and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolysis Results from InTIME-II // European Heart Journal (2001) 22, 1702–171.

136. Gottwik M., Zahn R., Schiele R., et al., for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA 1+2) and the Myocardial Infarction Registry (MIR)-Study Groups Differences in treatment and outcome of patients

with acute myocardial infarction admitted to hospitals with compared to without departments of cardiology Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA 1+2) Registries and the Myocardial Infarction Registry (MIR) // European Heart Journal (2001) 22, 1794–1801

137. Group Implementation of Guidelines Improves the Standard of Care The Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry) Circulation 2006; 113: 2398—2405

138. Guidelines for ATC classification and DDD assignment // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.- 6th ed. - Oslo. - 2003.

139. Guidelines for ATC classification and DDD assignment // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.- 6th ed.- Oslo.- 2003.

140. A guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction — executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 2007; 50: 652—726.

141. Gustafsson I. Torp-Pedersen C., Kober L. et al. Effect of the angiotensin -converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trane Study Group. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 34: 83-89;

142. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. N Engl J Med 1987;317:1055–1059.

143. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) Eur Heart J 2002; 23: 1190—1201

144. Hasdai D., Behar S., Wallentin L., Danchin N., Gitt A.K., Boersma E., Fioretti P.M., Simoons ML., Battler A., European Heart J. 2002 Aug.23(15)
145. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. et al. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). Circulation 2001;103:1721-
146. Heeg B, Damen J, Van Hout B. Oral antiplatelet therapy in secondary prevention of cardiovascular events: an assessment from the payer, s perspective. Pharmacoeconomics. 2007
147. Held P., Olsson G. The rationale for nitrates in angina pectoris // Can J Cardiology 1995; 4:11 - 13.
148. Held P., Olsson G. The rationale for nitrates in angina pectoris // Can. J. Cardiology 1995; 4: 11-13.
149. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. Heart 2008; 94:34 –9.
150. Hirsh J., O'Donnel M., Eikelboom J.W. Bey ond unfractionated heparin and warfarin. Current and future advances Circulation. 2007; 116:552-560
151. Holmes DR, Jr., Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2010;56 (4): 321–341.
152. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. Circ J 2010;74(3):503–

153. Huber K, de Caterina R, Kristensen SD et al. Prehospital reperfusion therapy: a strategy to improve therapeutic outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2005
154. Investigators. STEMI and NSTEMI: Are They So Different? 1 Year Outcomes in Acute Myocardial Infarction as Defined by the ESC/ACC Definition (the OPERA Registry) Eur Heart J 2007; 28: 12: 1409—1417.
155. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.\\ Tognoni G, Franzosi M, Latini R, Maggioni AP, Zuanetti G. Lancet. 1995 Mar 18;345(8951):669-85.
156. J. Mainz Defining and classifying clinical indicators for quality improvement 2003;15(6): 523-530 JAMA 2005;293:427–35.
157. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. at al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO)trial // BMJ. 2011. Vol. 342. P. 3527.
158. Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. for the Vienna STEMI Registry
159. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. Am J Cardiol.1983;51:694–8.
160. Kauf T.L., Velazquez E.J., Crosslin D.R. et al. The cost of acute myocardial infarction in the new millennium: evidence from a multinational registry. Am Heart J 2006;151:206-212.
161. Keith A. A. Foxa, Shaun G. Goodman, Frederick A. Anderson Jr., Christopher B. Granger, Mauro Moscucci, Marcus D. Flather, Frederick Spencer, Andrzej Budaj , Omar H. Dabbous, Joel M. Gore, on behalf of the GRACE Investigators. European Heart Journal (2003) 24, 1414–142
162. Keith A. A. Foxa, Shaun G. Goodmanb, Frederick A. Anderson Jr.c, et al. on behalf of the GRACE Investigators. / From guidelines to clinical practice: the

impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // European Heart Journal (2003) 24, 1414–1424

163. Keltai M., Preventive therapy with ACE inhibitors for coronary patients, Orv Hetil. 2004

164. Kiraly C, Kiss A, Timar S, Kristof E, Hegedus I, Edes I., Effect of long-term transdermal nitrate treatment on left ventricular function in patient following myocardial infarction, Clin Cardiol. 2003

165. Kotowycz MA, Cosman TL, Tartaglia C, Afzal R, Syal RP, Natarajan MK. Safety and feasibility of early hospital discharge in ST-segment elevation myocardial infarction – a prospective and randomized trial in low-risk primary percutaneouscoronary intervention patients (the Safe-Depart Trial). Am Heart J 2010;159:117. 111–116.

166. Kotowycz MA, Cosman TL, Tartaglia C, Afzal R, Syal RP, Natarajan MK. Safety and feasibility of early hospital discharge in ST-segment elevation myocardial infarction–a prospective and randomized trial in low-risk primary percutaneous coronary intervention patients (the Safe-Depart Trial). Am Heart J 2010;159:117. e111–e116.

167. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European

168. Krasopoulos G Jr., Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expertconsensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and interventions and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 2010; 56 (4): 321–341

169. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. BMJ 2008; 336 (7637); 195–198.

170. Lip GY. Anticoagulation therapy and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation at ’moderate risk’ [CHADS2 scorej1]: simplifying stroke risk assessment and thromboprophylaxis in real-life clinical practice. Thromb Haemost 2010;103:683–685.
171. Lorenz H., Junger C., Seidl K. et al. // Do statins influence the prognostic impact of non-sustained ventricular tachycardia after ST-elevation myocardial infarction? // Eur Heart J. – 2005
172. Maas, A.H.E.M. Red alert for women’s heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. / A.H.E.M. Maas, Y.T. van der Schouw, V. Regitz-Zagrosek // Eur Heart J – 2011 - №32 – p. 1362—1368.
173. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Waldenstrom for the DIGAMI 2 Investigator Intence metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects jn and morbidity. Eur. Heart J. 2005; 26: 650-651
174. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al.on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The econd Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and out-come of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Ba-sin in 2004. Eur Heart J 2006; 27: 2285—2293
175. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H., et all., European Heart J. 2006 Aug.14
176. Mattke S. Monitoring and improving the technical quality of medical care: a new challenge for policymakers in OECD countries. In Towards High Performing Health Systems. Paris: Policy Studies, OECD, 2004
177. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. / Schomig A., Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D. // JAMA 2009;301:487–488.
178. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial.

/ Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A. // JAMA 2005;293: 2865–2872.

179. Medication Errors in Acute Cardiovascular and Stroke Patients. A Scientific Statement From the American Heart Association. / Andrew D. Michaels, Sarah A. Spinler, Barbara Leeper, et al. // Circulation. – 2010. - №121. – P. 584 – 603.

180. Milicić D., ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in acute coronary syndrome.Acta Med Croatica. 2004

181. Montalescot G, Brieger D., Eagle K. et al. Unprotected left main revascularization in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J 2009;30:2308—2317

182. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoingpercutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. Feb 28 2009;373(9665):723-731.

183. Montalescot G., Dallongeville J., Van Belle E. et al. for the OPERA

184. Montalescot G., Dalongeville J., Van Belle E. et al. STEMI and NSTEMI: Are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA Registry) // Eur Heart J. – 2007

185. Morrow D.A., Scirica B.M., Fox K.A. et al.; TRA 2(o)P-TIMI 50 Investigators. Evaluation of a novel antiplatelet agent for secondary prevention in patients with a history of atherosclerotic disease: design and rationale for the Thrombin-Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events (TRA 2 degrees P)-TIMI 50 trial. Am Heart J 2009;158:335—341.

186. Moye L.A., Pfeffer M.A., Wun C. C. et al. Uniformitig of captopril benefit in the SAVE Studi: subgroup analysis. Survival and Ventricular Enalargement Study. Eur. Heart J. 1994; 15: 2-8;

187. Nallamothu B.K, Bates E.R., Herrin J. et al., for the NRMI Inves-tigators Times to Treatment in Transfer Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention in the United States National Registry of Myocardial Infarction (NRMI)-3/4 Analysis. Circulation 2005; 111: 761—767.

188. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. One-year clinical outcomes with abciximab vs. placebo in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel: results of the ISAR-REACT 2 randomized trial. Eur Heart J. 2008;29(4):455–61

189. Oldgren J., Wallentin L., Afzal R. et al. Effects of fondaparinux in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction not receiving reperfusion treatment. Eur Heart J 2008;29:315–23.

190. Olsson G. Thromboatherosclerotic complications in hypertensives: Results of the Stockholm Metoprolol (secondary prevention) Trial. Am Heart J 1988;116(1 Pt 2):334-8.

191. Optimisation of therapeutic strategies for ST-segment elevation acute myocardial infarction: the impact of a territorial network on reperfusion therapy and mortality. / F Saia, C Marrozzini, P Ortolani, T Palmerini, P Guastaroba, P Cortesi, P Pavesi, G Gordini, L G Pancaldi, N Taglieri, G di Pasquale, A Branzi, A Marzocchi // Heart 2009 95: 370-376

192. Oral captopril versus placebo among 13,634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). Lancet. Mar 18 1995;345(8951):686-687.

193. P Bramlage, C Messer, N Bitterlich, et al Heart 2010 96: 604-609

194. Paul A. Jaems, Pengxiang Li, Marcia M. Ward. Myocardial Infarction Mortality in Rural and Urban Hospitals: Rethinking Measures of Quality of Care J Ann Fam Med. 2007 March; 5(2):105-111.

195. Paul A. Jaems, Pengxiang Li, Marcia M. Ward. Myocardial Infarction Mortality in Rural and Urban Hospitals: Rethinking Measures of Quality of Care J Ann Fam Med. 2007 March; 5(2):105-111.

196. Pedrazzini G, Santoro E, Latini R, Fromm L, Franzosi MG, Mocetti T, Staszewsky L, Barlera S, Tognoni G, Maggioni AP, GISSI-3 InvestigatorsCauses of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial.
Am Heart J 2008. 155(2) : 388 - 394
197. Pedrazzini G, Santoro E, Latini R, Fromm L, Franzosi MG, Mocetti T, Staszewsky L, Barlera S, Tognoni G, Maggioni AP, GISSI-3 Investigators
198. Petronio A.S., Musumeci G., Limbruno U. et al. Abciximab improves 6-month clinical outcome after rescue coronary angioplasty. Am Heart J 2002
199. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. Sep 3 1992; 327 (10):669-677.
200. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. Lancet. Jul 5 2003;362(9377):7-13.
201. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Improvement of exercise capacity and left ventricular diastolic function with metoprolol XL after acute myocardial infarction. Am Heart J. 2000;140(1): P. 6-11.
202. Preiss D., Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, Welsh P., Murphy S.A., Ho J.E., Waters D.D., DeMicco D.A., Barter Ph., Cannon C.P., Sabatine M.S., Braunwald E., Kastelein J.J. P., de Lemos J.A., Blazing M.A., Pedersen T.R., Tikkanen M.J., Sattar N., Ray K.K. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy A Meta-analysis. JAMA 2011; 305(24): 2556-2564.
203. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular

Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. / Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr., Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. // Circulation 2007;115:813–818.

204. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Lancet 2006; 367:569–578.

205. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4PCI): randomised trial. // Lancet 2006;367:569–578.

206. Quality Improvement in Coronary Care: Analysis of Sustainability and Impact on Adjacent Clinical Measures After a Swedish Controlled, Multicenter Quality Improvement Collaborative. / Rickard Carlhed; Christina Bellman; Mats Bojestig; Leif Bojö; Anette Peterson; Bertil Lindahl; for the Quality Improvement in Coronary Care (QUICC) Study Group. J Am Heart Assoc. 2012 p. 2-6 (DOI: 10.1161/JAHA.112.000737 Journal of the American Heart Association

207. Randomised, double-blind comparison of reteplase double-bolus administration with streptokinase in acute myocardial infarction (INJECT): trial to investigate, equivalence. International Joint Efficacy Comparison of Thrombolysis. Lancet 1995; 346: 8971:329—336

208. Randomized comparison of 6- versus 24-month clopidogrel therapy after balancing anti-intimal hyperplasia stent potency in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention Design and rationale for the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). / Valgimigli M, Campo G, Percoco G, Monti M, Ferrari F, Tumscitz C, Zuffi A, Colombo F, Kubbajeh M, Cavazza C, Cangiano E, Tebaldi M, Minarelli M, Arcozzi C, Scalone A, Frangione A, Borghesi M, Marchesini J, Parrinello G, Ferrari R. // Am Heart J 2010;160:804–811.

209. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. / Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. // Am J Cardiol 2005;95:509–510.

210. Rapid desensitization protocols for patients with cardiovascular disease and aspirin hypersensitivity in an era of dual antiplatelet therapy. / Page NA, Schroeder WS. Ann // Pharmacother 2007;41:61–67.

211. Raz I., Wilson P.W.F., Strojek K. et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: The HEART2D trial. Diabet. Care 2009; 32(3): 381-386

a. Registry. // European Heart Journal 2001. 22, 511–519.

212. Ridker P., Cannon C.P., Morrow D. et al., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-Reactive Protein Levels and Outcomes fter Statin Therapy. N Engl J Med 2005;352:20–28.

213. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial / F. Fernandez-Aviles, J.J. Alonso, A. Castro-Beiras et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 1045–1053.

214. Rubboli A, Halperin JL, Airaksinen KE, Buerke M, Eeckhout E, Freedman SB, Gershlick AH, Schlitt A, Tse HF, Verheugt FW, Lip GY. Antithrombotic therapy in patients treated with oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. An expert consensus document with focus on atrial fibrillation. Ann Med 2008;40:428–436

215. S. Mattke, A. M. Epstein, S. Leatherman,]. The OECD Health Care Quality Indicators Project: history and background 2006;18: c1-4

216. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson et al. Addition of clopidogrel

217. Sabatine M.S., McCabe C.H., Gibson C.M., Cannon C.P. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. Am Heart J 2005; 149: 2: 227—233.

218. Sabatine MS, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP. Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI) 28 trial. Am Heart J 2005;149:227-33.

219. Schiele F., Hochadel M., Tubaro M., Meneveau N., Wojakowski W., Gierlotka M., Polonski L., Bassand J.P., Fox K.A.A., Gitt A.K., European Heart J. 2010 Aug.31

220. Sikri N., Bardia A. A History of Streptokinase Use in Acute Myocardial Infarction // Tex Heart Inst J. – 2007. – Vol.34(3). – P.318-327.

221. Simes RJ, Topol, EJ, Holmes, DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial perfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators . Circulation 1995; 91:1905.

222. Sinnaeve P.R., Huang U., Bogaerts K. et al. Age, outcomes, and treatment effects of fibrinolytic and antithrombotic combinations: findings from Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (ASSENT)-3 and ASSENT-3 PLUS. Am Heart J 2006; 152: 4: 684: 1—9.

223. Six-Month versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy after Implantation of Drug-Eluting Stents: 'EXCELLENT' Randomized, Multicenter Study. / Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, Han KR, Choi JH, Choi SH, Kang HJ, Koo BK, Ahn T, Yoon JH, Jeong MH, Hong TJ, Chung WY, Choi YJ, Hur SH, Kwon HM, Jeon DW, Kim BO, Park SH, Lee NH, Jeon HK, Jang Y, Kim HS. // Circulation 2012;125:505–513.

224. Song Y, Skinner J, Bynum J, Sutherland J, Wennberg JE, Fisher ES. Regional variations in diagnostic practices. N Engl J Med 2010; 363:45-53. [Erratum, N Engl J Med 2010;363:198.

225. Sorajja P., Gersh B.J., Costantini C., McLaughlin M.G., Zimetbaum P., Cox D.A., Garcia E., Tcheng J.E., Mehran R., Lansky A.J., Kandzari D.E., Grines C.L., Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. Eur Heart J 2005;26:667–674.

226. Steg G., Goldberg R.J., Gore J.M. et al for the GRACE Investigators. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am. J. Cardiol. 2002; 90: 358–363
227. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. Eur Heart J 2012;33(22):2831-40.
228. Steg Ph.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012;33:2569—2619.
229. Steinhubl S.R., Bhatt D.L., Brennan D.M. et al. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding, 2009
230. Stern R, Arntz H.R. Prehospital thrombolysis in acutemyocardial infarction. Eur J Emerg Med. 1998; 5:471-479
231. Stone GW. Ticagrelor in ACS: redefining a new standard of care? Lancet. Jan 23 2010;375(9711):263-265.
232. Stramba-Badiale, M. Women and research on cardiovascular diseases in Europe: a report from the European Heart Health Strategy (EuroHeart) project. / M. Stramba-Badiale // Eur Heart J – 2010 - №31 –p. 1677—1685.
233. Taylor M.J., Scuffham P.A., McCollam P.L. et al. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. Current medical research and opinions 2007;23(3):495-503.
234. The effect of medication errors of pharmacists charting medication in an emergency department. / Vasileff HM, Whitten LE, Pink JA, Goldsworthy SJ, Angley MT. // Pharm World Sci. 2009;31:373–379.
235. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 337:16: 1118—1123.

236. The importance of in - hospital statin therapy for patients with acute coronary syndromes. / Paradiso-Hardy FL, Gordon WL, Jackevicius CA, Kertland HR, Pearson GJ, Pickering JL, Poirier L, Semchuk BM, Verret L. // Pharmacotherapy. 2003;23:506 –513

237. The maladies of affluence; Globalisation and health. (chronic illnesses in developing countries). The Economist; August 11, 2007.

238. The maladies of affluence; Globalisation and health. (chronic illnesses in developing countries). The Economist; August 11, 2007.

239. Thieman D.R., Coresh J., Shulman S. et al. Thrombolytic therapy does not benefit elderly myocardial infarction patients // Circulation. – 2000. – No.101. – P.2239-2246.

240. Thomas D., Giugliano R.P. Management of ST-segment elevation myocardial infarction: comparison of the updated guidelines from North America and Europe. Am Heart J 2009;158:695–705.

241. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, Bilo HJ, Zijlstra F, van ’t Hof AW. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Circulation 2011; 124:704 – 711.

242. to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation N Engl J Med 2005; 352:1179–1189

243. Topol E.J. Intensive Statin Therapy - A Sea Change in Cardiovascular Prevention. N Eng J Med 2004; 350.

244. Turpie A.G.G. Burden of Disease: Medical and Economic Impact of Acute Coronary Syndromes. Am J Manag Care 2006;12:S430-S434

245. Valgimigli M., Biondi-Zoccai G., Tebaldi M., van ’t Hof AW, Campo G., Hamm C., ten Berg J., Bolognese L., Saia F., Danzi G.B., Briguori C., Okmen E., King S.B., Moliterno D.J., Topol E.J. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronar intervention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2010;31:35–49.

246. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. Dec 2008;29(23):2909-2945.
247. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, 2008
248. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29(23):2909-45.
249. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent Stsegment elevation: the Task Force on the Management of STSegment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909–45.
250. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent *ST*-segment elevation: The Task Force on the management of *ST*-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.
251. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909-2945.
252. Van de Werf F., Jeroen B., Betriu A., Blomstrom-Lundqvist C., Crea F., Falk V., Filippatos G., Fox K., Huber K., Kastrati A., Rosengren A., Steg P.G., Tubaro M., Verheugt F., Weidinger F., Weis M. et al. Management of acute myocardial Infarction in patients presenting with persistent ST-segment elewation // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – № 23. – P. 2909-2945.
a. Vol. 9, № 5, October 2012, P. 329–334.

253. Welsh R.C., Armstrong P.W. Contemporary pharmacological reperfusion in ST elevation myocardial infarction. Curr Opin Cardiol 2012;27(4):340–6.
254. White C.M., Greene L. Summary of AHRQ's comparative effectiveness review of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers added to standard medical therapy for treating stable ischemic heart disease // J Manag Care Pharm. 2011;17(5 Suppl):S1-15. Reed S.D., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Geographic Variation in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) Trial. Am Heart J 2006;152(3):500-508;
255. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30countries. // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31 – P. 943-957.
256. Wiffen P, Gill M, Edwards J, Moore A. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. Bandolier Extra, 2002.
257. Wilcox R.G. Clinical trials in thrombolytic therapy: what do they tell us? INJECT 6-month outcomes data. Am J Cardiol 1996; 78:20—23
258. Wolff T., Miller T., Ko S. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S.Preventive Services Task Force, 2009
259. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). Heart 2007;93:172– 6.
260. Yuksel Y.C., Uzun V. Role of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker in acute coronary syndromes. Turk J Cardiol 2004
261. Yusuf S, Islam S, Chow CK, 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.

262. Yusuf S., Collins R., MacMahon S. et al. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Lancet 1988;1:1088-92

263. 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

264. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006; 295:1519 –30.

265. Yusuf S., Mehta S.R., Xie C. et al. Effects of reviparin, a low molecularweight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation.

266. Yuting Zhang, Ph.D., Katherine Baicker, Ph.D., and Joseph P. Newhouse, Ph.D. Geographic Variation in the Quality of Prescribing. N engl j med 363;21 nejm.org Nov. 18, 2010;

267. Zahn R., Schiele R., Schneider S. et al. Small differences in non-fatal in-hospital reinfarctions complicating acute myocardial infarc-tion as observed in current randomised controlled trials will not essentially influence long-term mortality. Results from the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction (MITRA) Registry. Z. Kardiol. 2003; 92 (10): 847–851.

268. Zeymer U., Gitt A.K., Junger C. et al. Acute Coronary Syndromes (ACOS) registry investigators. Effect of clopidogrel on 1-year mortality in hospital survivors of acute ST-segment elevation myocardial infarction