

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Ставропольский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

На правах рукописи

Терентьева Ирина Викторовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ
СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ:
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор

Е.В. Колодийчук

Волгоград – 2015

Оглавление

Оглавление.....	2
Перечень используемых сокращений.....	5
Введение.....	6
Глава 1. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН (обзор литературы).....	13
1.1. Половые особенности эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний.....	13
1.2. Анатомо-физиологические особенности строения сердечно-сосудистой системы у женщин.....	17
1.3. Клиническая картина ИБС у женщин.....	19
1.4. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у женщин.....	21
1.5. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика кардиотропных препаратов у пациентов с ИБС.....	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
Глава 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	44
3.1. Клиническая характеристика больных ИБС.....	44
3.1.1. Клиническая характеристика женщин с хронической ИБС.....	44
3.1.2. Клиническая характеристика мужчин, больных хронической ИБС.....	46
3.2. Оценка сложившейся практики применения лекарственных средств у больных ИБС (данные 2006-2007 гг.).....	47
3.2.1. Особенности использования лекарственных препаратов у пациентов с ИБС в амбулаторных условиях (данные 2006-2007 гг.).....	47
3.2.2. Особенности использования лекарственных средств у госпитализированных пациентов с ИБС (данные 2006-2007 гг.).....	49
3.2.3. Применение лекарственных препаратов в зависимости от длительности постменопаузального периода у женщин (данные 2006-2007	

гг.).....	50
3.2.4. Анализ применения лекарственных средств у пациентов с ИБС в отдельных кардиологических стационарах Ставропольского края (данные 2006-2007 гг.).....	52
3.3. Оценка сложившейся практики применения лекарственных средств у больных хронической ИБС (данные 2010-2012гг.).....	57
3.3.1. Особенности использования лекарственных средств у пациентов с ИБС в амбулаторных условиях (данные 2010-2012 гг.).....	57
3.3.2. Особенности использования лекарственных средств у госпитализированных пациентов с ИБС (данные 2010-2012 гг.).....	59
3.3.3. Применение лекарственных препаратов в зависимости от длительности постменопаузального периода у женщин (данные 2010-2012 гг.).....	61
3.3.4. Анализ применения лекарственных средств у пациентов с ИБС в кардиологических стационарах Ставропольского края (данные 2010-2012 гг.).....	62
3.4. Фармакоэпидемиология лекарственных препаратов пациентов с ИБС на стационарном этапе.....	68
3.4.1. Фармакоэпидемиология лекарственных средств у женщин с ИБС на стационарном этапе лечения.....	68
3.4.2. Фармакоэпидемиология лекарственных препаратов у мужчин с ИБС на стационарном этапе.....	81
3.5. DDD-анализ потребления препаратов у пациентов с хронической ИБС.....	96
3.6. ABC/VEN-анализы лекарственных препаратов, применявшихся для лечения стабильной стенокардии у пациентов с хронической ИБС (данные 2010-2012 гг.).....	99
3.6.1. ABC/VEN-анализы лекарственных препаратов, используемых для лечения хронической ИБС у женщин в РПМП.....	99

3.6.2. ABC- и VEN-анализы лекарственных препаратов, используемых для лечения ИБС у женщин в ППМП.....	101
3.6.3. ABC- и VEN-анализы лекарственных препаратов, используемых для лечения ИБС у мужчин.....	102
3.7. Особенности фармакотерапии мужчин и женщин с ИБС по результатам анкетирования врачей.....	104
Глава 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	109
Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	131
ВЫВОДЫ.....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	160

ПЕРЕЧЕНЬ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АГ	-артериальная гипертония
АКШ	-аортокоронарное шунтирование
АРА II	-антагонисты рецепторов ангиотензина II
ИБС	-ишемическая болезнь сердца
ИМ	-инфаркт миокарда
ИМТ	-индекс массы тела
ЛС	-лекарственные средства
МНН	-международное непатентованное наименование
МО	-медицинская организация
МС	-метаболический синдром
НПВС	-нестероидные противовоспалительные средства
ОКС	-острый коронарный синдром
ОНМК	-острое мозговое нарушение кровообращения
ППМП	-поздний постменопаузальный период
РААС	-ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РПМП	-ранний постменопаузальный период
СД	-сахарный диабет
СН	-сердечная недостаточность
ССЗ	-сердечно-сосудистые заболевания
ССС	-сердечно-сосудистая система
СтС	-стабильная стенокардия
ФР	-факторы риска
ХС ЛПВП	-холестерин липопротеидов высокой плотности
ЧСС	-частота сердечных сокращений
ЧТКА	-чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), по выводам многочисленных современных исследований, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности во всех экономически развитых странах. В последние десятилетия смертность от болезней системы кровообращения в России значительно превысила аналогичный показатель в экономически развитых странах, привела к сокращению продолжительности жизни населения и нанесла огромный социально-экономический ущерб обществу (Коганов Р.Г., 2012).

Неослабевающий интерес исследователей вызывают проблемы лечения сердечно-сосудистых заболеваний. При этом сегодня стало очевидно, что необходим дифференцированный подход к построению фармакотерапии. Обсуждаются перспективы развития персонализированной медицины (Кукес В.Г. и соавт., 2008). В последние годы ведутся активные исследования по изучению половых особенностей в действии лекарственных средств. В частности, обнаружено, что эффекты антигипертензивных и антиангинальных средств у мужчин и женщин могут различаться (Колодийчук Е.В. и соавт., 2002, Кобалава Ж.Б. и соавт., 2006). Естественно, что это должно определять и различия в потреблении лекарственных препаратов у представителей разного пола. Фармакоэпидемиологические исследования играют важную роль в понимании проблем, связанных с ведением больных ИБС (Петров В.И., 2008). Вместе с тем, практически отсутствуют фармакоэпидемиологические данные, отражающие половые особенности лечения ИБС.

Таким образом, изучение реальной сложившейся практики применения лекарственных средств при хронической ишемической болезни сердца у женщин и мужчин имеет несомненный интерес. Представляется важной также оценка изменений использования лекарств, связанных с обновлением национальных рекомендаций по лечению пациентов со стабильной стенокардией. Такой фармакоэпидемиологический анализ позволит не только вы-

явить состояние лечения этих пациентов с учетом пола, но и повысить качество использования лекарственных препаратов, сократить разрыв между повседневной клинической практикой и достижениями медицинской науки.

Степень научной разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы половых различий в потреблении лекарственных препаратов у больных хронической ИБС недостаточно высока и основывается на работах отечественных и зарубежных ученых. В последние годы активно обсуждаются отличия в течении различных заболеваний у мужчин и женщин, что стало основой для формирования зависимых от пола подходов к лечению. Особое развитие приобрела гендерная кардиология, поскольку отличия в факторах риска, клинических проявлениях, диагностических и лечебных подходах к лечению мужчин и женщин более всего выражены именно при сердечно-сосудистых заболеваниях (Барна О.Н., 2009).

До недавних пор в России фактор пола оставался недооцененным, однако рядом авторов было показано, что для женской популяции отмечаются определенные отличия в кардиоваскулярных рисках по сравнению с мужчинами. Среди отечественных ученых проблемой половых различий в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии занимаются Глезер М.Г (2012)., Оганов Р.С. (2012), Скибицкий В.В. (2007). Всероссийским Научным Обществом Кардиологов при РАМН созданы секция «Болезни системы кровообращения у женщин», общество специалистов по проблемам женского здоровья. С 2005 г. публикуется научно-практический медицинский журнал «Проблемы женского здоровья».

Вопросы рационального применения лекарственных средств при ИБС отражены в работах ряда отечественных учёных (Петров В.И., Решетько О.В., 2008; Шальнова С.А., 2009; Бубнова М.Г., 2011). Однако регионарных многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований лекарственной терапии пациентов, страдающих ИБС, с учетом половых особенностей не проводилось. Недостаточная изученность половых особенностей лекарст-

венной терапии у больных хронической ИБС в условиях реальной клинической практики определила необходимость проведения нашего исследования.

Цель исследования

Повышение качества фармакотерапии хронической ишемической болезни сердца с учетом фармакоэпидемиологического анализа половых особенностей применения лекарственных средств.

Основные задачи исследования

1. Изучить сложившуюся практику применения лекарственных средств у женщин и мужчин с хронической ишемической болезнью сердца при амбулаторном и стационарном лечении в медицинских организациях Ставропольского края до внедрения региональных стандартов и обновления национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2006-2007 гг.).

2. Оценить особенности применения лекарственных препаратов у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода, в медицинских организациях Ставропольского края до внедрения региональных стандартов и обновления национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2006-2007 гг.).

3. Провести анализ использования лекарственных средств у женщин и мужчин с ИБС при амбулаторном и стационарном лечении в медицинских организациях Ставропольского края после внедрения региональных стандартов и обновления национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2010-2012гг.).

4. Оценить особенности применения лекарственных препаратов у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода в МО Ставропольского края после внедрения региональных стандартов и обновления национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2010-2012 гг.).

5. Оценить соответствие реальной практики фармакотерапии ИБС, проводимой в Ставропольском крае, российским и международным рекомендациям по лечению больных стабильной стенокардией.

6. Провести DDD- и ABC/VEN-анализы потребления лекарственных средств у мужчин и женщин с ИБС после стандартизации фармакотерапии хронической ИБС.

7. Провести анкетирование врачей с целью выявления половых особенностей применения лекарственных препаратов у пациентов с хронической ИБС.

Научная новизна работы

Впервые на примере Ставропольского края изучена сложившаяся практика применения лекарственных средств при лечении больных хронической ИБС до внедрения стандартов диагностики и лечения. Установлено, что у мужчин и женщин потребление лекарственных средств различается. Обнаружено неоптимальное применение препаратов при терапии ИБС во всех группах пациентов: практически не назначались статины, недостаточно часто назначались дезагреганты. С учетом полученных данных и с использованием национальных рекомендаций были разработаны региональные стандарты оказания медицинской помощи больным ИБС. Проведен анализ использования лекарственных препаратов после внедрения стандартов. Установлено, что расширилось применение препаратов с доказанной эффективностью при лечении ИБС. Впервые проведен многоцентровой фармакоэпидемиологический анализ половых особенностей фармакотерапии в различных специализированных кардиологических стационарах Ставропольского края. Впервые выполнен ABC/VEN-анализ для оценки структуры затрат при лечении ИБС у женщин и мужчин. Впервые проанализировано соответствие проводимой терапии в стационарах края национальным рекомендациям по лечению стабильной стенокардии отдельно у мужчин и женщин.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Полученные сведения о реальной практике применения лекарственных средств позволят внести коррективы в тактику ведения больных с ИБС и повысить качество оказания медицинской помощи. Полученные результаты позволяют оценить влияние стандартов на тактику ведения пациентов с хронической ИБС.

2. Полученные данные являются основанием для рационального расходования финансовых ресурсов МО, выделенных на закупку лекарственных препаратов, на основании научно обоснованного подхода.

3. Результаты диссертационного исследования предложены и внедрены в практику лечения больных ИБС в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», ГБУЗ «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя и других кардиологических отделений МО Ставропольского края.

4. Результаты работы включены в материалы лекций и практических занятий на кафедре клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ДПО, используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов факультета дополнительного профессионального образования.

Положения, выносимые на защиту

1. Существуют определенные половые различия в фармакотерапии хронической ИБС (женщинам по сравнению с мужчинами чаще назначаются бета-адреноблокаторы, диуретики, препараты, влияющие на процессы в миокарде, а также АРА II; реже – статины, дезагреганты, нитраты), что подтверждается различными методами фармакоэпидемиологического анализа.

2. В условиях реальной клинической практики фармакотерапия ИБС не достаточно соответствует современным мировым и общероссийским рекомендациям, особенно в группе женщин.

3. Затраты в стационарных условиях на фармакотерапию ИБС у женщин больше, чем у мужчин. У женщин в раннем постменопаузальном периоде за-

траты на лекарственную терапию выше, чем у женщин в позднем постменопаузальном периоде.

4. Анализ анкетирования врачей-терапевтов и кардиологов подтверждает наличие половых особенностей в фармакотерапии хронической ИБС.

Методология исследования

Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила научных исследований. Использованы современные методы проведения эпидемиологических исследований, соответствующие международным стандартам (частотный анализ, распределение ЛС по степени жизненной важности, интенсивность потребления ЛС).

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 стабильной стенокардии 2008 г.

Личный вклад соискателя

Диссертация представляет самостоятельный труд автора. Автором проведены планирование и выполнение всех этапов работы: выбрана тема, определены цели и задачи, этапы и методы исследования, разработаны индивидуальные регистрационные карты и анкеты. Лично автором проведен сбор материала, систематизация и статистическая обработка результатов. Автором лично проведен обзор научной литературы по исследуемой проблеме. Диссертант самостоятельно изложила полученные данные, сформулировала выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, кли-

нической фармакологии, а также отсутствия внутренней противоречивости результатов и их соответствия современному уровню методик оценки и требованиям нормативных документов, регламентирующих применение лекарственных средств. Достоверность полученных в ходе исследования результатов достигалась за счет формирования однородной выборки стационарных медицинских карт, применения адекватных методов биостатистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными. По результатам исследования опубликовано 16 работ, из них 4 - в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Материалы диссертации представлены и доложены на V съезде кардиологов Южного федерального округа (Кисловодск, 2006), на Российском Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2008), на Российском Национальном конгрессе кардиологов и стран СНГ (Москва, 2007), на V Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (г. Ставрополь, 2011), на Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 162 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 207 источников (82 - отечественных и 125 - зарубежных), приложения. Работа иллюстрирована 19 таблицами, 47 рисунками.

Глава 1. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Половые особенности эпидемиологии сердечно – сосудистых заболеваний

Сердечно–сосудистые заболевания (ССЗ) представляют наиболее важную социально-медицинскую проблему, так как в большинстве развитых стран мира они являются основной причиной смертности и инвалидизации населения (European Cardiovascular Disease Statistics, 2005, Гороховская Г.Н. и соавт., 2011). Летальность от болезней системы кровообращения составляет более 50% общей смертности в США и Европе (World Health Organization Statistical Information System 2004). От острого инфаркта миокарда, в том числе повторного, умирают почти 45,4% больных (Ringleb P.A., Bousser M.G., Ford G. et al, 2008).

ССЗ вносят наибольший вклад (57%) в смертность от неинфекционных заболеваний в России, при этом около 40% всех смертей приходится на население в возрасте от 25 до 64 лет (Оганов Р.Г и соавт., 2010, Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2009, Поздняков Ю.М., Волков В.С., 2008). В Российской Федерации почти 10 млн. трудоспособного населения страдает ишемической болезнью сердца (ИБС), из них более 1/3 больных имеет стабильную стенокардию (Маколкин В.И., 2005). В сложившейся ситуации борьба с ССЗ - это вопрос национальной безопасности (Чазов Е.И., 2002).

Благодаря реализации общенациональных профилактических программ в большинстве стран в последние десятилетия отмечается устойчивая положительная динамика показателей сердечно-сосудистого здоровья, в то время как в России наблюдается обратная тенденция (рис. 1). В результате этого заболеваемость и смертность от ССЗ приобрели характер эпидемии, а связан-

ный с этим демографический и экономический урон стал не только медицинской, но и государственной проблемой.

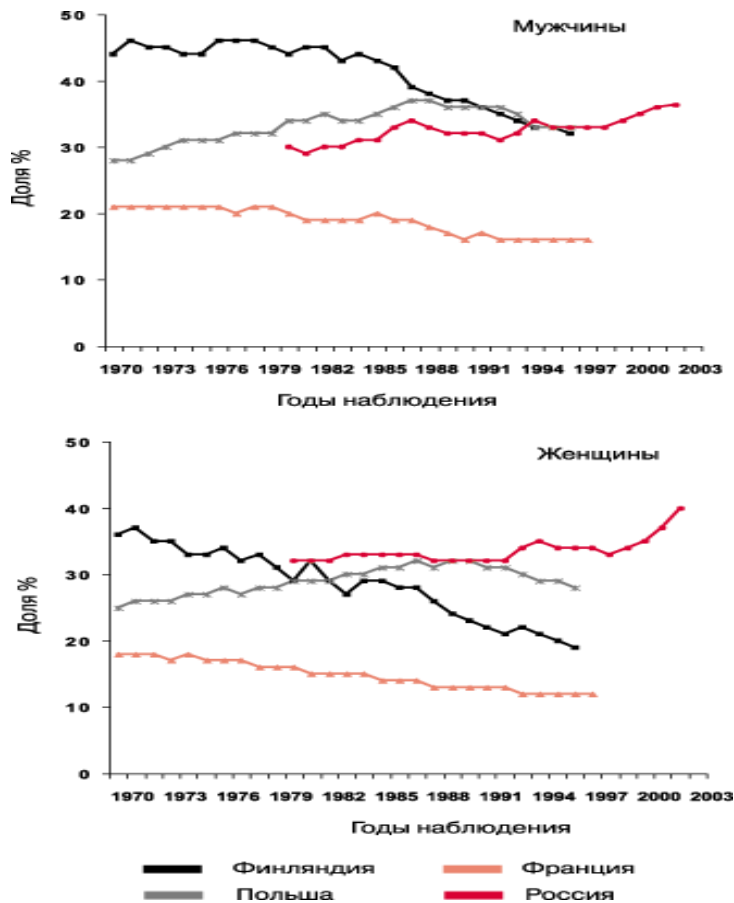


Рисунок 1. Хронологический тренд доли смертности от ССЗ в Европе и России (мужчины и женщины трудоспособного возраста).

К сожалению, ранее среди практикующих врачей распространялось ложное убеждение, что ишемическая болезнь сердца является заболеванием мужчин среднего возраста, редко поражает женщин и при этом протекает у них более доброкачественно (Maas A.H., Appelman Y.E., 2010). В клинические исследования включали, главным образом, мужчин, вопросы разработки терапевтических подходов и профилактики преимущественно были направлены также на мужской пол (Болдуева С.А. и соавт., 2006). Это повысило эффект профилактики и лечения и, как результат, позволило достоверно снизить смертность среди мужчин (Heart disease and stroke statistics-2011). Однако полученные в исследованиях на мужчинах данные не могут быть пе-

ренесены на женщин (Grady D., Chaput L., Kristof M., 2003; Bairey Merz C.N., Repine C.J., 2011; Douglas P.S., 2013).

По данным статистики, ИБС у женщин до наступления менопаузы встречается значительно реже, чем у мужчин того же возраста (Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др., 2007). Пик заболеваемости у женщин приходится на возрастной период 65–75 лет, но в последние годы отмечено увеличение заболеваемости ИБС и у молодых женщин с сохраненной менструальной функцией, что не укладывается в традиционные представления об ангиопротективных эффектах эстрогенов. Появилось понятие «преждевременная ИБС» или, иными словами, ИБС, развившаяся до 55 лет (Емельянова Л.А., Цыбулина Е.В., Жаркин А.Ф., 2000).

Недооценка риска ССЗ у женщин приводит к неадекватному обследованию и лечению и, в конечном итоге, к трагическому исходу (Кинаш Н.И., 2002; Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al., 2011). В последние 20 лет пришло понимание того, что женщины болеют ССЗ и умирают так же часто, как и мужчины (Чазова И.Е., Сметник В.П. и др., 2008; Federal Statistical Office, Yearbook 2000, Stramba-Badiale M. et al., 2006, Fung T.T. et al., 2009). В США больше полумиллиона женщин умирают от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно, это превышает не только число летальных случаев у мужчин, но и объединенный итог от последующих семи причин смертности у женщин – приблизительно одна смерть каждую минуту (American Heart Association; 2002; Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al, 2012). Согласно последним данным National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) в течение последних двух десятилетий распространенность инфаркта миокарда увеличилась у женщин среднего возраста (от 35 до 54 лет) и уменьшилась у мужчин того же возраста (Towfighi A. et al, 2009).

Необходимо отметить, что в последние годы в ряде стран у женщин смертность от ССЗ (55%) существенно выше, чем у мужчин (43%) (Lenzen Mattie, 2005, Stramba-Badiale M. et al., 2006, Heart diseases and stroke statistics–2008; Rohit Seth Loomba; Rohit Arora, 2008; Fung T.T. et al., 2009). Несмотря

на то, что ИБС - главная причина смертности у женщин, почти у 2/3 пациентов, умерших внезапно, не было четких симптомов коронарной патологии, что свидетельствует о том, насколько важно вовремя предупредить возникновение этих осложнений (Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al., 2012). В 50% случаев женщина может умереть от первого коронарного события, а в 38% - умирает в течение первого года, тогда как у мужчин эти цифры значительно ниже – соответственно, 30 и 25% случаев (Мычка В.Б., 2010). После перенесенного инфаркта миокарда 46% женщин становятся нетрудоспособными в результате развития ХСН, у мужчин этот показатель равен 22%. ИБС – причина смерти женщин в 23% случаев, инфаркт миокарда – в 18%, другие ССЗ – в 15% случаев, в то время как у мужчин эти показатели составляют, соответственно, 21, 11 и 11% (Peterson S., Peto V., Rayner M. et al., 2005). Возможными причинами наибольшей летальности среди женщин с ОИМ могут быть старший возраст, более выраженная коморбидность по сравнению с мужчинами и наименьшее соблюдение при их лечении современных клинических рекомендаций (Долотовская П.В. и соавт., 2013). Болезни системы кровообращения в последнее пятилетие внесли главный вклад в падение продолжительности жизни российских женщин в возрасте от 45 до 75 лет (Highlights on health in the Russian Federation, 2005). Доля ИБС в общей структуре летальности за последние 15 лет выросла у мужчин с 19,7% до 24,7%, а у женщин - с 25,3% до 28,6%. В России от ИБС ежегодно умирает около 300 тысяч женщин (World health statistics, 2006; Какорина Е.П., 2010), в 7-8 раз в выше, чем в странах Европы (Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г., 2003).

Таким образом, ИБС остается главной причиной смертности как мужчин, так и женщин во многих экономически развитых странах мира, в том числе и в России. В настоящее время вызывает большое сомнение обоснованность лечения мужчин и женщин по единым принципам, которые основаны на данных, полученных в исследованиях с преимущественным включением мужчин.

1.2. Анатомо-физиологические особенности строения сердечно-сосудистой системы у женщин

В сердечно-сосудистой системе мужчин и женщин существуют физиологические различия, которые могли бы объяснить разный фармакологический ответ на назначение лекарственных препаратов. Прежде всего, размеры сердца у женщин меньше в сравнении с мужчинами. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое у женщин выше, чем у мужчин, — в среднем на 3–5 ударов в минуту, тогда как продолжительность сердечного цикла, соответственно, выше у мужчин. У женщин она зависит от менструального цикла и удлиняется на протяжении периода менструации. У женщин также наблюдается большая продолжительность скорректированного интервала QT и короче время восстановления функции синусового узла (Schwartz J.B., 2003; Barrett-Connor E., 1997; Kashuba A.D., Nafziger A.N., 1998; Mendelsohn M.E., Karas R.H., 2005, Барбараш Н.А. и соавт., 2008). Существуют также половые отличия в показателях суточного мониторинга ЭКГ, эхокардиографии у пациентов с ИБС (Амиров Н.Б. и соавт., 2014), в частности, у женщин преобладают нарушения ритма сердца, в то время как у мужчин имеются более выраженные признаки атеросклероза, а также нарушения функции и состояния сердца (Kumar A., Kaur H., Devi P., 2011). У пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией и ИБС, имеются половые различия ремоделирования левого желудочка (ЛЖ): более высокие величины массы миокарда ЛЖ у мужчин, более выраженное нарастание индекса массы миокарда ЛЖ и снижение фракции выброса ЛЖ по мере утяжеления АГ у женщин (Ларёва Н.В., Валова Т.В., Лобунцова А.К., 2012).

В течение прошлых трех десятилетий в многочисленных сообщениях отмечены гендерные особенности при хирургической реваскуляризации миокарда (Blasberg, J.D., 2011; Архипова Л.В., Гуревич М. А., 2011). Повышение нейрогуморальной активности висцерального жира у женщин в менопаузе

связано с риском рестеноза после стентирования коронарных артерий (Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al, 2003; Веселовская Н.Г., Суворова А.А., Чумакова Г.А., 2011). В ряде работ выявлены половые различия в основных анатомо-патофизиологических механизмах атеросклероза. У женщин меньший размер эпикардальных сосудов, что долгое время считалось, отрицательно влияет на результаты лечения, в особенности хирургического. При выполнении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) либо аортокоронарного шунтирования (АКШ) степень технических трудностей возрастает по мере сужения артерий. Половые различия подтверждены данными ангиографии, показавшими, что левая и передняя нисходящая артерии меньше у женщин независимо от размеров их тела (Карпов Р.С. Мордовин В.Ф., 2002; Sheifer S.E., Canos M.R., Weinfurt K.P. et al., 2000).

Отмечена взаимосвязь между ростом случаев летальности и размером коронарных артерий (Antoniucci D., Valentini R., Moschi G. et al., 2001). Например, наименьший диаметр просвета сосуда является предиктором рестеноза после проведения ЧТКА. При АКШ размер пораженного сосуда коррелирует со временем функционирования шунта. При разрыве атеросклеротической бляшки в сосуде с меньшим просветом увеличивается риск полной окклюзии и инфаркта миокарда. Смертность после операции АКШ для женщин выше по сравнению с мужчинами (Vaccarino V., Abramson J.L., Veledar E., et al., 2002). При проведении сравнительных исследований пациентами с поражением коронарных артерий меньшего диаметра чаще всего были женщины с инсулинозависимым СД и артериальной гипертензией (Тавлуева Е.В., Синьков М.А., Васильева О.А. и др., 2011), которым ранее проводили АКШ, причем они чаще нуждались в повторной реваскуляризации миокарда (Suwaidi J., Wanlin Y., Williams D. et al., 2001; Keresztes P., Merritt S., Holm K. et al., 2003; Vaccarino B., Lin Z., Kasl S. et al., 2003). Независимыми предикторами повышения послеоперационной смертности являются: принадлежность к женскому полу, снижение ФВ, старческий возраст и степень стеноза левой КА (Regitz-Zagrosek V., Lehmkuhl E., Hoher B. et al., 2004;

Katircibasi T., Baltali M., Kocum T. et al., 2005). Несмотря на наличие сосудов наименьшего диаметра, у женщин реже отмечается острая коронарная недостаточность, связанная с полной окклюзией коронарной артерии, и более вероятны проявления частичной окклюзии в виде нестабильной стенокардии (Kreatsoulas C., Natarajan M.K., Khatun R., et al, 2010; Wenger N.K., 2010) и наличие признаков и симптомов, трудных для диагностики (Mcsweeney J.C. et al., 2001; Mcsweeney J., Cody M., O'Sullivan P. et al., 2003; Elsaesser A., Hamm C., 2004). В то же время АКШ является высокоэффективным методом хирургического лечения, снижает риск смерти и позволяет улучшить качество жизни у женщин (Лищук А.Н. и соавт., 2012).

1.3. Клиническая картина ИБС у женщин

В нескольких исследованиях было обнаружено различие в клиническом течении ишемической болезни сердца у мужчин и женщин (Дворецкий Л.И. и соавт., 2011; Матвиенко Е.Е., Родионова И.В., Кузнецова Т.А., 2012). У мужчин чаще встречаются «типичные» боли за грудиной локализации (симптом галстука), усиливающиеся при нагрузке и ослабевающие в покое (Douglas P.S., Ginsburg GS, 1996; Regitz-Zagrosek V., 2011). В то же время у женщин чаще, чем у мужчин, отмечаются жалобы на боль в груди в покое, во сне или в периоды психологического стресса (Лебедь Е.И., 2009; Pepine C.J., Adams J., Marks R.G. et al., 1994; Regitz-Zagrosek V., 2006; Mieres J.H., et al., 2014). У женщин при ИМ боль чаще иррадиирует в шею и плечо. Тошнота, рвота, слабость и одышка наиболее часто встречаются у женщин, чем у мужчин (Leuzzi C., Modena M.G., 2010; Canto J.G., et al., 2012).

ИБС чаще у женщин сочетается с гипертонической болезнью, нарушениями углеводного обмена, отягощенным наследственным анамнезом по ИБС и ХСН (Ковалева В.Н., 2010; Mikhail G.W., 2005). При появлении клинической картины стенокардии у них реже выявляют поражение коронарных артерий (Pepine C.J., et al., 2006; Hemingway H., et al., 2008; Shaw L.J., et al.,

2009; Липченко А.А., Коцюба И.И., Фокина Е.Г., Козлов С.В., Архипов М.В., 2008; Лошакова О.Д., 2011). Фрамингемское исследование было первым, на примере которого представлены существенные половые отличия у пациентов с ИБС (Hochman J., Tamis J., Thompson T., et al., 1999). Первым наиболее частым проявлением ИБС у женщин является кардиалгия, в то время как у мужчин – острый инфаркт миокарда (ОИМ) (Kannel W., Sorlie P., Mcnamara P., 1979; Hochman J., Tamis J., Thompson T., et al., 1999). В исследовании, включавшем более 500 женщин с ОИМ, сообщается, что первыми симптомами ИБС явились признаки усталости (71 %), нарушения сна (48 %) и одышка (42 %) (Mcsweeney J.C., Cody M., Crane P.B., 2001). Женщины значительно чаще мужчин обращаются к врачу по поводу болей в грудной клетке (Pepine C.J., et al., 2006; Hemingway H., et al., 2008; Shaw L.J., et al., 2009), однако им гораздо реже выполняется ЭКГ в покое, нагрузочные пробы и чаще назначаются транквилизаторы. У женщин чаще отмечаются безболевого ишемия миокарда и недиагностированный инфаркт миокарда (Kreatsoulas C., Shannon H.S., Giacomini M., et al., 2013; Yang D., James S., de Faire U., Alfredsson L., Jernberg T., et al., 2013).

Трудности диагностики ИБС осложняются тем, что кардиалгии могут проявляться и у пациентов без поражения коронарных артерий, особенно у женщин. Кардиальными причинами болей в области сердца в этом случае может быть так называемая «болезнь малых сосудов». В то же время у женщин возможна и функциональная кардиалгия на фоне климактерической кардиомиопатии (Майчук Е.Ю. и соавт., 2011).

В настоящее время полагают, что основной причиной острого коронарного синдрома (ОКС) является разрыв бляшки, связанный с надрывом тонкой фиброзной крышки и появлением внутрисосудистого тромба (Мазур Н.А., 2006). У женщин ОКС скорее инициирован эрозией бляшки, а не классическим разрывом. Некоторые исследователи предполагают, что существуют половые различия в отношении состава бляшки – у женщин она «более молодая», менее плотная и менее кальцинированная по сравнению с мужчи-

нами. Морфологическим субстратом ИБС у женщин часто бывает поражение только интрамуральных ветвей коронарных артерий (Мазур Н.А., 2006). Значительное число женщин с нестабильной стенокардией или ОИМ без подъема сегмента ST и без значительного поражения коронарных артерий свидетельствует о высокой частоте микрососудистой эндотелиальной дисфункции и нестенозирующего атеросклероза (Al-Khalili F., Svane B., Di Mario C. et al., 2000).

Смертность при ИМ в стационаре и в течение первого года после ИМ выше у женщин, чем у мужчин, хотя механизмы смерти одинаковы у больных обоего пола (Coventry L.L., et al., 2011). У женщин чаще встречается Q-негативный инфаркт миокарда (Гракова Е.В. и соавт., 2013). По выписке из стационара у женщин чаще отмечаются рецидивирующая стенокардия, застойная ХСН и повторные ИМ.

1.4. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов у женщин

Существенные половые различия выявлены при оценке рациональности фармакотерапии. Было установлено, что при наличии типичной клинической картины ИБС даже у тех женщин, у которых при ангиографии были выявлены коронарные стенозы, лечение для предотвращения ИМ было менее интенсивным, чем у мужчин (Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. et al, 2004; Ravn-Fischer A., et al., 2012). Лекарственные средства с доказанной эффективностью, такие как аспирин и липидснижающие препараты, назначались реже женщинам по сравнению с мужчинами (Петров В.И., 2008). В подгруппе женщин с систолической хронической сердечной недостаточностью реже использовалась комбинированная медикаментозная терапия в соответствии с экспертными рекомендациями (Jocluminn L., Stangl A., Garbe E. et al., 2005).

Отсутствие доказательств для подтверждения клинической эффективности большинства лекарств у женщин из-за их недостаточного количества в контролируемых клинических исследованиях может служить возможной причиной выявленных половых различий в адекватности фармакотерапии при ССЗ. Так, с 1995 по 2000 г. FDA было представлено 300 новых лекарственных препаратов, но только для 163 из них был возможен анализ их клинической эффективности отдельно для мужчин и женщин (Anderson G.D., 2005). При этом для 11 препаратов были установлены существенные половые различия в фармакокинетике, которые потенциально могут иметь клиническое значение (Ивлева А.Я., 2006).

Женщины и мужчины часто по-разному реагируют на лекарственные препараты за счет различий в фармакокинетике, фармакодинамике физиологии (Baggio G., et al, 2013). Особую роль могут играть гормональные влияния (Колодийчук Е.В., 2004). Например, менструальный цикл, менопауза, беременность сопровождаются изменениями половых гормонов, колебанием содержания воды в организме, что может приводить к различиям концентрации лекарств в плазме крови у женщин в сравнении мужчинами.

Выделяют ряд физиологических особенностей, которые могут приводить к изменению эффективности и безопасности фармакотерапии у женщин в сравнении с мужчинами (Meibohm B, Beierle I, Derendorf H., 2002; Grady D., Chaput L., Kristof M., 2003):

- у женщин меньше масса тела и размер внутренних органов, больше относительное количество жира;
- содержание воды зависит от фазы менструального цикла;
- колебания содержания половых гормонов при различных состояниях (менструальный цикл, менопауза, беременность) сопровождаются изменениями содержания воды в организме;
- у женщин ниже клубочковая фильтрация и клиренс креатинина;
- у мужчин и женщин имеются различия в активности ферментов системы цитохрома P450 (у мужчин более высокая активность ферментов CYP1A2,

CYP2D6, CYP2E1, тогда как у женщин - CYP3A4) (Rademaker M., 2001; Cummins C.L., Wu C.Y., Benet L.Z., 2002; Meibohm B., Beierle I., Derendorf H., 2002; Schwartz J.B., 2003; Fröhlich M., Albermann N., Sauer A., Walter-Sack I., Haefeli We, Weiss J., 2004; Cotreau M.M., Von Moltke L.L., Greenblatt D.J., 2005).

Данные биопсии печени у человека показали более высокую экспрессию генов, кодирующих CYP3A4 у женщин, вдвое превышающую таковую у мужчин (Hampton I.R, 1985). CYP3A4 обеспечивает первичный метаболизм более 50% широко применяемых лекарств, таких как: аторвастатин, симвастатин, ловастатин, дилтиазем, верапамил, нимодипин, хинидин, эстрадиол. В отношении изоэнзима CYP2 C9 (метаболизует флувастатин, торасемид, частично лозартан и ирбесартан) есть лишь ограниченные данные по поводу гендерспецифичности. В отношении изоэнзима CYP2D6 (метаболизует некоторые антиаритмические препараты: метопролол, тимолол и, частично, пропранолол) есть противоречивые данные: как об отсутствии различий в активности у мужчин и женщин (Walle T., Walle U.K., Cowart T.D., Conradi E.C., 1989), так и о более низкой (Hamelin B.A., Desgagnes V., Rail J. et al., 1997) и о более высокой активности у женщин (Labbe L., Sirois C., Pilote S. et al., 2000). Ранее отмеченные отличия становятся клинически значимыми для лекарств с узким терапевтическим диапазоном, к которым относится большинство антиаритмических препаратов.

Половые гормоны могут модулировать регуляцию бета-адренорецепторов миокарда и сосудов, следовательно, можно прогнозировать половые различия в фармакодинамике бета-адреноблокаторов. При эстрогенном дефиците наблюдается повышение функциональной активности бета-адренорецепторов миокарда. Заместительная гормональная терапия может предупреждать это повышение симпатoadреналовой активности (Колодийчук Е.В., 2004; Kam K.W., Qi J.S., Chen M., 2004). У мужчин выше активность фермента CYP2D6, который метаболизует метопролол, соответственно, клиренс метопролола у них

выше, в то время как у женщин достоверно выше плазменный уровень метопролола (Luzier A.B., Killian A., 1999). Кроме того, действие метопролола усиливается при приеме оральных контрацептивов (Kendall M.J., Quarterman C.P., 1982). Уровень пропранолола у женщин на 80 % выше, чем у мужчин (Walle T., Walle U.K., Cowart T.D., Conradi E.C., 1989). Увеличение экспрессии энзима CYP2D6 под действием тестостерона рассматривается как причина высокого клиренса пропранолола у мужчин (Luzier A.B., Killian A., 1999). Более высокая концентрация бета-адреноблокаторов в плазме крови у женщин соотносится с наиболее выраженным снижением ЧСС и АД у женщин, чем у мужчин, под их влиянием (Kendall M.J., Quarterman C.P., 1982).

Известны половые особенности для некоторых блокаторов кальциевых каналов (Kang D., Verotta D., 2003). У женщин более высокий клиренс и ниже сывороточная концентрация блокаторов кальциевых каналов, например, нифедипина, чем у мужчин (Krecic-Shepard M.E., Park K., 2000), так как данные лекарственные средства подвергаются первичному метаболизму при прохождении через печень и являются субстратами для CYP3A4, активность которого у женщин выше, чем у мужчин (Cotreau M.M., Von Moltke L.L., 2005). У женщин также выше клиренс верапамила при внутривенном введении, который замедляется с возрастом. Это объясняет, почему у пожилых женщин (старше 60 лет) снижение АД под его влиянием более эффективно, чем у молодых (от 20 до 30 лет) (Schwartz J.B., 2003). Не установлено, имеет ли клиническое значение различие фармакокинетики блокаторов кальциевых каналов у мужчин и у женщин. Исследование АССТ (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) установило, что при терапии амлодипином снижение АД более выражено у женщин, чем у мужчин. Этот эффект зависел от того, получала ли женщина заместительную гормональную терапию (Kloner R.A., Sowers J.R., 1996).

Вероятно, вышеперечисленные аспекты должны приниматься во внимание при назначении лекарств. Женский пол должен рассматриваться как фак-

тор риска нежелательных лекарственных реакций, которые у женщин развиваются на 50-70% чаще, чем у мужчин. В основе лежат гормональные, иммунологические факторы, различия в фармакокинетике и степени выраженности фармакодинамических эффектов (Rademaker M., 2001).

У женщин существует также более высокий риск некоторых нежелательных специфических и парадоксальных реакций. Например, введение нитроглицерина у мужчин вызывало явную симпатическую реакцию, у женщин напротив, усиление ваготопных влияний на сердечный ритм (Батурин В.,А., Колодийчук Е.В., 2004).

По сведениям FDA (Food and Drug Administration), 67% пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, связанными с приемом лекарств, были женщины. Проаритмическое действие соталола наблюдается более чем в 2 раза чаще у женщин, а в ответ на введение эритромицина у женщин чаще возникает аритмогенное действие по сравнению с мужчинами (Rademaker M., 2001).

При использовании дигоксина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью летальность в группе женщин была достоверно выше, чем в группе, получавшей плацебо. У мужчин такой закономерности не было выявлено. При этом концентрация дигоксина в сыворотке крови выше 2 нг/мл была зарегистрирована у 3,4% женщин и 2,3% мужчин. Таким образом, объяснением повышенной токсичности дигоксина у женщин стала более низкая его скорость выведения. (Ralhore S.S., Wang Y., Krumbollz H.M., 2002; Колодийчук Е.В., 2004).

Данные широкомасштабных контролируемых клинических исследований по оценке лекарственных средств, снижающих тонус ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), свидетельствуют об их высокой клинической эффективности в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при АГ. В исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было установлено, что применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприла у пациентов с высоким риском при-

вело к снижению смертности от коронарных осложнений на 38% как у мужчин, так и у женщин (Lonn E., Roccaforte R., Yi Q. et al, 2002). В исследовании EUROPA применение периндоприла подтвердило эффективность превентивной терапии у мужчин с высоким риском осложнений, но не было достоверным в группе женщин (Fox K.M, 2003). Такие различия могут быть обусловлены специфическими свойствами отдельных препаратов либо степенью активации РААС в группе наблюдения (Ивлева А.Я., 2006).

Недостаточное использование в терапии таких важных препаратов как бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ служит фактором риска неблагоприятного исхода у женщин с ИМ, как показали данные, полученные на основе анализа национального регистра пациентов с инфарктом миокарда в Португалии (Monleiro P.P., 2005).

В настоящее время имеется доказательная база эффективности медикаментозной коррекции ССЗ и сопутствующих факторов риска в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (Ивлева, 2006). Возможно, дальнейшие клинические исследования с более сбалансированным половым составом в группах наблюдения позволят усовершенствовать методологию фармакотерапии и повысить ее эффективность путем индивидуального выбора наиболее адекватных препаратов или способов лечения в разных половых группах. При этом очень важна не только клиническая эффективность фармакотерапии, но и экономическая, учитывая неуклонный рост стоимости лечения данной группы больных.

1.5. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика кардиотропных препаратов у пациентов с ИБС

Фармакоэпидемиологические исследования изучают эффективность, безопасность и использование лекарственных средств в условиях реальной клинической практики на уровне популяции или больших групп людей, способствуя при этом рациональному и приемлемому применению наиболее

действенных и безопасных лекарственных препаратов (Begaud B., Dangoumau J., 2000). Фармакоэпидемиология изучает все стороны применения лекарств с акцентом на улучшение использования препарата и определение «нужного лекарства для конкретного больного» (Зырянов С.К., 2003). Это позволяет анализировать потребление различных ЛС, предупреждать их нерациональное применение (Петров В.И., 2008), а также рассматривать вовлеченность больных в различные лекарственные программы, изучать характер употребляемых лекарственных препаратов, их доз и режимов назначения, целевые результаты фармакотерапии (McMahon A.D., McDonald T.M., 2000). Проведение фармакоэпидемиологического мониторинга является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии различными группами лекарственных средств (Петров В.И. и др., 2002).

Лечение ишемической болезни сердца должно быть пожизненным, что обуславливает значительные финансовые потери государства и населения. Неадекватная медикаментозная терапия способствует увеличению этих затрат. При этом полипрагмазия встречается чаще при терапии кардиоваскулярных заболеваний, так как кардиологи назначают конкретно взятому больному больше ЛС, чем врачи других специальностей. Кроме того, известно, что такие факторы как пожилой возраст, женский пол и низкий уровень образованности способствуют увеличению количества используемых лекарственных средств (Петров В.И., Решетько О.В., 2008; Bjerrum L., Sogaard J., Hallas J., Kragstrup J., 1998).

По данным исследования АТР (Angina Treatment Pattern, 2001 г.), наиболее часто применяемой группой лекарственных препаратов у пациентов со стабильной стенокардией в России являются антитромботические препараты. Далее следуют нитраты продленного действия, ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция (Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др., 2003). При этом обращает на себя внимание тот факт, что дозы применяемых препаратов были меньше рекомендованных, а частота назначения не соответствует существующим рекомендациям.

Количество назначений сердечно-сосудистых препаратов той или иной группы может существенно отличаться на различных территориях даже одной страны, поэтому важно учитывать и региональные особенности потребления лекарственных препаратов. Так, в г. Волгограде, по данным Сапрыкина И.П. (2007), всего 89,3% больных стабильной стенокардией получали терапию, направленную на улучшение прогноза. Наибольшую распространенность имели антитромбоцитарные лекарственные средства (83,3%) и бета-блокаторы (79,4%) у пациентов, ранее перенесших ИМ. Гиполипидемические препараты принимали 24,6% пациентов стабильной стенокардией, из них 42,8% получали препараты данной группы до госпитализации. Однако при поступлении в стационар повышенный уровень общего холестерина был отмечен у 81,3% пациентов данной группы. При этом 81,1% больных стабильной стенокардией применяли ингибиторы АПФ, из них с доказанным позитивным влиянием на прогноз – 19,2%, однако только 15,1% пациентов получали эти препараты в рекомендованной дозе. 96,1% больных стабильной стенокардией получали антиангинальные препараты гемодинамического типа. Среднесуточные дозы большинства антиангинальных препаратов были ниже целевых доз, обеспечивающих полный антиангинальный эффект.

В Ставропольском крае, согласно данным за 2002-2003 гг., в амбулаторных условиях наиболее часто используемыми препаратами у пациентов с ИБС являлись нитраты, которые регулярно принимали практически половина исследуемых больных. Каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина постоянно использовали антагонисты кальция. Четверть больных применяла ИАПФ. В условиях стационара (2002-2003 гг.) практически все пациенты (88,6%) в качестве базисной терапии получали пролонгированные нитраты. Антагонисты кальция были назначены в 66,7%, ИАПФ - 53,1% больных. В качестве антиишемических препаратов у 41,6% пациентов были применены бета-адреноблокаторы. Диуретическая терапия была применена у 56,9%, метаболические препараты были назначены у 54,9% пациентов. У 71% боль-

ных возникала необходимость в приеме психотропных средств (Колодийчук Е.В., 2004).

Ситуация с терапией острого коронарного синдрома в России еще более сложная. Так, анализ медикаментозной терапии в г.Саратове показал, что структура применения лекарственных средств на догоспитальном этапе лечения острого коронарного синдрома отличается от существующих рекомендаций. Существенной проблемой является полипрагмазия, зачастую назначают препараты, не показанные в данной ситуации (спазмолитики, антигистаминные препараты), при этом низка частота назначения несомненно показанных препаратов (ацетилсалициловая кислота, бета-адреноблокаторы). Также обращает на себя внимание избыточное назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и, как результат, неадекватное обезболивание (Решетько О.В., Р.М. Магдеев, Н.В. Фурман, 2007).

Стоимость лечения одного случая ИБС за рубежом составляет от 20000 до 70000 долларов в год, в то время как в России она значительно ниже – всего 1560 долларов США в год (Соляник Е.В. и др., 2002). Это связано с различием в структуре прямых и косвенных затрат, которые в России существенно отличаются от других стран большим числом дней госпитализации, низкой стоимостью рабочего времени медицинского персонала и высокой долей собственных расходов пациента, связанных с приобретением ЛС (Воробьев П.А., 2004). В условиях появления новых дорогостоящих медицинских технологий и лекарственных препаратов в большинстве стран встает проблема относительной ограниченности средств, выделяемых на здравоохранение. Недостаточное финансирование здравоохранения привело к осознанию важности и необходимости применения методов фармакоэкономического анализа, что позволяет существенно экономить расходы на конкретного больного.

Современная фармакотерапия ишемической болезни сердца (ИБС) включает несколько классов лекарственных препаратов. Лечение стенокардии преследует две основные цели. Первая – улучшить прогноз и продолжительность жизни, т.е. предупредить возникновение инфаркта миокарда или

внезапной смерти; вторая – уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии, т.е. улучшить качество жизни (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные российские рекомендации, 2004).

Серьезной проблемой является значительная стоимость современной фармакотерапии. Затраты на лечение должны быть оправданы вне зависимости от того, кто является плательщиком. Особенно это важно для больных хронической ИБС, так как многие из них являются нетрудоспособными и обеспечиваются медикаментозными препаратами за счет государственных средств. Таким образом, обязательным элементом системы контроля качества оказания медицинской помощи в МО больным ИБС должен быть анализ структуры назначения медикаментозных препаратов и затрат на них (Концевая А.В., Калинина А.М., Спивак Е.Ю., 2008). Такой анализ невозможно осуществлять для каждого пациента индивидуально, он проводится в рамках выделенной группы больных одной медицинской организации или региона как в целом, так и для отдельных нозологических форм или групп заболеваний.

Выделяют 3 методики анализа, которые, как правило, применяются одновременно: ABC-анализ, VEN-анализ и частотный анализ. Эти методы дополняют друг друга и направлены на определение приоритетов и целесообразности расходования средств на основе ретроспективной оценки реальных затрат (Воробьев А.П., 2004).

На основании результатов ABC- и VEN-анализов можно разработать рекомендации по совершенствованию фармакотерапии. В том числе эти виды анализа полезны для изучения реальной практики ведения пациентов с определенной патологией, благодаря им можно выявить чрезмерно затратные и недостаточно эффективные технологии. ABC- и VEN-анализы могут проводиться дважды – до и после вмешательства с последующей оценкой динамики показателей. В этом случае описанные выше методики помогут опти-

мизировать структуру назначаемых и принимаемых медикаментозных препаратов (Воробьев А.П., 2004).

Проведение анализа затрат на ведение пациентов с ССЗ является особенно важным, так как для них характерны значительная распространенность и существенные затраты здравоохранения. Имеются данные о применении ABC- и VEN-анализа фармакотерапии у больных в остром периоде инсульта (Исакова Е.В., Котов С.В., 2008). С помощью этих методов выявлено неоправданно частое назначение диуретического препарата - фуросемида, применение которого в остром периоде инсульта является тактически неверным и приводит к усугублению неврологического дефицита; была обнаружена и высокая частота назначения никотиновой кислоты, которая противопоказана таким больным, что позволило сделать вывод о необоснованности затрат на эти препараты. В одном исследовании применяли методы ABC- и VEN-анализа при оказании неотложной помощи кардиологическим пациентам (Решетько О.В., 2004). Было показано, что значительная часть финансовых ресурсов на лекарственные средства в структуре затрат на фармакотерапию при оказании неотложной помощи приходится на лекарственные средства с недоказанной эффективностью.

Таким образом, наличие половых особенностей в клинической картине и лечении ишемической болезни сердца на сегодняшний день не вызывает сомнений. При этом обращает на себя внимание тот факт, что в России мало фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований, отражающих реальную ситуацию с лечением ИБС (Зиганшина Л.Е., Ацель Е.А., Мухамадуллина Л.Н., 2006), дающих возможность оценить соблюдение современных рекомендаций врачами в повседневной практике, а также исследующих региональные и половые особенности применения лекарственных средств. Ранее проведенные исследования, в которых принимала участие и Россия, не могут нам дать полной картины о ведении пациентов с ИБС, так как в них принимало участие недостаточное количество пациентов (Euro Heart Survey, 2005), или данные этих исследований (АТР – Survey, 2001) бы-

ли получены до внедрения в клиническую практику национальных рекомендаций по ведению пациентов со стабильной стенокардией (2004 г.). Вопросы рационального использования лекарственных средств на основе фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа отражены в работах ученых: Петрова В.И., Воробьева П.А., Джупаровой И.А., Куликова А.Ю., Максимкиной Е.А., Овчинниковой О.А., Рудаковой А.В., Толкушина А.Г., Ягудиной Р.И. и др. Однако многоцентровых исследований на основе фармакоэпидемиологического анализа по совершенствованию фармакотерапии пациентов, страдающих ИБС, с учетом половых особенностей не проводилось.

В этой связи представлялось важным изучить частоту и структуру применения различных кардиотропных средств у женщин и мужчин с хронической ИБС при амбулаторном и стационарном лечении; половые особенности фармакотерапии ИБС; структуру назначения лекарственных препаратов в специализированных стационарах в реальной клинической практике; потребление фармакологических препаратов у пациентов с ИБС; характер затрат, необходимых для лечения пациентов с данным заболеванием, и разработки рекомендаций по оптимизации фармакотерапии данной патологии в регионе с учётом полученных данных.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены фармакоэпидемиологические многоцентровые наблюдения, выполненные на кафедре клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета. Характер исследования – аналитический.

Проведение диссертационного исследования одобрено и разрешено региональным Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №29 от 15 мая 2013года). Поправок к исходному протоколу РЭК не было.

Для анализа стационарного этапа оценивались данные историй болезни (форма 003/у) пациентов с этой патологией. Был проведен комплексный ретроспективный анализ историй болезни 1400 пациентов, в возрасте от 30 до 80 лет, находившихся на стационарном лечении в кардиологических отделениях МО Ставропольского края: кардиологических отделениях ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»; кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя; кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи №1» г. Буденновска; кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» г. Пятигорска; кардиологическом отделении «Георгиевская центральная городская больница, госпитализированных в 2006-2007 гг. и 2010-2012 гг.

Критерии включения:

- пациенты с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения II–III ФК,
- наличие показаний для плановой госпитализации, ввиду утяжеления течения хронической ишемической болезни сердца (Правила организации деятельности кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии, 2013 г.),

- наличие в истории болезни данных о препаратах, разовой, суточной дозе, дате начала и конца приема препаратов, пути введения.

Критерии исключения:

- острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, балонная дилатация коронарных артерий, стентирование коронарных артерий или операция АКШ в ближайшие 12 месяцев до начала исследования;
- пациенты, госпитализированные менее чем на 48 часов;
- наличие сопутствующих хронических заболеваний стадии декомпенсации (хроническая застойная сердечная недостаточность (ХСН IIБ-III), тяжёлое поражение печени и почек, системные и онкологические заболевания, психические заболевания, бронхиальная астма, заболевания желудочно-кишечного тракта и т.д.);
- сложные нарушения ритма сердца (нарушения синоаурикулярной и атриовентрикулярной проводимости, суправентрикулярные тахикардии, узловой ритм, частая экстрасистолия, превышающая 20% от общего числа желудочковых комплексов);
- выраженные исходные нарушения лабораторных показателей крови: гемоглобин < 110 г/л; гематокрит < 33 %; тромбоциты < 100 000 в мкл; лейкоциты < 3500 или > 15 000 в мкл; сывороточный креатинин > 200 мкмоль/л; трехкратное (и более) превышение допустимых значений трансаминаз и креатинфосфокиназы (КФК).

Выбор историй болезни осуществлялся с помощью датчика случайных чисел. Все истории болезни пациентов были разделены на две группы: 600 мужчин (средний возраст $56,68 \pm 10,53$ года) и 800 женщин (средний возраст $64,29 \pm 9,53$ года). Количество женщин, включенных в исследование, несколько больше из-за деления их в дальнейшем на группы в зависимости от длительности постменопаузального периода (табл. 1).

Все обследованные женщины были разделены на две подгруппы. В первой подгруппе длительность постменопаузы составила от 1 года до 4 лет,

во второй подгруппе – свыше 4 лет (классификация Ballinger S.B. et al., 1987). В первую подгруппу вошли 150 пациенток в возрасте 42-55 лет. Во второй подгруппе оказались 650 больных в возрасте от 56 до 80 лет.

Таблица 1

Распределение пациентов, включенных в исследование, по полу и возрасту

Показатели	Мужчины	Женщины РПМП	Женщины ППМП
Количество больных	600	650	150
Средний возраст, лет	56,68±10,53	49,9±0,54	67,6±0,53

В специально разработанную индивидуальную регистрационную карту заносились данные историй болезни: демографические характеристики пациентов (пол, возраст); диагноз; лекарственные средства, которые пациенты принимали на амбулаторном этапе; лекарственные препараты, назначенные пациентам в стационаре, с указанием названия препарата, дозы, пути введения и кратности применения; длительность госпитализации.

Исследование было выполнено в пять этапов.

На первом этапе был проведен анализ клинико-анамнестических данных: возраст, длительность заболевания ишемической болезнью сердца, частота встречаемости в анамнезе: острого нарушения мозгового кровообращения и острого инфаркта миокарда, сахарного диабета, артериальной гипертензии.

На втором этапе изучена сложившаяся практика применения лекарственных средств у женщин и мужчин с ИБС при амбулаторном и стационарном лечении в МО Ставропольского края до внедрения региональных стандартов и обновления национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2006-2007 гг.).

Дана оценка сложившейся практики применения кардиотропных средств у больных хронической ИБС на амбулаторном этапе (оценивались

используемые препараты). Анализ фармакотерапии на амбулаторном этапе проводился по историям болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» (100 мужчин и 200 женщин), так как именно в этом учреждении лекарственный анамнез был наиболее подробным.

Распределение лекарственных препаратов в фармакологические группы (антагонисты кальция, нитраты, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, статины, дезагреганты, метаболические препараты и антиоксиданты, ИАПФ, АРА II, диуретики, препараты, улучшающие мозговой кровоток, и ноотропы, а также НПВС, психотропные препараты и т.д.) проводилось в соответствии с данным Государственного реестра лекарственных средств (<http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

Далее выполнен фармакоэпидемиологический анализ, включавший определение частоты, структуры назначений ЛС при стационарном лечении больных ИБС (Воробьев П.А., 2004), а также анализ потребления лекарственных препаратов в зависимости от торговых и международных непатентованных наименований (МНН). Кроме того, обращалось внимание на структуру назначения лекарственных препаратов, длительность пребывания пациентов в стационаре. Проведена оценка особенностей применения лекарственной терапии у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода. Для выявления общих тенденций в потреблении лекарственных средств был проведен сравнительный анализ применения кардиотропных препаратов у пациентов с ИБС в различных стационарах МО Ставропольского края.

На третьем этапе проведен анализ использования медикаментозной терапии у женщин и мужчин с ИБС при амбулаторном (анализ фармакотерапии на амбулаторном этапе проводился на основании данных лекарственного анамнеза историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» (100 мужчин и 200 женщин), так как именно в этом учреждении лекарственный

анамнез был наиболее подробным) и стационарном лечении в МО Ставропольского края после внедрения региональных стандартов и обновления национальных рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2010-2012 гг.). Проведена оценка особенностей применения лекарственной терапии у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода. Также для выявления общих тенденций в потреблении кардиотропных препаратов был проведен сравнительный анализ применения лекарственных средств у пациентов с ИБС в различных стационарах МО Ставропольского края.

DDD- и ABC/VEN-анализы потребления лекарственных средств у мужчин и женщин с ИБС были проведены после стандартизации фармакотерапии ИБС.

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. Установленная суточная доза ЛС (DDD) – это техническая единица измерения, которая не аналогична рекомендуемой суточной дозе, зависящей от степени тяжести, характера течения заболевания, массы тела пациента и т.д., определяется для тех ЛС, которым присвоен код АТС.

Для оценки интенсивности назначения ЛС нами была использована величина DDDs/100 койко-дней. Для вычисления этого показателя для каждого из изучаемых препаратов подсчитывалась суммарная курсовая доза (у всех пациентов). Полученная величина была разделена на величину DDD для данного препарата, которая была взята из публикуемого ВОЗ издания - Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) index with Defined Daily Doses (DDDs). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (Oslo, Norway January, 2003). Показатели потребления оценивали по международным непатентованным наименованиям (МНН) тех лекарственных средств, которые имели 7-значный АТС-код (5-й уровень классификации) и показатель

DDD, определённый ВОЗ (ATC/DDD Index; URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Общую дозу препарата за весь период госпитализации (TD) рассчитывали по формуле:

$$TD = \text{Суточная доза} \times \text{число дней приёма препарата}$$

Объём потребления (NDDD) определяли по формуле:

$$NDDD = \Sigma TD \text{ препарата} / DDD \text{ препарата}$$

Показатель DDD/100к/дн (процент госпитализированных пациентов, которые ежедневно за время стационарного лечения получали 1 DDD препарата) определяли по формуле:

$$DDD/100 \text{ койко-дней} = (NDDD \text{ препарата} \times 100) / \Sigma \text{ койко-дней всех пациентов}$$

При подсчёте койко-дней первый и последний день госпитализации считали за 1 койко-день.

Распределение сердечно-сосудистых ЛС в группы проводилось в соответствии с анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификацией лекарственных препаратов для медицинского применения (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Dose. Geneva: WHO; 2003. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology) (табл. 2).

Таблица 2

DDD- и АТС-коды сердечно-сосудистых препаратов, применявшихся для лечения пациентов с хронической ишемической болезнью сердца на стационарном этапе лечения

АТС код	МНН	DDD	Ед. измерения
C07AB02	Метопролол	150	мг
C07AB03	Атенолол	75	мг
C07AB07	Бисопролол	10	мг
C07AB12	Небиволол	5	мг
C07AG02	Карведилол	37,5	мг
C07AA05	Пропранолол	160	мг

C10AA01	Симвастатин	30	мг
C10AA02	Ловастатин	45	мг
C10AA04	Флувастатин	60	мг
C10AA05	Аторвастатин	20	мг
C10AA07	Розувастатин	10	мг
C09AA01	Каптоприл	50	мг
C09AA02	Эналаприл	10	мг
C09AA03	Лизиноприл	10	мг
C09AA04	Периндоприл	4	мг
C09AA05	Рамирпил	2,5	мг
C09AA06	Квинаприл	15	мг
C09AA09	Фозиноприл	15	мг
C09AA10	Трандолаприл	2	мг
C09AA11	Спираприл	6	мг
C09AA15	Зофенаприл	30	мг
C09CA01	Лозартан	50	мг
C09CA02	Эпросартан	600	мг
C09CA03	Валсартан	80	мг
C09CA07	Телмисартан	40	мг
C08CA01	Амлодипин	5	мг
C08CA05	Нифедипин	30	мг
C08DA01	Верапамил	240	мг
C08DB01	Дилтиазем	240	мг
C01DA08	Изосорбида динитрат	60	мг
C01DA14	Изосорбида моонитрат	40	мг

Примечание: DDD-коды – опубликованные на сайте ВОЗ

На четвертом этапе был проведен ABC- и VEN-анализ фармакотерапии отдельно для мужчин и для женщин с ИБС.

Код С: Препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

C04 Периферические вазодилататоры

C07 Бета-адреноблокаторы

C08 Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

C09 Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин

C10 Гиполипидемические препараты

ABC/VEN-анализ — методология оценки рациональности использования денежных средств на лекарственные препараты, признанная эффектив-

ной в мировой практике лекарствоведения и рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения к повсеместному применению.

АВС-анализ предполагает распределение лекарственных препаратов по трем классам в зависимости от объемов их потребления на протяжении какого-либо определенного периода (стоимость единицы препарата умножают на количество его упаковок). Класс А — доля лекарственных средств, на которую расходуется основной (80%) объем затрат на фармакотерапию. Класс В — средняя группа лекарственных средств, затраты на которые составляют 15% от всех расходов. Класс С — в совокупности на эту часть лекарственных средств расходуется не более 5% общей суммы расходов, оставшаяся часть ассортимента лекарственных средств с низкой частотой использования.

АВС-анализ позволяет получить точную и объективную картину расходов на медикаментозную терапию. Выборка лекарственных препаратов проводилась из медицинских карт стационарного больного (история болезни). Были проанализированы листы врачебных назначений на протяжении всего периода стационарного лечения каждой исследуемой истории болезни, затем данные внесли в специальные таблицы. При расчете стоимости терапии высчитывали суточную дозу, суммарную дозу полученного всеми пациентами препарата, затем определялись стоимость суточной дозы и суммарные затраты за весь период лечения у всех изученных пациентов.

Для анализа стоимости лекарственных средств расчет строился на основе средних оптовых цен фирм-дистрибьютеров («Катрен», «Протек»). Рассчитывали процент затрат на каждую исследуемую группу препаратов. Далее был проведен формализованный АВС/VEN-анализ, при котором лекарственные препараты были ранжированы в фармакотерапевтические группы (Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

При проведении формализованного АВС-анализа все назначенные лекарственные препараты были распределены по фармакотерапевтическим группам: нитраты, ИАПФ, бета-адреноблокаторы, диуретики, препараты, де-

загреганты и антикоагулянты, статины, метаболические препараты и антиоксиданты (этилиметилгидроксипиридина сукцинат, инозин, триметазидин, милдронат, фосфокретин), антагонисты кальция; препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы (винпоцетин, холина альфосцерат, ницерголин, церебролизин, кортексин, пирацетам); прочие препараты (для лечения хронической сопутствующей патологии, не требующей оказания экстренной помощи), психотропные препараты (нейролептики, транквилизаторы и антидепрессанты), нестероидные противовоспалительные средства. В отдельную группу был выделен физиологический раствор, поскольку, как показало наше исследование, на долю данного препарата приходились значительные затраты. Выполнены расчеты затрат на каждую исследуемую группу. Проведены формализованные ABC/VEN-анализы фармакотерапии исследуемых пациентов.

Группы лекарственных препаратов сводились в таблицы. Далее рассчитывались затраты на каждую. Проводилось ранжирование фармакотерапевтических групп от наиболее затратных к наименее затратным. Высчитывали, сколько процентов от общих затрат на медикаменты приходится на каждую группу. При этом наиболее затратные лекарства объединены в группу, на которую приходится 80% всех издержек (группа «А»). Вторая группа – группа «В» – это менее затратные препараты, на долю которых приходится 15% всех издержек. И, наконец, наименее затратные – 5% всех издержек – составляют группу «С» (Воробьев П.А., 2004).

Каждой группе лекарственных препаратов присваивали индекс жизненной важности: V (vital) – жизненно необходимые препараты, E (essential) – важные и, наконец, индекс N (non-essential) – второстепенные препараты. При ранжировании лекарственных средств по индексу жизненной важности использовался экспертный метод (с участием сотрудников кафедры клинической фармакологии, иммунологии и аллергологии с курсом ПДО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также врачи - клинические фармакологи МО г.Ставрополя), при котором к группе V относят препараты,

абсолютно показанные при данной патологии; Е – важные препараты, чье применение считают возможным, но не необходимым; N – второстепенные технологии. Обычно к последней группе относят препараты или услуги, чья эффективность не доказана, или применение которых при настоящем заболевании не обосновано. Распределение по группам проводилось согласно национальным рекомендациям ВНОК по лечению пациентов со стабильной стенокардией (2008 г): в группу жизненно необходимых (V) были отнесены ИАПФ, дезагреганты, бета-адреноблокаторы и статины, а также нитраты и антагонисты кальция; в группу важных (Е) – диуретики, антикоагулянты, метаболические препараты и антиоксиданты; в группу второстепенных (N) – препараты для лечения сопутствующей хронической патологии, не требующей экстренной помощи, НПВС и психотропные препараты, натрия хлорид 0,9%, а также препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы. Среднюю стоимость лекарственной терапии одного пациента рассчитывали по формуле: общая сумма затрат на лекарственную терапию/количество пациентов.

На пятом этапе был проведен анализ фармакотерапии мужчин и женщин с ИБС по результатам анкетирования врачей с целью выявления их предпочтений в назначении кардиотропных лекарственных средств. По специально разработанной анкете (см. приложение), было опрошено 60 врачей-терапевтов и кардиологов. Среди них врачи стационаров составили 35 человек, специалисты, занимающиеся амбулаторной практикой, – 25 человек. В исследовании принимали участие 35 кардиологов и 25 терапевтов. Стаж работы менее 5 лет имели 6 человек (10%), 5- 10 лет – 13 врачей (21,6%), 10-20 лет – 23 специалиста (38,3%) и более 20 лет стажа имело 17 врачей (28,3%). Таким образом, большинство врачей, участвовавших в исследовании, имеет достаточный стаж работы в лечении пациентов с ИБС, это позволяло им делать выводы, исходя из своего опыта работы.

Был проведен сравнительный анализ приверженности врачей при назначении лекарственных препаратов у мужчин и женщин с ИБС. Анкета раз-

работана с использованием рекомендуемых вопросов ВОЗ (WHO Medicines Strategy, 2000-2003), валидизирована путем опроса сотрудников кафедры клинической фармакологии СтГМУ. В анкету включены 13 вопросов, особое внимание было уделено половым различиям фармакотерапии ИБС (наиболее часто используемые группы препаратов, побочные эффекты, длительность стационарного лечения, приверженность лечению на амбулаторном этапе, наиболее частые причины отказа от фармакотерапии у мужчин и женщин).

Результаты исследования обрабатывались с расчетом абсолютных и относительных величин. Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Statistica v. 6.0 for Windows, разработки StatSoft Inc. (2005). В качестве характеристик выборок количественных признаков рассчитывали среднюю арифметическую выборочных значений (M) и её стандартную ошибку (m). Средние значения в работе представлены в виде $M \pm m$. Для оценки статистической значимости различий количественных признаков был применен критерий t Стьюдента, качественных - точный критерий Фишера. Для всех данных рассчитывался доверительный интервал. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

3.1. Клиническая характеристика больных ИБС

Объектом клинического многоцентрового исследования послужили 800 женщин и 600 мужчин с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения ФК II-III, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер», ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя, ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи» г. Буденновска, ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» г. Пятигорска, ГБУЗ СК «Георгиевская центральная городская больница» 2006-2007 гг. и 2010-2012 гг.

3.1.1. Клиническая характеристика женщин с хронической ИБС

Средний возраст обследованных пациенток составил $64,55 \pm 0,63$ года. Коронарный анамнез до 1 года выявлен у 64 человек (8%), от 1 года до 5 лет – у 266 больных (33,2%), а продолжительностью более 5 лет – у 470 женщин (58,8%). Острый инфаркт миокарда перенесли 213 больных, что составило 26,6%, острое нарушение мозгового кровообращения – 50 пациенток (6%). Только около 1% пациенток перенесли оперативное лечение ИБС (стентирование коронарных артерий).

Наиболее часто в качестве сопутствующего заболевания отмечается артериальная гипертензия – у 768 человек (96%). Сахарный диабет II типа отмечен у 138 больных, то есть у 17,2%.

Все обследованные женщины были разделены на две группы в зависимости от длительности постменопаузального периода. В первой группе дли-

тельность постменопаузы составила от 1 года до 4 лет (ранний постменопаузальный период), во второй группе – свыше 4 лет (поздний постменопаузальный период) (классификация Ballinger S.B. et al., 1987). В первую группу вошли 150 пациенток в возрасте 42-55 лет (средний возраст составил – $49,9 \pm 0,54$ года). Во второй группе оказались 650 больных от 56 до 82 лет (в среднем – $67,6 \pm 0,53$ года).

Острый инфаркт миокарда в первой группе перенесли 47 женщин (31,3%), во второй группе – 166 (25,5%) больных. ОНМК в анамнезе в первой группе не зарегистрировано, во второй группе зарегистрировано у 50 пациенток, что составило около 7,7%.

Среди пациенток первой группы в качестве сопутствующего заболевания артериальная гипертония отмечена у 145 (93,3%) человек. Соответственно, во второй группе исследуемых артериальная гипертония определена у 593 (91,2%) женщин. Сахарный диабет II типа зафиксирован у 23 (15,3%) человек первой группы и у 115 (17,7%) пациенток второй группы (табл. 3).

Таблица 3

Структура распределения заболеваний с учетом тяжести состояния и сопутствующей патологии у женщин с хронической ИБС

Наличие сопутствующей патологии в анамнезе	РПМП		ППМП		ВСЕГО	
	Абсолютное количество больных	Относительное количество больных	Абсолютное количество больных	Относительное количество больных	Абсолютное количество больных	Относительное количество больных
Острый инфаркт миокарда (в анамнезе)	150	31,3%	166	25,5%	213	26,6%
Артериальная гипертония	145	93,3%	593	91,2	768	96%
Сахарный диабет II тип	23	15,3%	115	17,7%	138	17,2%
ОНМК (в анамнезе)	-	-	50	7,7%	50	6%

3.1.2. Клиническая характеристика мужчин, больных хронической ИБС

Средний возраст 600 обследованных пациентов составил $58,9 \pm 0,6$ года. Коронарный анамнез длительностью до 1 года определен у 73 (13,1%) исследуемых мужчин, от 1 года до 5 лет – у 206 (34,3%) человек, а более 5 лет страдали ИБС 314 больных, что составило 52,3%. Острый инфаркт миокарда перенесли 335 пациентов (55,8%) из числа обследуемых, острое нарушение мозгового кровообращения – 48 пациентов (8,0%). Артериальная гипертония в качестве сопутствующего заболевания отмечена у 510 (85,0%) пациентов. Оперативное лечение ИБС (аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий) достоверно чаще проводилось мужчинам, чем женщинам (7% и 1%, соответственно, $p < 0,05$).

Сахарный диабет II тип определен у 59 мужчин, больных ИБС, что составило 9,8% (табл. 4).

Таблица 4

Структура распределения заболеваний с учетом тяжести состояния и сопутствующей патологии у мужчин с хронической ИБС

Диагноз	Абсолютное количество больных	Относительное количество больных
Острый инфаркт миокарда (в анамнезе)	335	55,8%
Артериальная гипертония	510	85,0%
Сахарный диабет II тип	59	9,8%
ОНМК (в анамнезе)	48	8,0%

Таким образом, в исследуемых группах больных ИБС средний возраст женщин ($64,55 \pm 0,63$ года) был выше, чем у пациентов-мужчин ($58,9 \pm 0,6$ года), $p < 0,001$. При этом надо отметить, что более половины обследуемых женщин и мужчин имеют длительный коронарный анамнез.

В наблюдаемой группе 55,8% мужчин перенесли острый инфаркт миокарда, тогда как у женщин – 26,6% ($p<0,05$). Однако среди пациенток чаще артериальная гипертензия – 96% (у мужчин – 85%, $p<0,05$) и сахарный диабет II типа – 17,2% (у мужчин – 9,8%, $p<0,05$). Оперативное лечение ИБС выполнялось чаще мужчинам, чем женщинам, однако в обеих группах частота оперативного лечения была значительно ниже реально необходимой.

3.2. Оценка сложившейся практики применения лекарственных средств у больных ИБС (данные 2006-2007 гг.)

3.2.1. Особенности использования лекарственных препаратов у пациентов с ИБС в амбулаторных условиях (данные 2006-2007 гг.)

Анализ фармакотерапии на амбулаторном этапе проводился по историям болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» (100 мужчин и 200 женщин).

Проведенный анализ лекарственного анамнеза у женщин с ИБС показал, что наиболее часто на догоспитальном этапе использовались ИАПФ, их принимали 56,0% пациенток. На втором месте по частоте применения оказались бета-адреноблокаторы, их использовали 46,0% женщин. Нитраты применяли 39,5% больных. Блокаторы кальциевых каналов регулярно употребляли 25,0%. Метаболические препараты и диуретики принимали, соответственно, 28,5% и 35,0% женщин. В качестве антигипертензивного средства в 7,0% случаев использовались препараты центрального действия («адельфан эзидрекс», «клофелин»). Дезагреганты получали 33,5% больных женщин, статины – 4,0% пациенток.

Мужчины, больные ИБС, чаще женщин принимали нитраты (52,0% и 39,5%, соответственно, $p<0,05$), дезагреганты (47,0% и 33,5%, соответственно, $p<0,05$) и статины (11% и 4%, соответственно, $p<0,05$). Необходимо отме-

титель, что мужчины реже женщин принимали блокаторы кальциевых каналов (16,0% и 25,0%, соответственно), ИАПФ (44,0% и 56,0%, соответственно, $p < 0,05$), диуретики (22,0% и 28,5%, соответственно), бета-адреноблокаторы (34,0% и 46,0%, соответственно, $p < 0,05$), метаболические препараты (24,0% и 35,0%, соответственно, $p < 0,05$) (рис. 2).

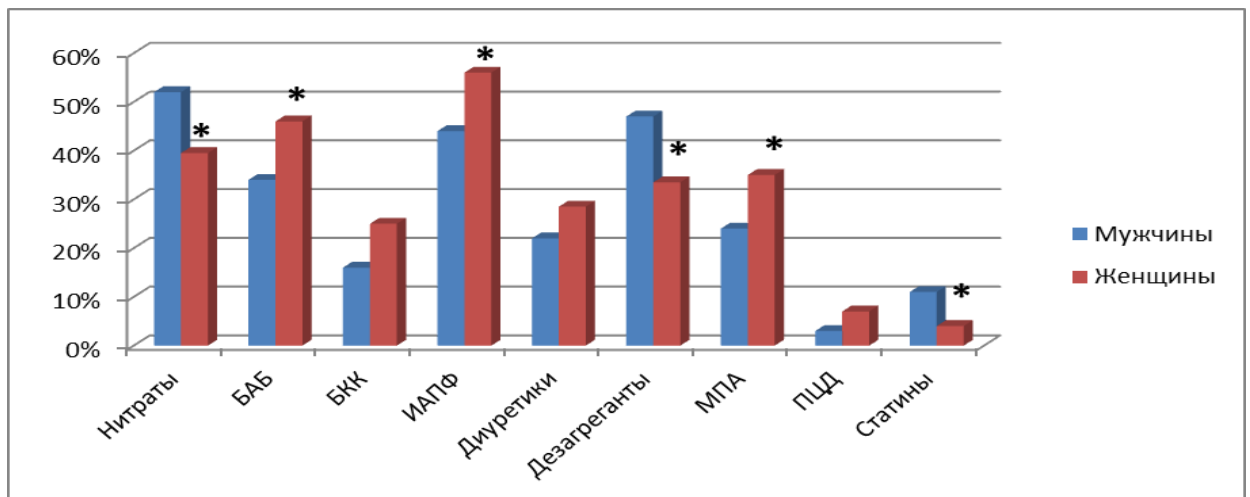


Рисунок 2. Сравнительный анализ амбулаторного применения лекарственных препаратов у мужчин и женщин (данные за 2006-2007 гг.)

БАБ - бета-адреноблокаторы; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ПЦД – препараты центрального действия (адельфан и клофеллин); МПА-метаболические препараты и антиоксиданты;

* - $p < 0,05$ по f-критерию Фишера.

Таким образом, наиболее часто используемыми препаратами в амбулаторной практике 2006-2007 гг. у женщин являются ИАПФ, у мужчин – нитраты. Бета-адреноблокаторы, антиоксиданты и ИАПФ чаще принимали женщины, чем мужчины, в то время как нитраты, статины и дезагреганты чаще принимали мужчины, чем женщины. Несмотря на доказанное отсутствие благоприятного влияния на прогноз заболевания и наличие часто встречающихся побочных эффектов у препаратов центрального действия («адельфана» и «клофелина»), сохраняется прием препаратов данной группы у 3-7% пациентов (мужчин и женщин). Обращает на себя внимание факт низкой частоты приема на догоспитальном этапе дезагрегантов и статинов, препаратов, влияющих на прогноз ИБС и показанных практически всем пациентам при отсутствии противопоказаний.

3.2.2. Особенности использования лекарственных средств у госпитализированных пациентов с ИБС (данные 2006-2007 гг.)

При сравнительном анализе потребления лекарственных средств в условиях стационара у женщин и мужчин с ИБС было отмечено, что у исследуемых женщин наиболее часто (78,8%) в качестве базисной терапии применялись нитраты. У 70,0% пациенток были применены бета-адреноблокаторы. Блокаторы кальциевых каналов были назначены в 34,3%. ИАПФ использовались у 80,3%, дезагреганты – у 78,4% женщин. Диуретическая терапия была применена в 71,4% случаев. Метаболические препараты и антиоксиданты были назначены 64,9% женщин, препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы применялись в 61,9% случаев. У 37% женщин возникала необходимость в использовании психотропных средств, в 23,0% случаев – в назначении НПВС. Статины были назначены 2,3% больных.

У мужчин с ИБС чаще, чем у женщин, назначались нитропрепараты (86,0% и 77,8%, соответственно, $p<0,05$), дезагреганты (87,9% и 78,4%, соответственно, $p<0,05$) и статины (7,4% и 2,3%, $p<0,05$). Необходимо отметить, что мужчинам реже, чем женщинам, были назначены блокаторы кальциевых каналов (25,7% и 34,3%, соответственно, $p<0,05$), бета-адреноблокаторы (58,4% и 70,0%, соответственно, $p<0,05$), ИАПФ (67,3% и 80,3%, соответственно, $p<0,05$), диуретики (53,3% и 63,5%, соответственно, $p<0,05$), метаболические препараты и антиоксиданты (56,4% и 64,9%, соответственно, $p<0,05$). Кроме того, препараты психотропного действия применялись у мужчин в 25,7% случаев, что также достоверно реже по сравнению с женщинами (37%). Препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы применялись в 36,7%, а у женщин – в 61,9% случаев ($p<0,05$).

Таким образом, у женщин по сравнению с мужчинами чаще возникала необходимость к коррекции терапии, чаще применялись такие препараты как бета-адреноблокаторы, ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов, диуретики

(рис. 3). Среднее количество назначенных препаратов у женщин и мужчин было примерно одинаковым ($9,4 \pm 2,8$ и $8,01 \pm 2,4$, соответственно). Женщинам чаще назначали НПВС, антидепрессанты и транквилизаторы, препараты, улучшающие мозговой кровоток, и ноотропы. При этом продолжительность стационарного лечения у женщин и мужчин практически не отличалась ($13,58 \pm 2,8$ дня и $12,94 \pm 2,3$ дня, соответственно).

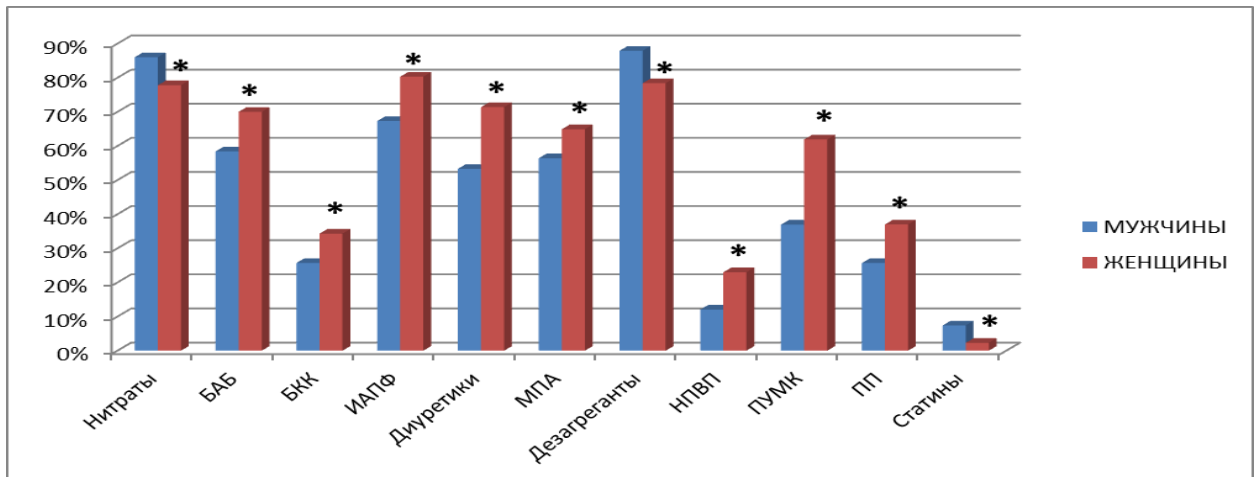


Рисунок 3. Применение лекарственных препаратов в стационаре у мужчин и женщин (данные 2006-2007 гг.)

БАБ-бета-адреноблокаторы; БКК-блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты; ПУМК – препараты, улучшающие мозговое кровообращение и ноотропы; ПП-психотропные препараты; МПА-метаболические препараты и антиоксиданты;

* - $p < 0,05$, по f -критерию Фишера.

3.2.3. Применение лекарственных препаратов в зависимости от длительности постменопаузального периода у женщин (данные 2006-2007 гг.)

Для эффективной фармакотерапии ИБС женщинам, находящимся в РПМП, были применены пролонгированные нитраты в 77,1% случаев и деагреганты – 81,4% случаев (рис. 4). Блокаторы кальциевых каналов были использованы у 27,1% женщин. Метаболические препараты и бета-адреноблокаторы применялись у 78,6% пациенток первой группы. Мочегонные средства были назначены 64,3% больных. ИАПФ применяли у 72,9% женщин. В качестве дополнительной фармакотерапии 25,7% пациенток пер-

вой группы были введены в лечение психотропные препараты, 12,9% - НПВС, больше половины пациенток (57,1%) получали в лечении препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы.

Анализ медикаментозного лечения женщин в ППМП показал, что наиболее используемыми группами препаратов являлись ИАПФ и нитраты (81,5% и 82,0%, соответственно). Блокаторы кальциевых каналов назначались 36,0% женщин. Бета-адреноблокаторы и дезагреганты были назначены 68,0% и 77,7% пациенток, соответственно. В 73,0% случаев к терапии были добавлены мочегонные средства, в 61,7% случаев – метаболические препараты и антиоксиданты. Для лечения сопутствующих состояний к фармакотерапии ИБС пациенткам в ППМП были назначены НПВС (25,3%), более половины пациенток (63%) получали препараты, улучшающие мозговой кровоток, и ноотропы. Психотропные препараты («Феназепам», «Эглонил», «Коаксил») были назначены 39,7% женщин (рис. 4).

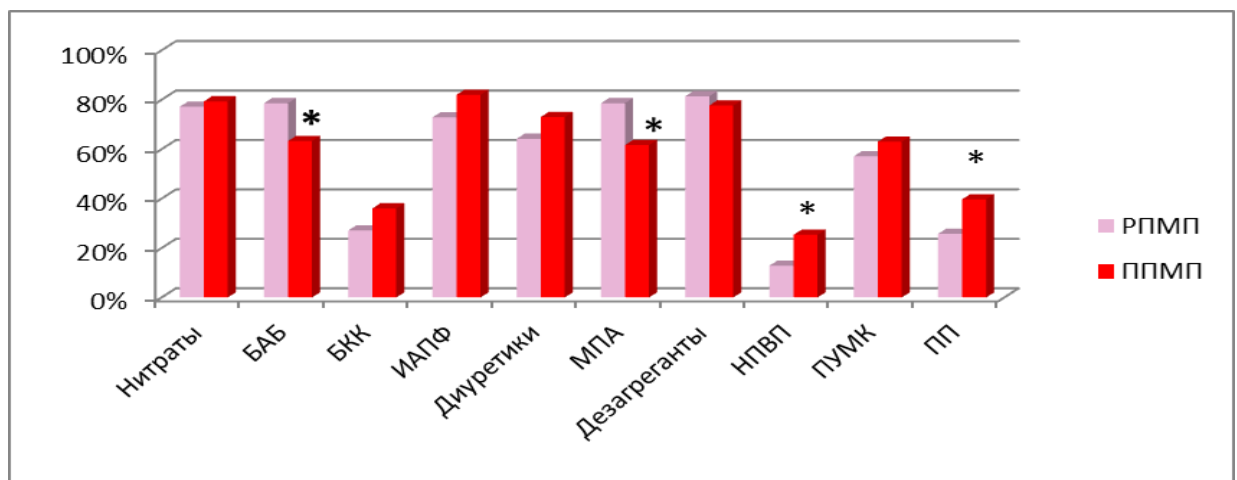


Рисунок 4. Применение лекарственных препаратов в стационаре у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода (данные 2006-2007 гг.)

РПМП – женщины в раннем постменопаузальном периоде, ППМП – женщины в позднем постменопаузальном периоде, БАБ-бета-адреноблокаторы; БКК-блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты; ПУМК – препараты, улучшающие мозговое кровообращение и ноотропы; ПП-психотропные препараты; МПА-метаболические препараты и антиоксиданты; * - $p < 0,05$, по f -критерию Фишера.

Таким образом, при сравнительном анализе лекарственной терапии у госпитализированных женщин в зависимости от длительности менопаузы, было отмечено, что в старшей возрастной группе чаще использовались НПВС ($p<0,05$), психотропные лекарственные средства ($p<0,05$). Отмечалась также тенденция к более частому использованию ИАПФ, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков, препаратов, улучшающих мозговой кровоток, и ноотропов. Достоверно реже, чем у женщин РПМП, у них использовались бета-адреноблокаторы ($p<0,05$) и антиоксиданты ($p<0,05$).

3.2.4. Анализ применения лекарственных средств у пациентов с ИБС в отдельных кардиологических стационарах Ставропольского края (данные 2006-2007 гг.)

В кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя самыми часто применяемыми препаратами у пациенток с хронической ИБС были ИАПФ, их получали 86,0% больных, в 80,0% случаев были назначены нитраты и дезагреганты, диуретики принимали 82,0% женщин. Антиоксиданты были назначены 60,0% женщин. Антиангинальные препараты группы бета-адреноблокаторов получали лишь 56,0% пациенток, блокаторы кальциевых каналов – 40,0% больных. НПВП были назначены в 42,0% случаев, терапию психотропными лекарственными средствами получали около половины женщин (табл. 5).

По сравнению с пациентками, мужчины, находившиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя, получали меньшее количество лекарственных препаратов. Наиболее назначаемыми препаратами были дезагреганты и нитраты (88,0%).

За ними следовали ИАПФ - 84,0% пациентов. В 62,0% случаев применялись диуретические препараты. Лишь около половины пациентов (52,0%)

принимали бета-адреноблокаторы, 38,0% больных получали в качестве антиангинальных препаратов блокаторы медленных кальциевых каналов.

Таблица 5

Частота назначения различных групп препаратов у мужчин и женщин с ИБС в условиях кардиологического отделения
ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=50	Частота применения (%) Мужчины, n=50
Нитраты	80,0	88,0
ИАПФ	86,0	84,0
Бета-адреноблокаторы	56,0	52,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	40,0	38,0
Диуретики	82,0	62,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	60,0*	28,0
Дезагреганты	80,0	88,0
НПВС	42,0*	12,0
Психотропные лекарственные средства	50,0	44,0

* - при $p < 0,05$, по f-критерию Фишера.

Необходимо отметить, что женщины чаще мужчин получали диуретики, метаболические препараты и антиоксиданты, бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, ИАПФ, в то время как нитраты и дезагреганты чаще назначались мужчинам. В качестве дополнительной терапии мужчинам реже назначали НПВС – 12,0% по сравнению с женщинами – 42,0% ($p < 0,01$). Психотропные препараты принимали около половины мужчин и женщин (44,0% и 50,0%, соответственно).

В кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи» г. Буденновска распределение назначаемых лекарственных препаратов оказалось следующим (табл. 6). Сравнительный анализ фармакотерапии у мужчин и женщин показал, что у пациентов (вне зависимости от пола), госпитализированных в ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи» г. Буденновска, на

первом месте по применению находились нитраты, далее следовали дезагреганты, метаболические препараты и антиоксиданты.

Таблица 6

Частота назначения различных групп лекарственных препаратов у мужчин и женщин с ИБС в условиях кардиологического отделения ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи» г.Буденновска

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=50	Частота применения (%) Мужчины, n=50
Нитраты	82,0	86,0
ИАПФ	68,0	52,0
Бета-адреноблокаторы	54,0*	28,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	28,0	24,0
Диуретики	52,0	34,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	88,0	84,0
Дезагреганты	88,0	92,0
НПВС	20,0	20,0
Психотропные лекарственные средства	22,0	14,0

* - при $p < 0,05$, по t -критерию Фишера.

ИАПФ принимали лишь 68% женщин и 52,0% мужчин, блокаторы медленных кальциевых каналов - 28,0% и 24,0% пациентов (соответственно). Следует отметить, что женщины чаще мужчин принимали бета-адреноблокаторы (54,0% и 28,0%, соответственно, $p < 0,05$), диуретики (52,0% и 34,0%, соответственно), метаболические препараты и антиоксиданты (88,0% и 44,0%, соответственно).

В кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» г. Пятигорска частота назначения лекарственных препаратов пациентам с хронической ИБС выглядела следующим образом (табл. 7). Сравнительный анализ показал, что самыми назначаемыми препаратами у женщин с ИБС в ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» г. Пятигорска были метаболические препараты, их получали 92,0% пациенток, далее следова-

ли нитраты – 76,0% женщин. ИАПФ и бета-адреноблокаторы принимали 70,0% и 72,0% пациенток, соответственно.

Таблица 7

Частота назначения различных групп препаратов у мужчин и женщин с ИБС в условиях кардиологического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» г.Пятигорска

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=50	Частота применения (%) Мужчины, n=50
Нитраты	76,0	86,0
ИАПФ	70,0	62,0
Бета-адреноблокаторы	72,0	62,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	32,0*	10,0
Диуретики	54,0	46,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	92,0	84,0
Дезагреганты	48,0*	74,0
НПВС	30,0*	12,0
Психотропные лекарственные средства	38,0*	18,0

* - при $p < 0,05$, по f -критерию Фишера.

В 54,0% случаев назначали диуретические средства. Обращает на себя внимание факт низкой приверженности кардиологов назначению дезагрегантов у женщин с ИБС – лишь 48,0% больных получали препараты данной группы. В качестве дополнительной терапии 38,0% женщин получали психотропные препараты и в 30,0% случаев - НПВС.

Мужчины по сравнению с женщинами значительно чаще принимали дезагреганты и нитраты, реже - блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, НПВС и психотропные лекарственные средств.

Распределение препаратов по частоте использования у пациентов с ИБС, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Георгиевская центральная городская больница», оказалось следующим образом (табл. 8). При анализе отмечено, что наиболее часто применяемыми препаратами для лечения ИБС в г. Георгиевске являются нитраты и дезагреганты, их принимали более 90% пациентов обоего пола.

Далее следуют бета-адреноблокаторы, которые принимали 74,0% мужчин и 82,0% женщин, и диуретики (более 70% больных мужчин и женщин). Несколько реже назначались мужчинам, чем женщинам, ИАПФ, бета-адреноблокаторы и метаболические препараты.

Таблица 8

Частота назначения различных групп препаратов у мужчин и женщин с хронической ИБС в условиях кардиологического отделения ГБУЗ СК «Георгиевская центральная городская больница»

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=50	Частота применения (%) Мужчины, n=50
Нитраты	88,0	96,0
ИАПФ	82,0	68,0
Бета-адреноблокаторы	82,0	74,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	30,0	14,0
Диуретики	78,0	70,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	70,0	52,0
Дезагреганты	90,0	96,0
НПВС	36,0*	10,0
Психотропные лекарственные средства	34,0*	10,0

* - при $p < 0,05$, по f-критерию Фишера.

Следует отметить, что женщинам значительно чаще, чем мужчинам, назначались НПВС (36,0% и 10,0%, соответственно), блокаторы медленных кальциевых каналов (30,0% и 14,0%, соответственно) и психотропные препараты (34,0 и 10,0%, соответственно).

В ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» частота применения различных препаратов оказалась следующей (табл. 9). У женщин наиболее часто применялись ИАПФ (84,0%), дезагреганты (78,0%), диуретики (76,0%), нитраты (74,0%) и бета-адреноблокаторы (74,0%). У мужчин наиболее принимаемыми препаратами были нитраты (80,0%), дезагреганты (88,0%) и бета-адреноблокаторы (68,0%). При этом у них несколько реже, чем у женщин, применялись ИАПФ (68,0% и 84,0%, соответственно), диуретики (54,0% и 76,0%, соответственно).

Таблица 9

Частота назначения различных групп препаратов у мужчин и женщин с хронической ИБС в условиях кардиологических отделений в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=200	Частота применения (%) Мужчины, n=100
Нитраты	74,0	80,0
ИАПФ	84,0*	68,0
Бета-адреноблокаторы	74,0	68,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	36,0	34,0
Диуретики	76,0*	54,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	52,0	44,0
Дезагреганты	78,0	88,0
НПВС	13,0	10,0
Психотропные лекарственные средства	38,0	32,0

* - при $p < 0,05$, по f-критерию Фишера.

Таким образом, при анализе лекарственной терапии хронической ишемической болезни сердца в кардиологических стационарах Ставропольского края у мужчин и женщин были выявлены следующие особенности терапии: сохранилась общая тенденция к более частому назначению женщинам, по сравнению с мужчинами, ИАПФ, диуретиков, метаболических препаратов и бета-адреноблокаторов, в то время как нитраты и дезагреганты назначались чаще мужчинам. В качестве дополнительной терапии пациенткам активнее назначали НПВС и психотропные препараты.

3.3. Оценка сложившейся практики применения лекарственных средств у больных хронической ИБС (данные 2010-2012 гг.)

3.3.1. Особенности использования лекарственных средств у пациентов с ИБС в амбулаторных условиях (данные 2010-2012 гг.)

Анализ фармакотерапии на амбулаторном этапе проводился по историям болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ

«Краевой клинический кардиологический диспансер» (100 мужчин и 200 женщин). Проведенный сравнительный анализ лекарственного анамнеза у женщин с ИБС показал, что наиболее часто применялись дезагреганты, их принимали 67,0% пациенток. На втором месте находились бета-адреноблокаторы, используемые у 56,0% женщин. ИАПФ принимали 56,5% пациенток, блокаторы кальциевых каналов - 24,0%, нитраты – 39,0% больных. Метаболические препараты и диуретики принимали (соответственно) 23,5% и 35,5% женщин. В качестве антигипертензивного средства в 4,0% случаев использовались препараты центрального действия («Клофелин», «Физиотенз»). Антагонисты ангиотензиновых рецепторов (АРА II) получали 9,5% больных женщин, статины - 15,0% пациенток.

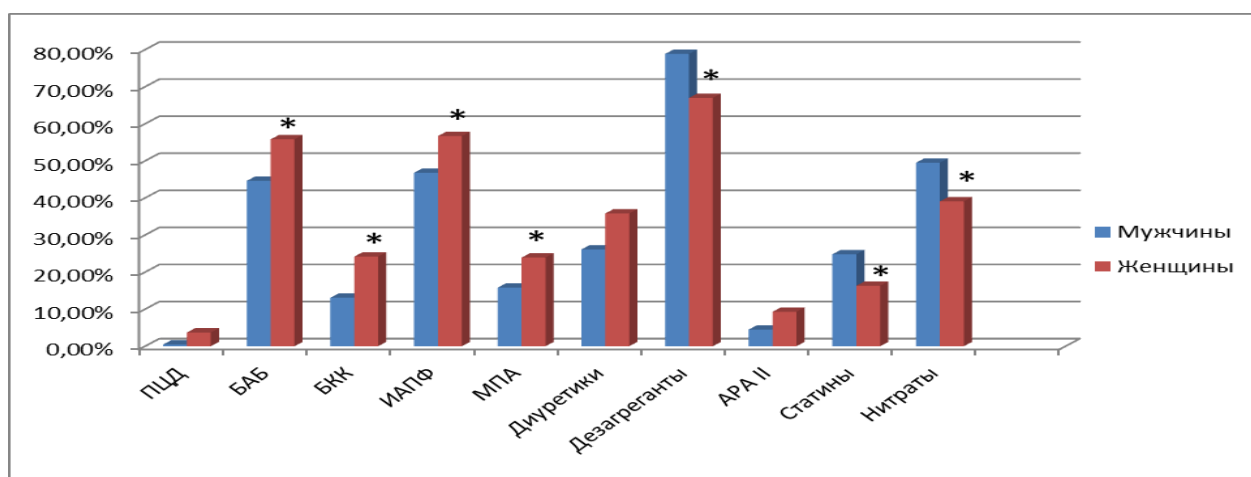


Рисунок 5. Сравнительный анализ амбулаторного применения лекарственных препаратов у мужчин и женщин с ИБС (2010-2012 гг.)

ПЦД – препараты центрального действия; БАБ – бета-адреноблокаторы; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты ангиотензиновых рецепторов II типа; МПА-метаболические препараты и антиоксиданты; * - при $p < 0,05$, по f-критерию Фишера.

Мужчины реже, чем женщины, получали бета-адреноблокаторы (44,0% и 56,0%, соответственно, $p < 0,05$), блокаторы кальциевых каналов (13,0% и 24,0%, $p < 0,05$), диуретики (23,5% и 35,5%), АРА II (4,0% и 9,5%), метаболические препараты (15,0% и 24,5%, $p < 0,05$), ИАПФ (46,0% и 56,5%, $p < 0,05$), антигипертензивные препараты центрального действия (1,0% и 4,0%). Мужчины чаще женщин использовали дезагреганты (79,0% и 67,0%, соответ-

венно, $p < 0,05$), нитраты (50,0% и 39,0%, $p < 0,05$) и статины (25,0% и 15,0%, $p < 0,05$) (рис. 5).

Таким образом, наиболее часто используемыми препаратами в амбулаторной практике у женщин и мужчин являются дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель). Бета-адреноблокаторы и ИАПФ принимали около половины пациентов (мужчин и женщин). Блокаторы кальциевых каналов, диуретики, антиоксиданты и АРА II чаще принимали женщины, чем мужчины. При этом статины, препараты, показанные всем пациентам с ИБС при отсутствии противопоказаний, принимали только каждый четвертый мужчина и каждая шестая женщина.

3.3.2. Особенности использования лекарственных средств у госпитализированных пациентов с ИБС (данные 2010-2012 гг.)

При сравнительном анализе потребления лекарственных средств в условиях стационара у женщин и мужчин с ИБС было отмечено, что у исследуемых женщин наиболее часто (87,0%) применялись дезагреганты. Блокаторы кальциевых каналов были назначены в 29,3% случаев, ИАПФ использовались у 58,0%, нитраты – у 41,5%, статины - у 57,3% женщин. У 77,0% пациенток были применены бета-адреноблокаторы. Диуретическая терапия использовалась у 61,0% больных. Метаболические препараты и антиоксиданты назначались в 69,0%, а препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы применялись в 61,3% случаев. В 17,3% случаев женщины принимали психотропные средства. НПВС применялись у 23,3% женщин.

У исследуемых мужчин с ИБС чаще, чем у женщин, назначались нитропрепараты (52,7% и 41,5%, соответственно, $p < 0,05$), дезагреганты (97,3% и 87,0%, соответственно, $p < 0,05$), статины (69,3% и 57,3%, соответственно, $p < 0,05$), ИАПФ (67,0% и 58,0%, соответственно, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что мужчинам реже, чем женщинам, были назначены блокаторы кальциевых каналов (29,3% и 32,3%, соответственно), бета-адреноблокаторы

(69,7% и 77,0%, соответственно), АРА II (17,3% и 24,5%, $p<0,05$), диуретики (51,0% и 61,0%, $p<0,05$), метаболические препараты и антиоксиданты (60,6% и 69%, $p<0,05$). Кроме того, препараты психотропного действия применялись у мужчин в 7,2% случаев, что также достоверно ($p<0,05$) реже по сравнению с женщинами (17,3%). Препараты, улучшающие мозговое кровообращение, назначались 45,9% мужчин, НПВС - 16,7% пациентов (рис.6).

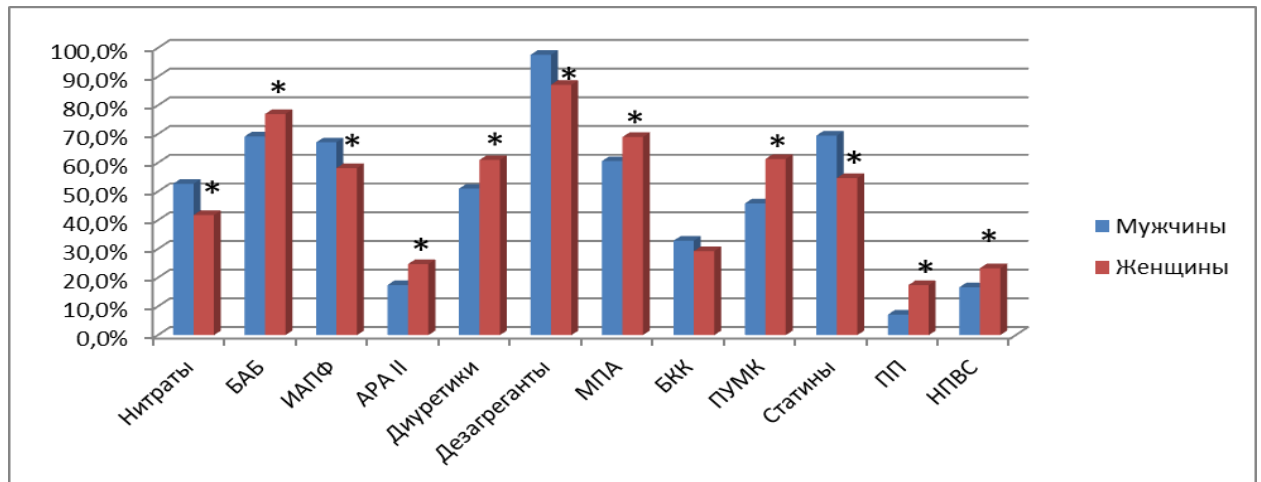


Рисунок 6. Применение лекарственных средств у больных хронической ИБС в стационарных условиях (2010-2012 гг.)

БАБ – бета-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты ангиотензиновых рецепторов II типа; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ПУМК – препараты, улучшающие мозговое кровообращение и ноотропы; НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты, ПП-психотропные препараты; МПА-метаболические препараты и антиоксиданты;

* - при $p<0,05$, по f-критерию Фишера.

Таким образом, женщинам, по сравнению с мужчинами, чаще применялись такие препараты как бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, диуретики, АРА II (рис. 7). Среднее количество назначенных препаратов у женщин было несколько выше, чем у мужчин ($9,4\pm 2,8$ и $8,01\pm 2,4$ препарата, соответственно). Женщинам чаще назначали НПВС, антидепрессанты и транквилизаторы, препараты, улучшающие мозговой кровоток. При этом необходимо отметить, что препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией (гиполипидемические и антитромбоцитарные), которые должны назначаться всем пациентам при отсутствии противопоказаний, женщинам применялись достоверно реже, чем мужчинам.

3.3.3. Применение лекарственных препаратов в зависимости от длительности постменопаузального периода у женщин (данные 2010-2012 гг.)

Для эффективной фармакотерапии ИБС женщинам, находящимся в РПМП, были применены бета-адреноблокаторы в 88,1% случаев и дезагреганты – в 76,3%, а также статины - в 71,2% случаев (рис. 7). Блокаторы кальциевых каналов были использованы у 16,9% женщин. ИАПФ и нитраты применялись у 59,3% и 37,3% пациенток первой группы, соответственно. Мочегонные средства были назначены 61% больных. Метаболические препараты и антиоксиданты применялись у 81,4% женщин. В 12% случаев были назначены АРА II. В качестве дополнительной фармакотерапии 16,9% пациенток первой группы были введены в лечение психотропные препараты. Половина пациенток получали лечение препаратами, улучшающими мозговое кровообращение, и ноотропами (49,2%).

Анализ медикаментозного лечения женщин в ППМП показал, что наиболее используемыми группами препаратов являлись бета-адреноблокаторы и дезагреганты (77,4% и 89,91%, соответственно). Блокаторы кальциевых каналов назначались 32,5% женщин, АРА II – 27,6%, нитраты и ИАПФ были назначены 42,5% и 57,9% пациенток, соответственно. В 61,0% случаев - к терапии были добавлены мочегонные средства, в 66,6% случаев - метаболические препараты и антиоксиданты.

Статины были назначены 54,4% женщин. Для лечения сопутствующих состояний к фармакотерапии ИБС пациенткам в ППМП были назначены НПВС (24,5%), более половины пациенток (63,7%) получали препараты, улучшающие мозговой кровоток, и ноотропы. Психотропные препараты были назначены 17,5% женщин (рис. 7).

Таким образом, при сравнительном анализе назначения лекарственных средств госпитализированным женщинам в зависимости от длительности менопаузы было отмечено, что в старшей возрастной группе (ППМП) чаще ис-

пользовались дезагреганты ($p<0,05$), АРА II ($p<0,05$), блокаторы кальциевых каналов ($p<0,05$), психотропные лекарственные средства, препараты, улучшающие мозговой кровоток, и ноотропы ($p<0,05$).

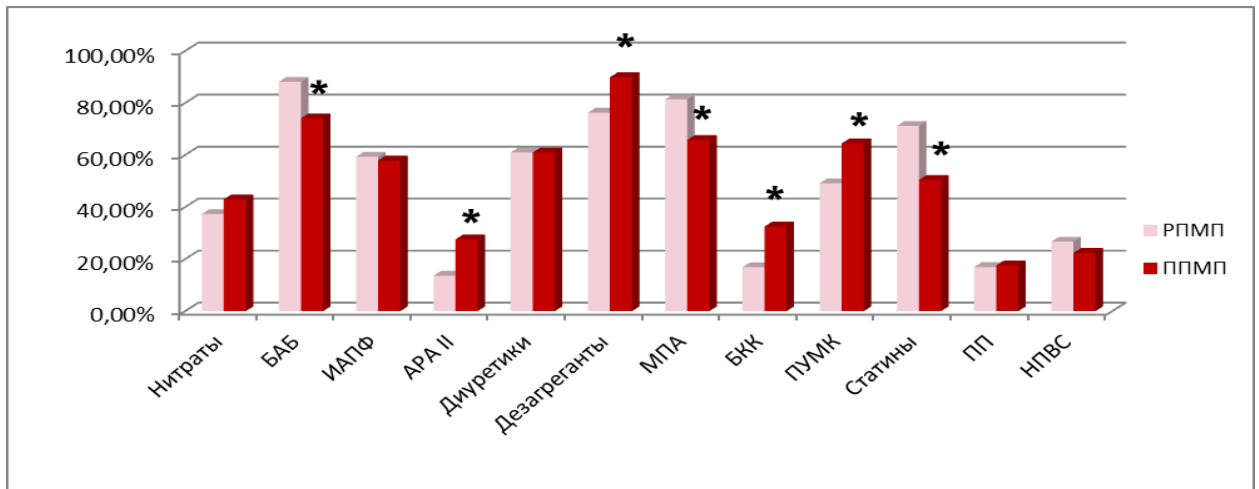


Рисунок 7. Применение лекарственных средств у пациенток с ИБС в раннем постменопаузальном и позднем постменопаузальном периодах в стационарных условиях (2010-2012 гг.)

РПМП – ранний постменопаузальный период, ППМП – поздний постменопаузальный период. БАБ – бета-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты ангиотензиновых рецепторов II типа; БКК - блокаторы кальциевых каналов; ПУМК – препараты, улучшающие мозговое кровообращение и ноотропы; ПП - психотропные препараты; НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты; МПА-метаболические препараты и антиоксиданты;

* при $p<0,05$, по f-критерию Фишера.

Значительно реже, чем у женщин РПМП, у них использовались бета-адреноблокаторы ($p<0,05$), антиоксиданты ($p<0,05$) и статины ($p<0,05$). Кроме того, необходимо отметить, что среднее количество применяемых препаратов у женщин первой группы было несколько меньше, чем у пациенток в ППМП ($8,8\pm 2,4$ и $9,6\pm 2,8$ препарата, соответственно). Длительность пребывания в стационаре у женщин в РПМП и ППМП была примерно одинаковой ($13,74\pm 2,6$ и $13,54\pm 2,8$ дня, соответственно).

3.3.4. Анализ применения лекарственных средств у пациентов с ИБС в кардиологических стационарах Ставропольского края (данные 2010-2012 гг.)

В кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя самыми часто применяемыми препаратами у пациенток с ИБС были метаболиты и антиоксиданты (86%), дезагреганты (78,0%), и бета-адреноблокаторы (80%). В 56,0% случаев были назначены диуретики, нитраты – в 52% случаев. ИАПФ принимали 34,0% женщин, АРА II 40,0% пациенток. Статины были назначены 42,0% женщин. Антиангинальные препараты группы блокаторов кальциевых каналов получали 36,0% пациенток. Фармакотерапия сопутствующих заболеваний осуществлялась НПВП в 46,0% случаев, терапию психотропными лекарственными средствами получали 46,0% женщин (табл. 10).

Таблица 10

Частота назначения различных групп препаратов у мужчин и женщин с ИБС
в условиях кардиологического отделения
в ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г.Ставрополя

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=50	Частота применения (%) Мужчины, n=50
Нитраты	52,0	58,0
ИАПФ	34,0	48,0
АРА II	40,0	30,0
Бета-адреноблокаторы	80,0	74,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	32,0	36,0
Диуретики	56,0	58,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	86,0	74,0
Дезагреганты	78,0	96,0
Статины	42,0	54,0
НПВС	46,0*	16,0
Психотропные лекарственные средства	46,0*	10,0

* при $p < 0,05$, по f-критерию Фишера.

Наиболее назначаемыми препаратами у мужчин, находившихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» г. Ставрополя, были антиоксиданты 74,0,0% и дезагреганты 96,0% пациентов. ИАПФ были назначены 48,0% мужчин, бета-адреноблокаторы принимали 74,0% больных. В 58,0% случаев применялись

диуретические препараты и нитраты. Гиполипидемические препараты были назначены 54% мужчин, а 32,0% больных получали в качестве антиангинальных препаратов блокаторы медленных кальциевых каналов. Необходимо отметить, что женщины несколько чаще мужчин получали АРА II (40,0% и 30,0%, соответственно), препараты метаболического действия (86,0% и 74,0%, соответственно). В качестве дополнительной терапии мужчинам гораздо реже назначали НПВС – 16,0% по сравнению с женщинами – 46,0%. Психотропные препараты женщины принимали чаще мужчин (46,0% и 10,0%, соответственно).

В кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи» г. Буденновска распределение назначаемых лекарственных препаратов у пациентов оказалось следующим (табл. 11).

Таблица 11

Частота назначения различных групп лекарственных препаратов у мужчин и женщин с ИБС в условиях кардиологического отделения
ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи» г.Буденновска

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=50	Частота применения (%) Мужчины, n=50
Нитраты	50,0	60,0
ИАПФ	36,0	46,0
АРА II	32,0	24,0
Бета-адреноблокаторы	50,0	44,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	30,0	34,0
Диуретики	58,0	44,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	78,0	70,0
Дезагреганты	92,0	98,0
Статины	36,0	48,0
НПВС	18,0	24,0
Психотропные лекарственные средства	18,0	12,0

Сравнительный анализ фармакотерапии у мужчин и женщин показал, что у пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СК «Краевой центр специализированных видов медицинской помощи» г. Буденновска,

зированных видов медицинской помощи» г. Буденновска, на первом месте по применению находились дезагреганты и антиоксиданты (табл. 11). ИАПФ принимали лишь 36,0% женщин и 46,0% мужчин, блокаторы медленных кальциевых каналов - 30,0% и 34,0% пациентов (соответственно), статины - 36,0% женщин и 48,0% мужчин. Следует отметить, что женщины несколько чаще мужчин принимали бета-адреноблокаторы (50,0 и 44,0%, соответственно), диуретики (58,0 и 44,0%), антиоксиданты (78,0 и 70,0%).

В кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» г. Пятигорска частота назначения препаратов пациентам с ИБС выглядела следующим образом (табл. 12).

Таблица 12

Частота назначения различных групп препаратов у мужчин и женщин с ИБС в условиях кардиологического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» г.Пятигорска

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=50	Частота применения (%) Мужчины, n=50
Нитраты	36,0	40,0
ИАПФ	44,0	66,0
АРА II	36,0*	18,0
Бета-адреноблокаторы	78,0	72,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	22,0	26,0
Диуретики	60,0*	40,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	92,0	84,0
Дезагреганты	80,0	96,0
Статины	44,0	60,0
НПВС	20,0	16,0
Психотропные лекарственные средства	14,0	8,0

* при $p < 0,05$, по f-критерию Фишера.

Сравнительный анализ показал, что самыми назначаемыми препаратами у женщин с ИБС в кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Городская клиническая больница» г.Пятигорска были препараты метаболического действия, их получали 92,0% пациенток. ИАПФ и бета-адреноблокаторы принимали 44,0 и 78,0% пациенток, соответственно. В 60,0% случаев назначали

диуретические средства, АРА II принимали 36,0% пациенток. Дезагреганты получали 80,0% больных, статины – 44,0%, нитраты - 36,0%. В качестве терапии сопутствующих заболеваний 14,0% женщин получали психотропные препараты и в 20,0% случаев - НПВС. Мужчины по сравнению с женщинами чаще принимали нитраты (40,0%, и 36,0%, соответственно), ИАПФ (66,0 и 44,0%), статины (60,0% и 44,0%), дезагреганты (96,0% и 80,0%), блокаторы кальциевых каналов (26,0% и 22,0%). Мужчинам реже назначались бета-адреноблокаторы (72,0% и 78,0%), НПВС (16,0% и 20,0%).

Распределение препаратов по частоте использования у пациентов с ИБС, лечившихся в кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Георгиевская центральная городская больница», представлено в таблице 13.

Таблица 13

Частота назначения различных групп препаратов у мужчин и женщин с ИБС в условиях кардиологического отделения ГБУЗ СК «Георгиевская центральная городская больница»

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=50	Частота применения (%) Мужчины, n=50
Нитраты	70,0	74,0
ИАПФ	78,0	86,0
АРА II	12,0	6,0
Бета-адреноблокаторы	80,0	76,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	22,0	22,0
Диуретики	58,0	52,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	64,0	50,0
Дезагреганты	94,0	100,0
Статины	80,0	90,0
НПВС	20,0	12,0
Психотропные лекарственные средства	8,0*	0

* при $p < 0,05$, по f-критерию Фишера.

При анализе отмечено, что наиболее часто используемыми препаратами для лечения ИБС в кардиологическом отделении ГБУЗ СК «Георгиевская центральная городская больница» являются дезагреганты: их принимали более 90% пациентов обоего пола. Далее следуют ИАПФ и статины, которые

принимали около 80% пациентов, а бета-адреноблокаторы - более 70% больных. Несколько чаще назначались мужчинам, чем женщинам, нитраты (74,0% и 70,0% пациентов, соответственно), в то время как препараты метаболитического действия назначались реже (50,0% и 64,0%, соответственно). Следует отметить, что женщинам чаще, чем мужчинам, назначались НПВС (20,0 и 12,0%, соответственно).

В ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер» частота применения различных препаратов была следующей (табл. 14).

Таблица 14

Частота назначения различных групп препаратов у мужчин и женщин с ИБС, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ СК «Краевой клинический кардиологический диспансер»

Группа препаратов	Частота применения (%) Женщины, n=200	Частота применения (%) Мужчины, n=100
Нитраты	31,0	42,0
ИАПФ	68,0	78,0
АРА II	19,0	13,0
Бета-адреноблокаторы	82,0	76,0
Блокаторы медленных кальциевых каналов	32,0	38,0
Диуретики	64,0	56,0
Метаболические препараты и антиоксиданты	58,0*	43,0
Дезагреганты	88,0	97,0
Статины	64,0	82,0
НПВС	20,0*	9,0
Психотропные лекарственные средства	13,0*	6,0

* при $p < 0,05$, по f -критерию Фишера.

Из таблицы 14 видно, что у женщин наиболее часто применялись ИАПФ (68,0%), дезагреганты (88,0%), бета-адреноблокаторы (82,0%). У мужчин наиболее принимаемыми препаратами были ИАПФ (78,0%), дезагреганты (97,0%), бета-адреноблокаторы (76,0%) и статины (82,0%). При этом у них реже, чем у женщин, применялись АРА II (13,0 и 19,0%, соответственно), психотропные препараты (6,0 и 13,0%).

Таким образом, при анализе лекарственной терапии ишемической болезни сердца в кардиологических стационарах МО Ставропольского края у мужчин и женщин были выявлены следующие особенности терапии: сохранилась общая тенденция к более частому назначению женщинам, по сравнению с мужчинами, бета-адреноблокаторов, диуретиков, антиоксидантов, а также АРА II. В качестве дополнительной терапии пациенткам активнее использовали НПВС, психотропные препараты.

3.4. Фармакоэпидемиология лекарственных препаратов пациентов с ИБС на стационарном этапе

3.4.1. Фармакоэпидемиология лекарственных средств у женщин с ИБС на стационарном этапе лечения

Анализ фармакотерапии с учетом МНН показал, что в 2006-2007 гг. ИАПФ в 28% представлены эналаприлом, периндоприл назначался в 8% случаев, лизиноприл - в 24%, каптоприл – в 23%, квинаприл — в 1%, а фозиноприл — в 12%, спираприл – в 4% (рис. 8). В 2010-2012 годах структура потребления ИАПФ изменилась: наиболее часто стали назначать периндоприл (32%). Снизилось применение каптоприла (с 23% до 12%) и эналаприла (с 28% до 10%). В 11% случаев врачи предпочитали назначать рамиприл.

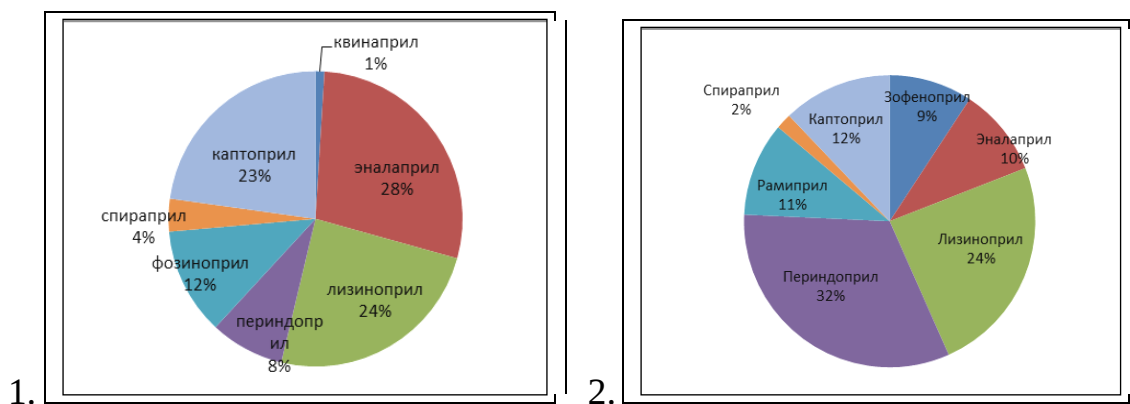


Рисунок 8. Структура назначения ИАПФ по МНН женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Структура назначений ИАПФ по торговым наименованиям 2006-2007 гг. представлена на рис.8. Наиболее часто назначаемыми препаратами были «Диротон» (20%) и «Эналаприл» (14%). Всего группа ИАПФ представлена 14 наименованиями (из них 6 наименований эналаприла, 3 наименования лизиноприла): «Диротон», «Эналаприл», «Аккупро», «Берлиприл», «Ренитек», «Квадроприл», «Даприл», «Престариум», «Моноприл», «Каптоприл», «Эднит», «Ирумед», «Энап», «Энам». Кроме того, в терапии использовалась фиксированная комбинация, содержащая каптоприл – «Капозид».

Наиболее часто назначаемыми препаратами в 2010-2012 годах у женщин были «Диротон» (19%) и «Престариум» (27%). Всего группа ИАПФ представлена 11 наименованиями. Кроме того, в терапии использовалась фиксированные комбинации, содержащие каптоприл – «Капозид» в 12% случаев, и периндоприл – «Нолипрел» (5%) (рис. 9).

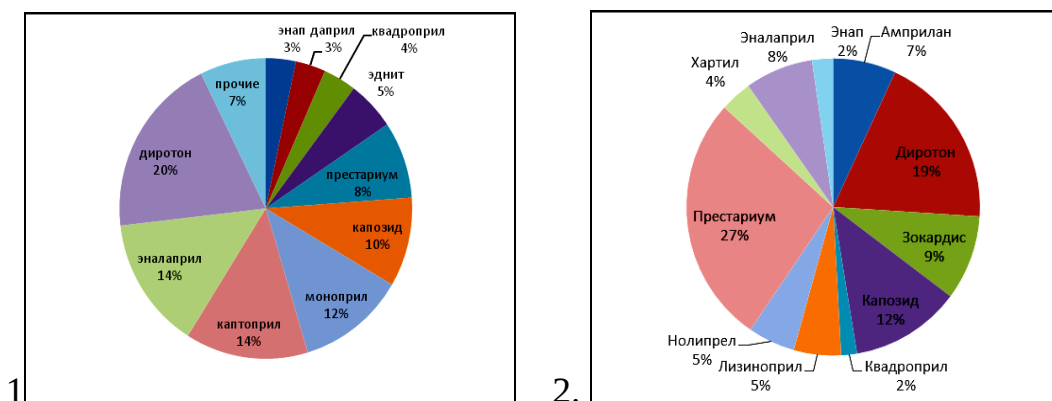


Рисунок 9. Структура назначений ИАПФ по торговым наименованиям у женщин с ИБС в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг.(2).

Анализируя дозы и кратность назначения используемых ингибиторов АПФ в 2006-2007 годах, однородные данные были получены только по спираприлу, который все врачи назначали в дозе 6,25 мг один раз в день. Наибольший разброс в дозировках был при назначении эналаприла – доза варьировала от 2,5 мг до 40 мг, средняя суточная доза эналаприла составила $13,9 \pm 1,1$ мг, кратность применения - от 1 до 3 раз в сутки. Около 95% врачей назначали препарат два раза в сутки (менее 5% врачей назначали препарат один или три

раза в сутки). Назначаемая доза лизиноприла колебалась от 2,5 мг до 20 мг в сутки (средняя суточная доза составила $10,7 \pm 0,7$ мг в сутки). Каптоприл назначали от 12,5 мг один раз в сутки (5% назначений) до 50 мг – три раза в сутки (8% назначений), средняя суточная доза каптоприла составила $51,5 \pm 5,5$ мг. Средняя суточная доза каптозида в пересчете на каптоприл составила $66,4 \pm 4,8$ мг. При этом кратность назначений варьировала от 1 до 3 раз в сутки. В 34,5% случаев кратность назначения каптозида составила два раза в сутки. Фозиноприл назначали в дозах от 2,5 мг до 20 мг в сутки, кратность назначения составляла 1-2 раза в сутки (средняя доза фозиноприла составила $13,1 \pm 1,1$ мг). Периндоприл был назначен в дозах 2-8 мг в сутки с кратностью назначения 1-2 раза в сутки (средняя суточная доза периндоприла составила $3,7 \pm 0,3$ мг).

В 2010-2012 гг. при назначении эналаприла доза варьировала от 2,5 мг до 20 мг (средняя суточная доза эналаприла составила $10,76 \pm 1,7$ мг), кратность применения составляла 1-2 раза в сутки. Суточная доза лизиноприла также колебалась от 2,5 мг до 20 мг в сутки (средняя суточная доза составила $12,26 \pm 1,02$ мг в сутки). Рамиприл назначали от 2,5 мг до 10 мг, средняя суточная доза рамиприла - $7,5 \pm 0,93$ мг. Зофенаприл назначали в дозах от 3,75 мг до 30 мг в сутки, кратность назначения была 1-2 раза в сутки (средняя доза зофеноприла - $11,01 \pm 1,58$ мг). Периндоприл был назначен в дозах 2,5-10 мг в сутки с кратностью назначения 1-2 раза в сутки (средняя суточная доза периндоприла составила $7,02 \pm 0,45$ мг).

В 2006-2007 гг. бета-адреноблокаторы были представлены метопрололом (35%), атенололом (26%), небивололом (10%), бисопрололом (21%) и соталолом (8%). В 2010-2012 гг. женщинам чаще стали назначать бисопролол (с 19% до 44%), карведилол (13%). Значительно снизилась частота назначения атенолола (с 29% до 1%) и метопролола (с 35% до 26%) (рис.10).

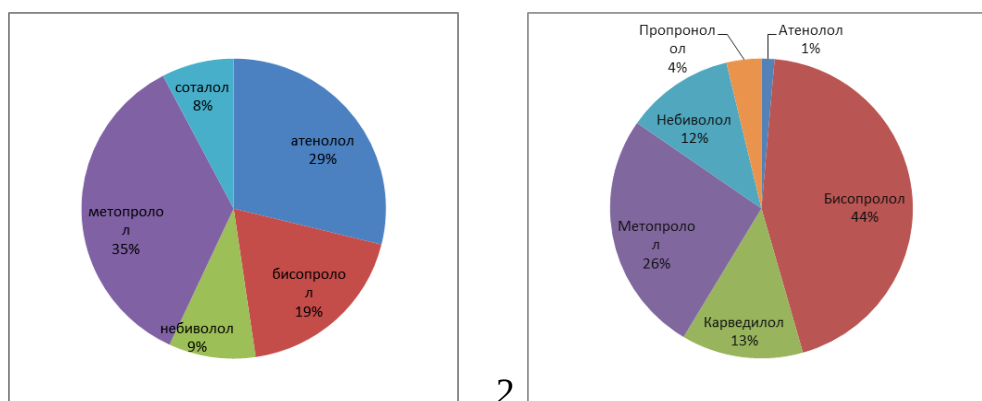


Рисунок 10. Структура назначения бета-адреноблокаторов по МНН женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007гг. (1) и в 2010-2012 гг.(2).

Анализ назначений бета-адреноблокаторов по торговым наименованиям показал, что самым назначаемым препаратом в 2006-2007 гг. был «эгилок» (36%), на втором месте по частоте назначения находился «атенолол» (его доля составляла 26%). Бисопролол представлен двумя торговыми наименованиями, среди которых 15% (доля от всей группы бета-адреноблокаторов) составляет «конкор» и 3% - «бисогамма». Самым назначаемым препаратом в 2010-2012 г. был «конкор» (28%), на втором месте по частоте назначения находился «эгилок» (его доля составляла 14%). Структура назначений бета-адреноблокаторов по торговым наименованиям представлена на рис.11.

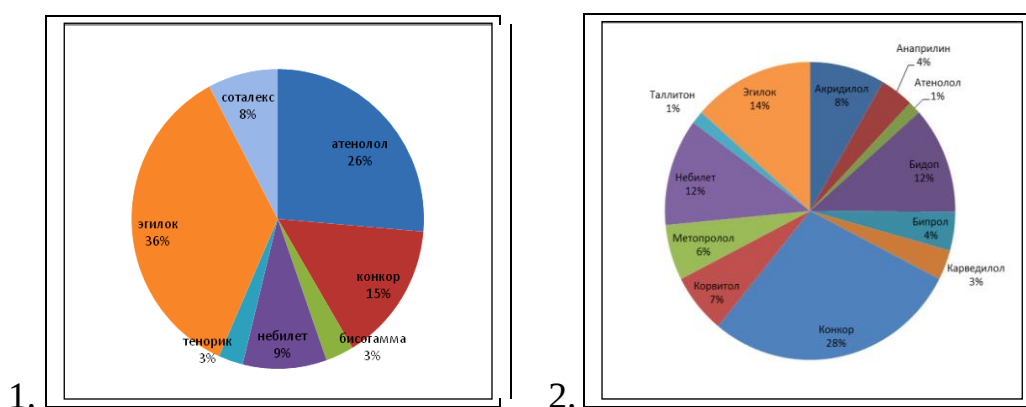


Рисунок 11. Структура назначения бета-адреноблокаторов по торговым наименованиям у женщин с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг.(2)

Анализ доз бета-адреноблокаторов, назначавшихся врачами в 2006-2007 гг. показал, что атенолол использовался в диапазоне доз 12,5-50 мг в сутки (средняя суточная доза атенолола- $35,3 \pm 1,6$ мг), бисопролол – от 1,25 мг до 10 мг (средняя суточная доза - $3,5 \pm 0,3$ мг), метопролол – 12,5 мг до 100 мг (средняя суточная доза – $46,7 \pm 2,4$ мг), небиволол – 1,25 мг до 5 мг (средняя суточная доза - $3,3 \pm 0,3$ мг), соталол - от 80 до 160 мг (средняя суточная доза - $114,0 \pm 6,7$ мг).

В 2010-2012 гг. несколько снизились дозы атенолола (средняя суточная доза атенолола составила $33,3 \pm 8,3$ мг), метопролола (средняя суточная доза – $35,87 \pm 2,76$ мг). Увеличились дозы бисопролола (средняя суточная доза - $4,45 \pm 0,24$ мг), небиволола (средняя суточная доза составила $4,45 \pm 0,37$ мг). Дозы пропранолола варьировали от 30 до 90 мг (средняя суточная доза $51,25 \pm 10,76$ мг), карведилола – от 3,125 мг до 50 мг (средняя суточная доза $20,76 \pm 1,84$ мг).

Среди диуретиков в 2006-2007 гг. наиболее назначаемыми являлись препараты индапамида (34%) и гидрохлортиазида (35%). Доля фуросемида составила 22%, спиронолактона – 9% (рис.12).

В 2010-2012 гг. несколько реже стал назначаться гипотиазид (27%). А также в 8% случаев назначали торасемид.

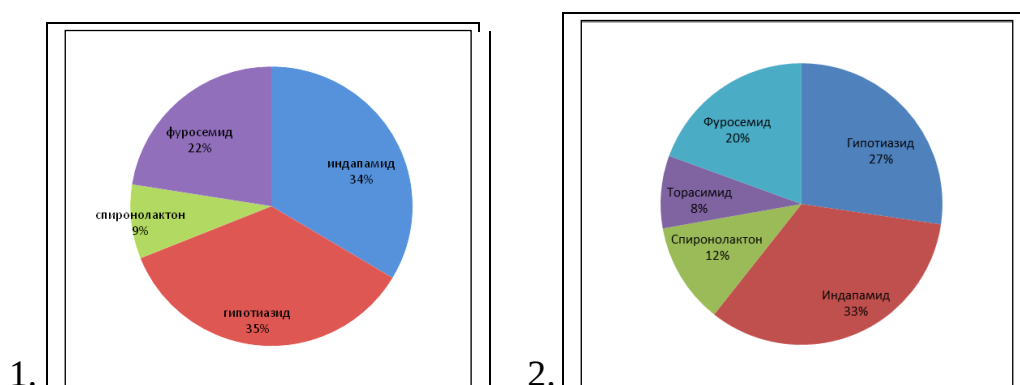


Рисунок 12. Структура назначения диуретиков по МНН женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Класс диуретиков в 2006-2007 гг. представлен шестью торговыми наименованиями, три наименования приходятся на индапамид («Арифон» -

11%, «Индап» -17%, «Индапамид» - 6%). Наиболее часто применяемым препаратом, как уже было сказано выше, оказался «Гипотиазид» (35%) (рис.13). Средняя доза «Гипотиазида» составляла $21,4 \pm 0,9$ мг в сутки. В 2010-2012 гг. мочегонные препараты были представлены восемью торговыми наименованиями, три наименования приходятся на индапамид («Арифон»-13%, «Индапамид»-12%, «Равел» - 9%). Наиболее часто применяемыми препаратами оказались «Гипотиазид» (21%) и «Фуросемид» (21%) (рис.13). «Верошпирон» назначался в 13% случаев, «Диувер» - 8% пациентов. Средняя доза гипотиазида составляла $24,8 \pm 3,5$ мг в сутки, индапамида – $1,8 \pm 0,1$ мг в сутки, фуросемида – $40,8 \pm 2,1$ мг в сутки, спиронолактона – $53,1 \pm 9,3$ мг в сутки, торасемида – $6,5 \pm 0,8$ мг в сутки.

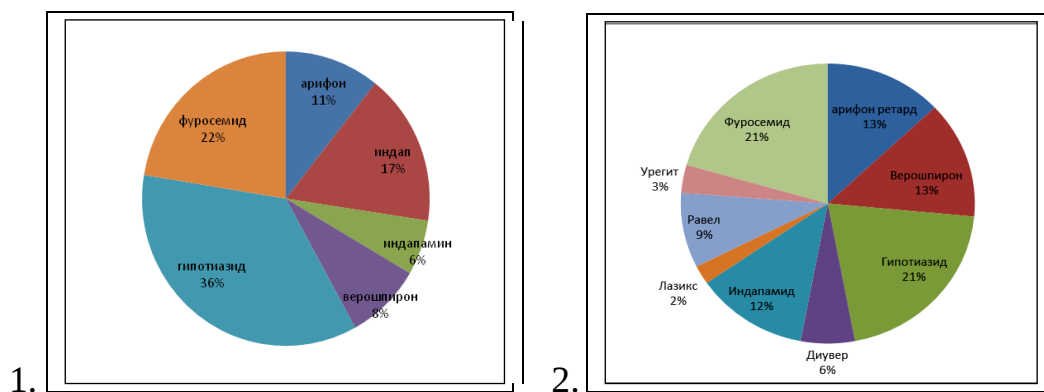


Рисунок 13. Структура назначения диуретиков по торговым наименованиям женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

В группе блокаторов кальциевых каналов, согласно данным 2006-2007 годов, самыми распространенными явились препараты нифедипина и амлодипина (51% и 31%, соответственно). При этом ретардные формы нифедипина назначались лишь в 61% случаев. Доля верапамила составляла 10%, дилтиазема - 8%. В последние годы снизилось назначение нифедипина с 51% до 17%, и практически в 2 раза увеличилась частота назначения амлодипина (67%) (рис. 14).

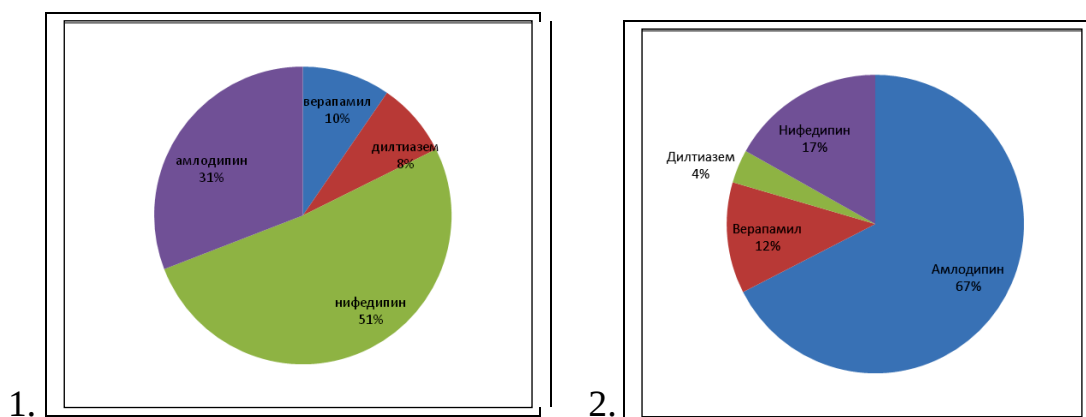


Рисунок 14. Структура назначения блокаторов кальциевых каналов по МНН женщинам с ИБС в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Структура назначений блокаторов кальциевых каналов по торговым наименованиям в 2006-2007 гг. представлена на рис.15. Всего блокаторы кальциевых каналов представлены девятью торговыми наименованиями, среди которых нифедипин обозначен тремя наименованиями («Нифедипин», «Кордафлекс», «Кордипин»), амлодипин представлен двумя наименованиями («Амлодипин» и «Нормодипин»), верапамил - двумя наименованиями («Верапамил» и «Изоптин»), дилтиазем - тремя наименованиями («Кардил» и «Дилтиазем»). Лидером среди торговых наименований был препарат дигидропиридинового ряда - «Кордафлекс» (34%). В последние годы наиболее часто в группе антагонистов кальциевых каналов назначались «Амлодипин» (25%) и «Нормодипин» (25%).

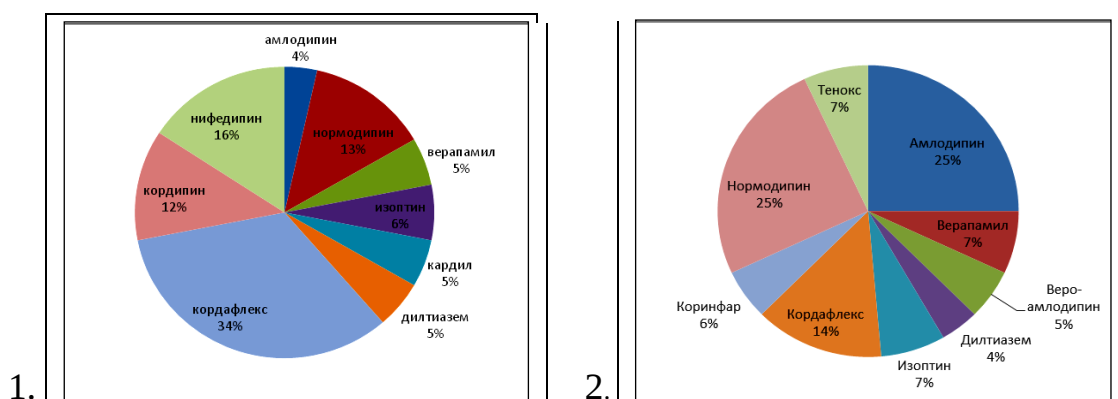


Рисунок 15. Структура назначений блокаторов кальциевых каналов по торговым наименованиям у женщин в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Анализ доз антагонистов кальция показал, что в 2006-2007 гг. средняя суточная доза нифедипина составляла $28,4 \pm 1,9$ мг, верапамила - $140,0 \pm 12,5$ мг, дилтиазема - $142,7 \pm 23,0$ мг, амлодипина - $7,4 \pm 0,5$ мг. В последующие годы дозы антагонистов кальция изменились незначительно: средняя суточная доза нифедипина составляла $31,42 \pm 2,31$ мг, верапамила - $144,0 \pm 23,25$ мг, дилтиазема - $150 \pm 30,0$ мг, амлодипина - $7,84 \pm 0,57$ мг.

Наиболее часто назначаемыми препаратами в 2006-2007 гг. из группы нитратов и нитратоподобных веществ были изосорбида динитрата ретардная форма (51%) и короткодействующий изосорбида динитрат (22%). Доля изосорбида мононитрата составила 12%, препаратов нитроглицерина - 4%, молсидомина – 11%. В последний период снизилась частота назначения у женщин изосорбида динитрата (55%) несмотря на то, что этот препарат остается лидером по назначению в указанной группе препаратов. Практически не назначались для профилактики приступов стенокардии таблетированные препараты нитроглицерина. Несколько чаще стали назначать изосорбида мононитрат (29%) (рис. 16).

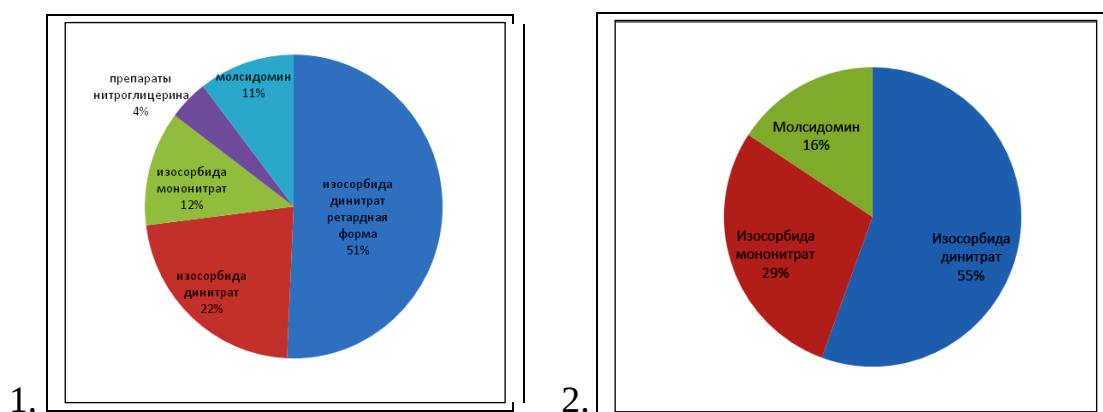


Рисунок 16. Структура назначения нитратов по МНН женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

При анализе по торговым наименованиям в предыдущий период лидировал по частоте назначений среди нитратов «Кардикет» (51%), на втором месте по частоте назначения находился «Нитросорбид» (23%). В 2010-2012 гг. наиболее часто назначали «Кардикет» (43%), на втором месте по частоте

назначения находился «Моночинкве» (22%). Структура назначения нитратов по торговым наименованиям представлена на рис.17.

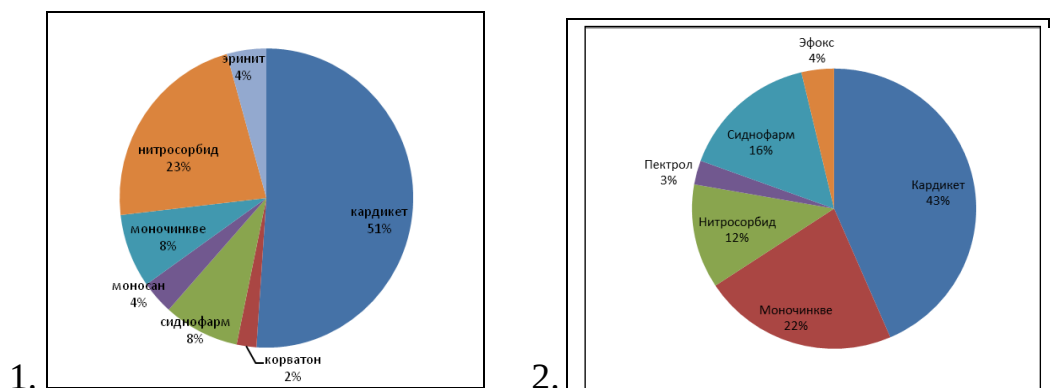


Рисунок 17. Структура назначения нитратов по торговым наименованиям у женщин с ИБС в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

В 2006-2007 гг. суточная доза изосорбида динитрата колебалась от 10 мг до 120 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $40,5 \pm 1,4$ мг в сутки). Изосорбида мононитрат применялся в дозах 20-100 мг (средняя суточная доза составила $46,8 \pm 3,1$ мг в сутки). Молсидомин назначался в дозах 2-4 мг ($5,1 \pm 0,28$ мг в сутки). В последние годы практически не изменилась доза изосорбида динитрата (средняя суточная доза составляла $41,0 \pm 2,25$ мг в сутки) и молсидомина ($4,35 \pm 0,3$ мг в сутки). Несколько увеличилась доза изосорбида мононитрата (средняя суточная доза составила $51,4 \pm 2,41$ мг в сутки).

В предыдущий период в структуре назначений дезагрегантов лидировал «Аспирин». На его долю приходилось около 60% назначений. Доля препаратов «Тромбо АСС» составила 21%, «Кардиомагнил» - 11%, «Аспирин кардио» - 2% и «Курантил» - 6% (рис.18). Всего на долю ацетилсалициловой кислоты приходилось 94% назначений. В последние годы в структуре назначений дезагрегантов лидировала также ацетилсалициловая кислота. На ее долю приходилось около 92% назначений. Необходимо отметить, что в 5% случаев использовался клопидогрель, который практически не применялся в 2006-2007 гг. Частота применения дипиридамола составила 3%. При анализе по торговым наименованиям самым популярным в группе дезагрегантов был «Тромбо АСС». На его долю приходилось около 30% назначений. Доля препаратов «Аспинат кардио» составила 9%, «Кардиомагнил» - 22%, «Аспи-

рин кардио» - 9%, «Аспирин» - 22%, «Плавикс» - 3%, «Зилт» - 2% и «Курантил» - 3%, (рис.18). Суточная доза ацетилсалициловой кислоты колебалась от 20 мг до 250 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $102 \pm 2,7$ мг в сутки). Клопидогрель применялся в дозе 75 мг. Дипиридамолом назначался в дозах 50-125 мг ($115,6 \pm 9,3$ мг в сутки).

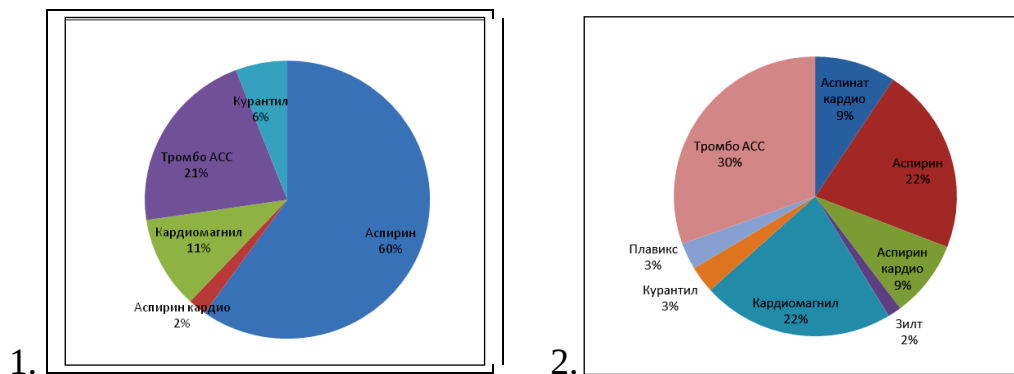


Рисунок 18. Структура назначения дезагрегантов по торговым наименованиям у женщин с ИБС в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Наиболее часто назначаемым препаратом из группы статинов в 2006-2007 гг. был симвастатин (78%). Доля аторвастатина составила 18%, ловастатина – 4%. В последние годы по сравнению с предыдущим периодом несколько снизилась частота назначения симвастатина (с 78% до 61%) за счет увеличения частоты применения аторвастатина (с 18% до 27%), а также использования препаратов, которые ранее практически не употреблялись (флувастатина -8% и розувастатина – 1%) (рис. 19).

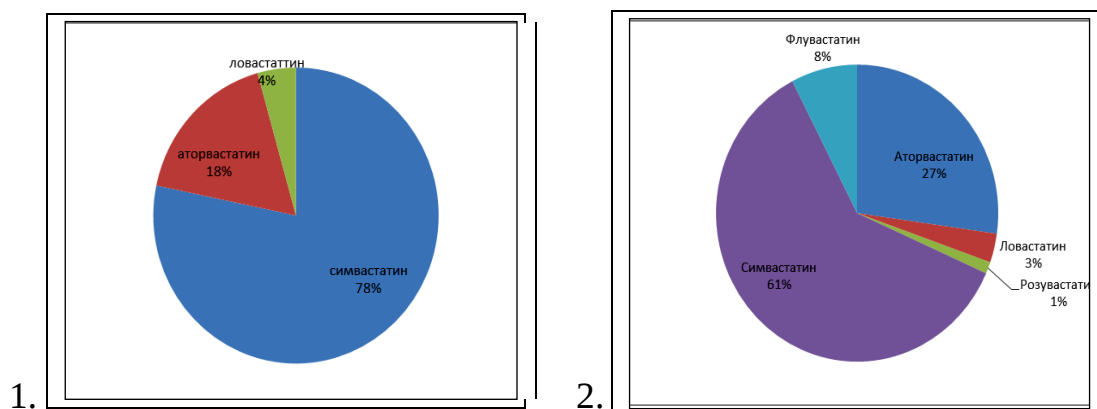


Рисунок 19. Структура назначения статинов по МНН женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

При анализе по торговым наименованиям в 2006-2007 годах лидировали по частоте использования среди статинов «Вазилип» - 39% назначений и «Симло» - 35% назначений, в то время как в последние годы на первом месте находился «Симвастол» (24%), на втором месте по частоте потребления находился «Симгал» (20%). Структура назначения статинов по торговым наименованиям представлена на рис.20.

Суточная доза симвастатина колебалась от 10 мг до 40 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $14,5 \pm 0,68$ мг в сутки). Аторвастатин применялся в дозах 10-20 мг (средняя суточная доза составила $13,26 \pm 0,72$ мг в сутки). Флувастатин назначался в дозах 40-80 мг ($60,0 \pm 6,03$ мг в сутки), ловастатин назначался в дозе 20 мг в сутки, розувастатин – 10 мг в сутки.

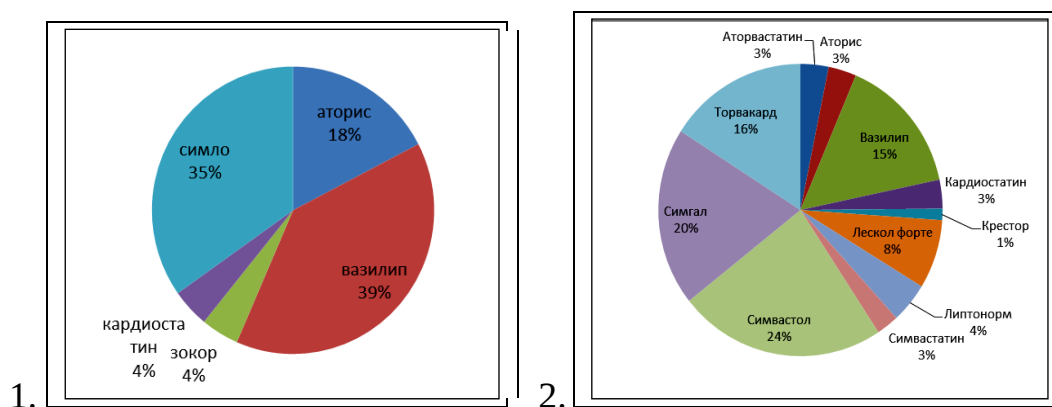


Рисунок 20. Структура назначения статинов по торговым наименованиям у женщин с ИБС в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Что касается АРА II, то в 2006-2007 годах препараты данной группы не назначались. В 2010-2012 годах наиболее часто назначаемыми препаратами из группы АРАII были телмисартан (36%) и валсартан (36%). Доля эпросартана составила 21%, лозартана – 7% (рис. 21).

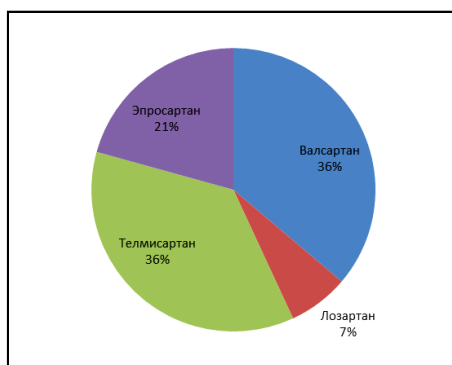


Рисунок 21. Структура назначения АРА II (МНН) женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения (данные 2010-2012 гг.).

При анализе по торговым наименованиям лидировал по частоте назначений в группе АРА II «Микардис» (36%), на втором месте по частоте использования находился «Диован» (32%). Структура назначения АРА II по торговым наименованиям представлена на рис.22.

Анализ доз АРА II показал, что средняя суточная доза телмисартана составляла $65,93 \pm 3,97$ мг, валсартана - $78,33 \pm 7,41$ мг., эпросартана - $428,57 \pm 49,37$ мг., лозартана - $37,5 \pm 7,22$ мг.

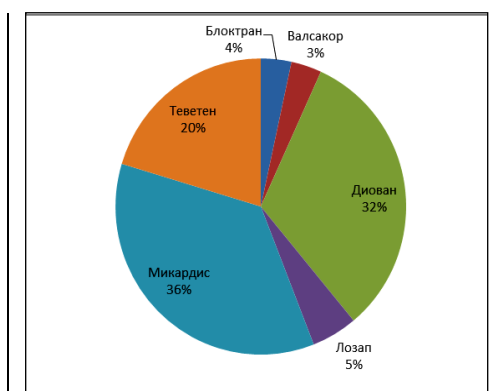


Рисунок 22. Структура назначения АРА II по торговым наименованиям у женщин с ИБС (данные 2010-2012 гг.).

Наиболее часто в 2006-2007 годах из группы метаболитических препаратов назначали «Милдронат» – 62% женщин, в 21% случаев был назначен «Рибоксин» и в 13% случаев - «Предуктал». Другие представители данной группы препаратов («Неотон», «Мексидол») назначались редко: 1-3%. В последние годы снизилась частота назначения препарата «Милдронат» - 23%, и значительно увеличилась частота использования препарата «Мексидол»-30% и «Мексикор» - 15% (рис. 23).

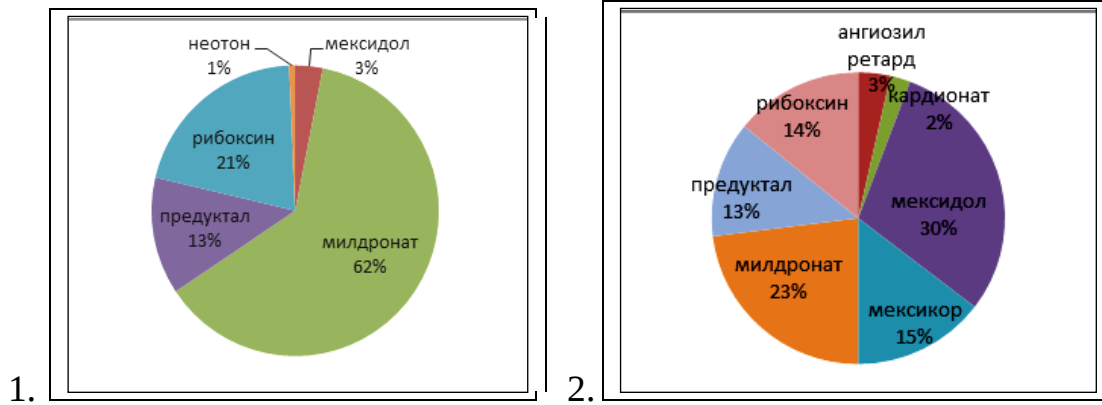


Рисунок 23. Структура назначения антигипоксантов по торговым наименованиям женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Наиболее часто назначаемым психотропным препаратом женщинам в предыдущие годы был «Феназепам» (до 74% назначений). В последние годы несколько снизилась частота назначения «Феназепама» (48%), увеличилась частота назначения небензодиазепиновых транквилизаторов («Афобазол» и «Грандаксин») практически до 30 % (рис.24).

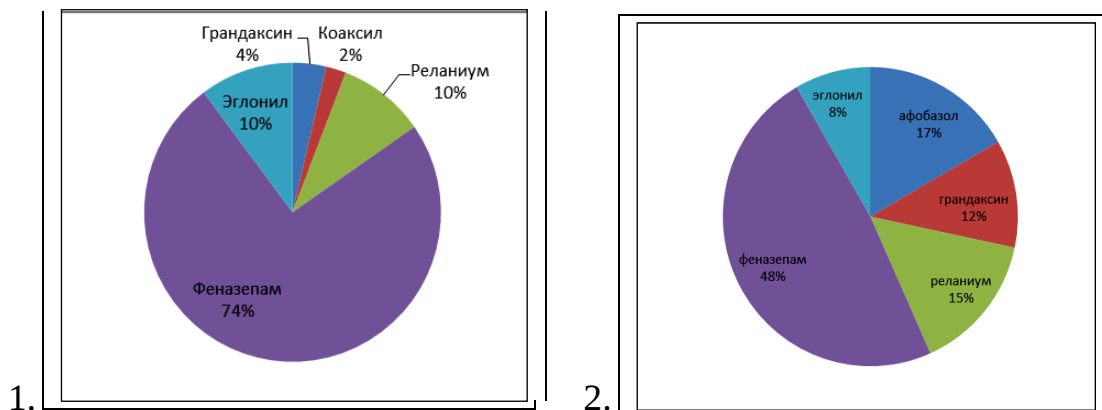


Рисунок 24. Структура назначения психотропных препаратов по торговым наименованиям женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг.(2)

Таким образом, по сравнению с предыдущим периодом в группе женщин, больных хронической ИБС, отмечена положительная динамика назначения кардиотропных препаратов, в частности, увеличилась частота назначения периндоприла и рамиприла, имеющих доказательную базу при лечении пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, уменьшилась

частота назначения каптоприла (препарата короткого действия). В группе бета-адреноблокаторов также отмечена динамика в виде уменьшения частоты назначения атенолола (гидрофильный препарат с достаточно низким уровнем кардиоселективности и метаболической нейтральности) и увеличения частоты назначения бисопролола (высококардиоселективный липофильный препарат с длительным периодом полувыведения). Увеличилась доля назначения амлодипина на фоне более редкого применения нифедипина первого поколения, препарата с коротким периодом полувыведения, не обеспечивающего суточный контроль артериального давления и имеющего больше побочных эффектов по сравнению с амлодипином, среди которых немаловажной является возможность повышения потребности миокарда в кислороде у пациентов с ИБС. Значительно возросла частота назначения статинов, при этом увеличилась доля аторвастатина. Уменьшилась частота использования короткодействующих препаратов изосорбида динитрата и нитроглицерина, на фоне увеличения частоты применения изосорбида мононитрата. При этом стали назначать препараты ранее не назначаемые, такие как клопидогрель, торасемид, антагонисты рецепторов ангиотензина II, розувастатина и флувастатина. Снизилось частота потребления «Феназепама», увеличилась частота назначения небензодиазепиновых транквилизаторов.

3.4.2. Фармакоэпидемиология лекарственных препаратов у мужчин с ИБС на стационарном этапе

У мужчин с ИБС в группе ИАПФ так же, как и у женщин, в 2006-2007 годах лидировал эналаприл (33%), далее следовали лизиноприл (19%), каптоприл (19%), фозиноприл (12%), периндоприл (12%), квинаприл (3%) и спираприл (2%) (рис. 25). В 2010-2012 годах структура потребления ИАПФ изменилась: наиболее часто стали назначать периндоприл (36%) и лизиноприл (31%). Снизилось применение каптоприла (с 19% до 9%) и эналаприла (с 33% до

8%). Рамиприл и трандолаприл назначали в 2% случаев, спираприл – в 4%, зофеноприл – в 8%.

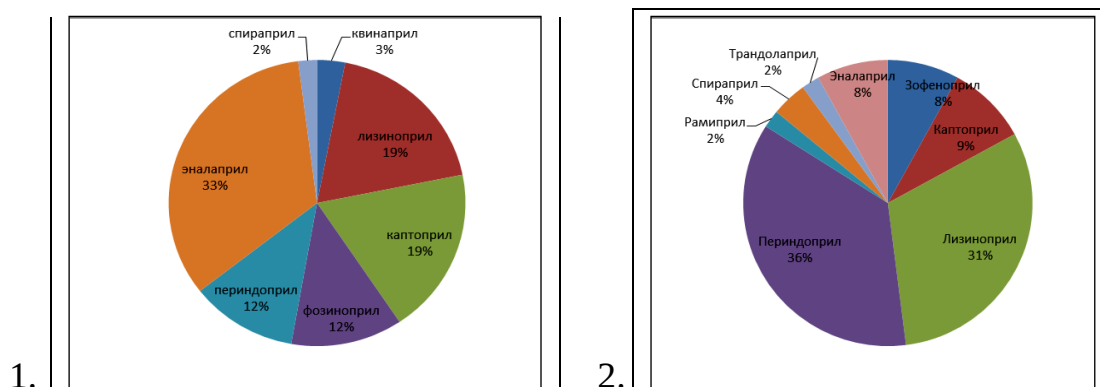


Рисунок 25. Структура назначения ИАПФ по МНН мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Структура назначений у мужчин ИАПФ по торговым наименованиям представлена на рис. 26. Наиболее часто используемыми препаратами в предыдущий период был «Эналаприл» (26%). Всего группа ИАПФ представлена одиннадцатью наименованиями, из них пять наименований эналаприла («Эналаприл», «Ренитек», «Энап»), три – лизиноприла («Диротон», «Дарприл», «Ирумед»), а также «Престариум», «Моноприл», «Каптоприл», «Аккупро», «Квадроприл». Кроме того, в терапии использовалась фиксированная комбинация, содержащая каптоприл – «Капозид». В последние годы наиболее часто назначаемым препаратом был «Престариум» (31%). Всего группа ИАПФ представлена двенадцатью наименованиями: «Диротон», «Эналаприл», «Зокардис», «Берлиприл», «Хартил», «Квадроприл», «Гоптен», «Престариум», «Лизиноприл». Кроме того, в терапии использовались фиксированные комбинации, содержащие ИАПФ: «Экватор», «Нолипрел».

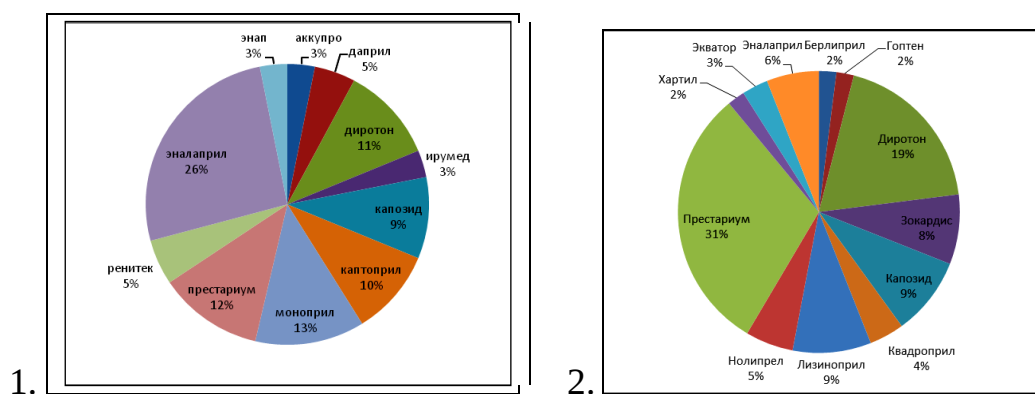


Рисунок 26. Структура назначения ИАПФ по торговым наименованиям мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

В 2006-2007 гг. мужчинам спираприл назначали врачи в дозе 6,25 мг один раз в день. Наибольший разброс в дозировках был при назначении эналаприла – доза варьировала от 2,5 мг до 40 мг (средняя суточная доза эналаприла составила $15,5 \pm 1,1$ мг), кратность применения составляла от 1 до 3 раз в сутки. Около 90% врачей назначали препарат два раза в сутки (около 10% врачей назначали препарат один или три раза в сутки). Суточная доза лизиноприла колебалась от 1,25 мг до 20 мг в сутки (средняя суточная доза составила $11,4 \pm 0,98$ мг в сутки). Каптоприл назначали от 25 мг один раз в сутки (15,8% назначений) до 50 мг – 2 раза в сутки (10,5% назначений), средняя суточная доза каптоприла - $72,1 \pm 8,2$ мг. Средняя суточная доза каптозида в пересчете на каптоприл составила $55,6 \pm 5,6$ мг. При этом кратность назначений варьировала от 1 до 2 раз в сутки. Фозиноприл назначали в дозах от 2,5 мг до 40 мг в сутки, кратность назначения составляла 1-2 раза в сутки (средняя доза фозиноприла составила $11,4 \pm 1,9$ мг). Периндоприл был назначен в дозах 2-8 мг в сутки с кратностью назначения 1-2 раза в сутки (средняя суточная доза периндоприла составила $3,7 \pm 0,4$ мг).

При анализе доз ИАПФ, по данным 2010-2012 гг., мужчинам врачи назначали трандолаприл в дозе 2,0 мг один раз в день. Наибольший разброс в дозировках был при назначении эналаприла – доза варьировала от 1,25 мг до 40 мг (средняя суточная доза эналаприла составила $9,5 \pm 2,34$ мг), кратность применения составляла от 1 до 3 раз в сутки. Около 10% врачей назначали препарат один или три раза в сутки. Суточная доза лизиноприла колебалась от 2,5 мг до 20 мг в сутки (средняя суточная доза составила $12,95 \pm 0,88$ мг в сутки). Каптоприл использовали от 25 мг один раз в сутки (15,8% назначений) до 100 мг – в два приема (10,5% назначений), средняя суточная доза каптоприла составила $59,72 \pm 7,32$ мг. Зофеноприл применяли в дозах от 7,5 мг до 30 мг в сутки, кратность назначения составляла 1-2 раза в сутки (средняя доза зофеноприла соста-

вила $11,71 \pm 1,93$ мг). Периндоприл был использован в дозах 1,25-10 мг в сутки с кратностью назначения 1-2 раза в сутки (средняя суточная доза периндоприла - $5,73 \pm 0,37$ мг).

В группе бета-адреноблокаторов, согласно данным 2006-2007 гг. самым назначаемым препаратом так же, как и у женщин, был метопролол (34%). Однако у мужчин чаще, чем у женщин применялся бисопролол (27% и 19%, соответственно). Доля атенолола, небиволола и соталола составляла 23%, 11% и 5% соответственно (рис.27). В 2010-2012 гг. мужчинам чаще стали назначать бисопролол (с 27% до 50%), карведилол (11%). Значительно снизилась частота использования атенолола (данный препарат практически не применялся) и метопролола (с 34% до 25%).

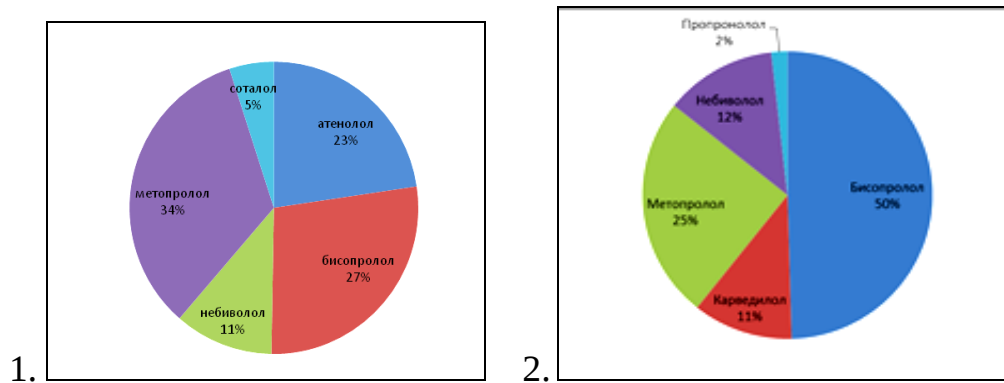


Рисунок 27. Структура назначения бета-адреноблокаторов по МНН мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Анализ назначений бета-адреноблокаторов по торговым наименованиям в 2006-2007 гг. показал, что самым назначаемым препаратом был «эгилок» (34%), на втором месте по частоте назначения находился «конкор» (его доля составляла 26%). Бисопролол представлен двумя торговыми наименованиями, среди которых 26% (доля от всей группы бета-адреноблокаторов) составляет «Конкор» и 2% - «Бисогамма». Самым назначаемым препаратом в 2010-2012 гг. был «Конкор» (36%), на втором месте по частоте назначения находился «Эгилок» (его доля составляла 16%). Структура назначений бета-адреноблокаторов по торговым наименованиям представлена на рис.28.

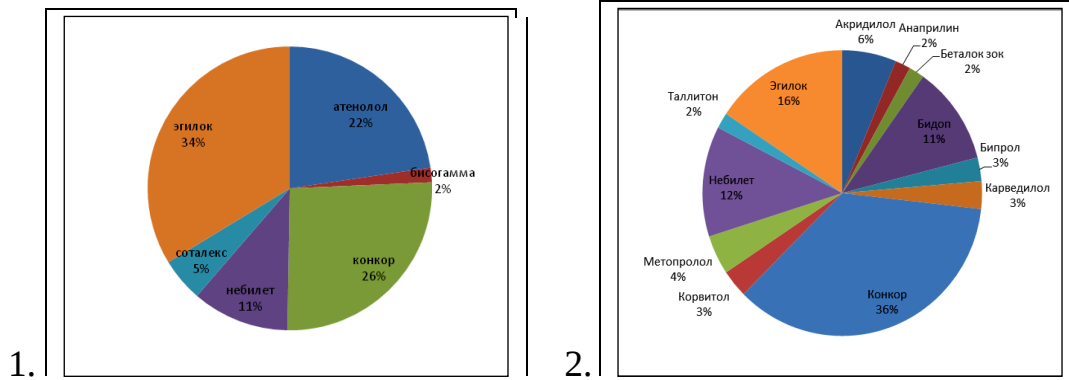


Рисунок 28. Структура назначения бета-адреноблокаторов мужчинам с ИБС по торговым наименованиям на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Анализ назначавшихся врачами доз бета-адреноблокаторов в предыдущем периоде показал, что атенолол использовался в диапазоне доз 12,5-100 мг в сутки (средняя суточная доза атенолола составила $42,0 \pm 2,6$ мг), бисопролол – от 1,25 мг до 10 мг (средняя суточная доза - $3,5 \pm 0,3$ мг), метопролол – 12,5 мг до 100 мг (средняя суточная доза – $39,7 \pm 2,1$ мг), небиволол – 1,25 мг до 5 мг (средняя суточная доза составила $3,3 \pm 0,4$ мг), соталол - от 80 до 160 мг (средняя доза $113,0 \pm 13,3$ мг). Анализ назначавшихся врачами доз бета-адреноблокаторов, согласно данным 2010-2012 гг., показал, что пропронолол использовался в диапазоне доз 30-120 мг в сутки, (средняя суточная доза составила $67,5 \pm 18,88$ мг), бисопролол – от 1,25 мг до 10 мг (средняя суточная доза составила $4,0 \pm 0,17$ мг), метопролол – от 12,5 мг до 100 мг (средняя суточная доза – $34,49 \pm 2,44$ мг), небиволол – от 1,25 мг до 5 мг (средняя суточная доза составила $4,3 \pm 0,23$ мг), карведилол - от 3,125 до 50 мг (средняя доза $20,71 \pm 3,35$ мг).

В группе диуретиков в 2006-2007 гг. у мужчин самым назначаемым препаратом был фуросемид (33%), доля индапамида составила 24%, гипотиазида – 26%, спиронолактона - 13% и триамтерена - 4% (рис. 29). Дозы гипотиазида, назначенные мужчинам, варьировали от 6,25 мг до 50 мг (средняя суточная доза гипотиазида составила $23,3 \pm 1,4$ мг). Класс диуретиков представлен семью торговыми наименованиями, три наименования приходятся на индапамид («арифон» - 7%, «индап» - 12%, «индапамид» - 6%). Наиболее часто

применяемым препаратом, как уже было сказано выше, оказался «фуросемид» (33%) (рис. 29).

В 2010-2012 гг. несколько реже стал использоваться фуросемид (20%). А также в 10% случаев применяли торасемид (рис. 29). Дозы гипотиазида, назначенные мужчинам, варьировали от 6,25 мг до 100 мг (средняя суточная доза гипотиазида составила $24,15 \pm 3,98$ мг). Средняя суточная доза спиронолактона составила $52,5 \pm 7,5$ мг в сутки, торасемида – $7,1 \pm 0,8$ мг в сутки, индапамида – $1,6 \pm 0,1$ мг в сутки, фурсемида $-42,1 \pm 2,5$ мг в сутки.

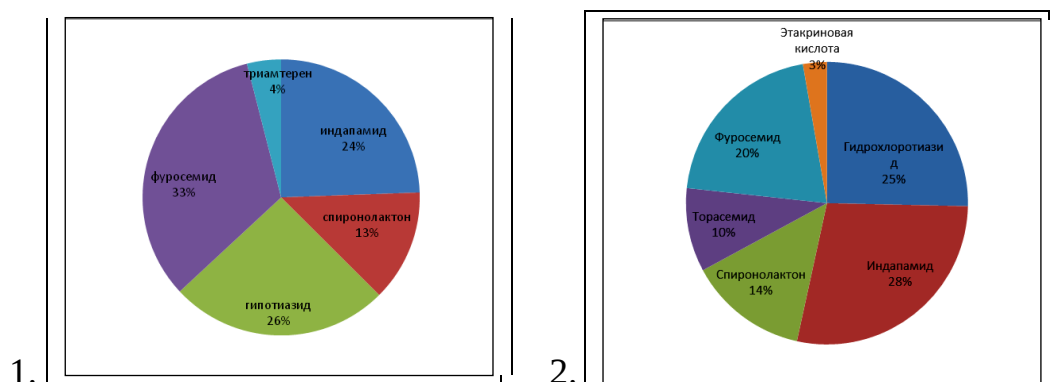


Рисунок 29. Структура назначения диуретиков по МНН мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Класс диуретиков представлен девятью торговыми наименованиями, четыре наименования приходятся на индапамид («Арифон ретард» - 14%, «Равел» - 8%, «Индапамид» - 4%, «Акрипамид» - 1%). Наиболее часто применяемым препаратом оказался «Гипотиазид» (25%) (рис.30).

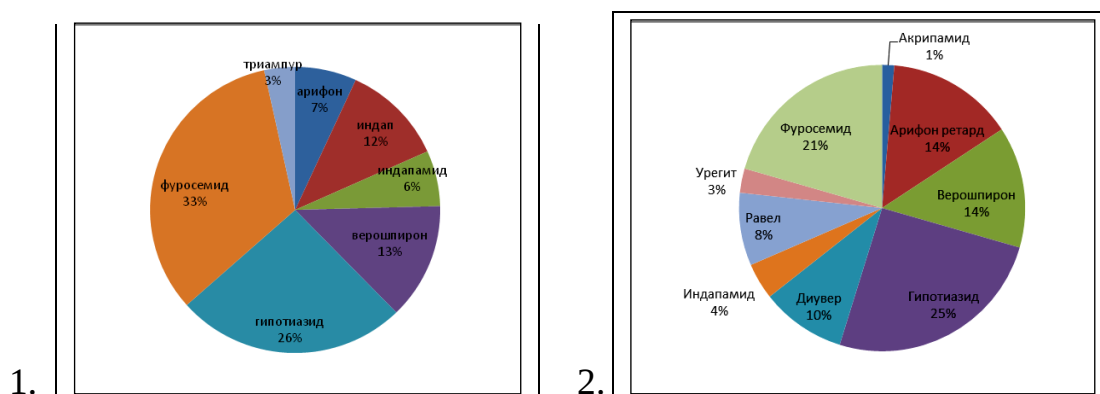


Рисунок 30. Структура назначения диуретиков по торговым наименованиям у мужчин с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Лидером в группе блокаторов кальциевых каналов у мужчин согласно данным 2006-2007 гг., так же, как и у женщин, был нифедипин, его доля составила 52% назначений. Амлодипин назначался в 31% случаев, верапамил - в 10%, дилтиазем - в 7% случаев. В последние годы снизилось число случаев назначения нифедипина с 52% до 10%, и больше, чем в 2 раза, увеличилась частота назначения амлодипина (75%) (рис.31).

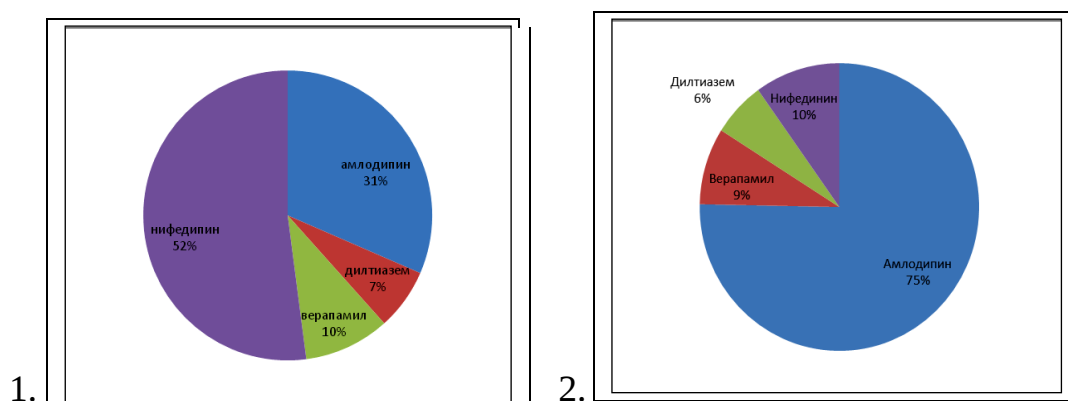


Рисунок 31. Структура назначения блокаторов кальциевых каналов по МНН мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Всего блокаторы кальциевых каналов в предыдущий период были представлены двенадцатью торговыми наименованиями, среди которых нифедипин представлен четырьмя наименованиями («Нифедипин», «Кордафлекс», «Кордипин», «Коринфар»), амлодипин - четырьмя наименованиями («Норваск», «Калчек», «Амлодипин» и «Нормодипин»), верапамил - двумя наименованиями («Верапамил» и «Изоптин»), дилтиазем - двумя («Кардил» и «Дилтиазем»). Лидером среди торговых наименований был препарат дигидропиридинового ряда - «Кордафлекс» (27%) (рис.32).

В последние годы наиболее часто в группе антагонистов кальциевых каналов назначались «Амлодипин» (36%) и «Нормодипин» (26%).

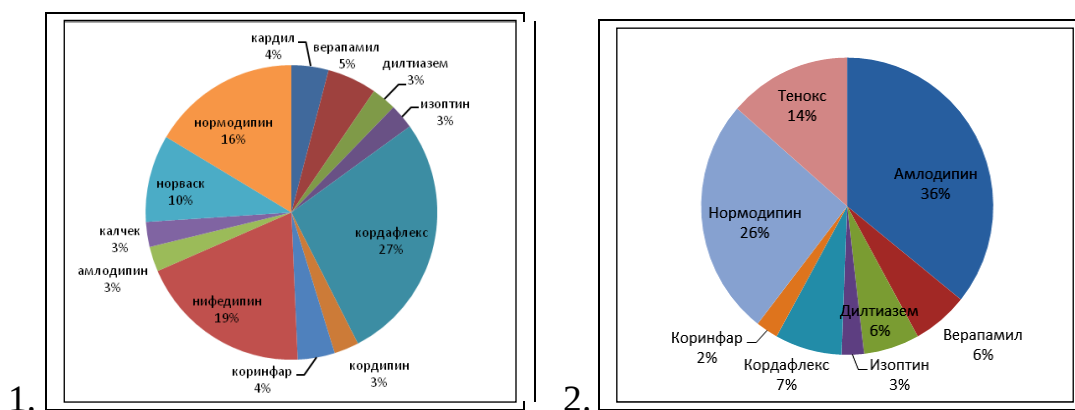


Рисунок 32. Структура назначений блокаторов кальциевых каналов по торговым наименованиям у мужчин в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Анализ данных 2006-2007 гг. показал, что дозы нифедипина варьировали от 5 мг до 60 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $34,5 \pm 2,1$ мг), верапамила - от 20 мг до 160 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $95,0 \pm 20,4$ мг), дилтиазема - от 60 мг до 180 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $120,0 \pm 25,1$ мг), амлодипина - от 2,5 мг до 10 мг в сутки (средняя суточная доза составила $5,8 \pm 0,66$ мг).

В 2010-2012 гг. дозы нифедипина варьировали от 20 мг до 40 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $32,5 \pm 3,13$ мг), верапамила - от 40 мг до 240 мг в сутки (средняя суточная доза - $102,86 \pm 27,4$ мг), дилтиазема - от 90 мг до 180 мг в сутки (средняя суточная доза - $150,0 \pm 18,97$ мг), амлодипина - от 2,5 мг до 20 мг в сутки (средняя суточная доза - $6,39 \pm 0,40$ мг).

Наиболее часто назначаемыми препаратами из группы нитратов и нитратоподобных веществ у мужчин так же, как и у женщин, в 2006-2007 гг. были изосорбида динитрата ретардная форма (49%) и короткодействующий изосорбида динитрат (25%) (рис. 33). У мужчин чаще, чем у женщин, назначался изосорбида мононитрат – 22% (по сравнению с 12% у женщин). Доля препаратов нитроглицерина составила 3%, молсидомина – 1% (рис.33).

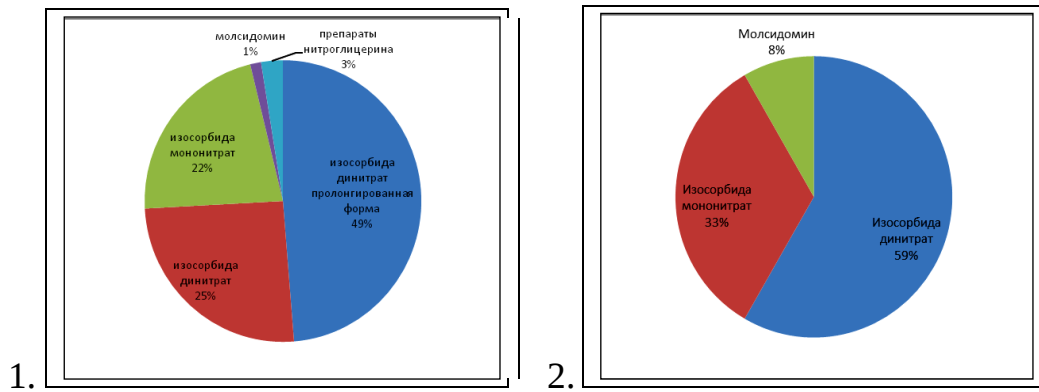


Рисунок 33. Структура назначения нитратов по МНН мужчинам с ИБС, на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

В последние годы снизилась частота назначения у мужчин так же, как и у женщин, изосорбида динитрата (59%), несмотря на то, что этот препарат остается лидером по назначению в группе нитратов. Практически не назначались для профилактики приступов стенокардии таблетированные препараты нитроглицерина (производные нитроглицерина в основном назначали для купирования приступов стенокардии). Несколько чаще стали назначать изосорбида мононитрат (33%).

При анализе данных 2006-2007 гг. среди нитратов лидировал по частоте назначений «Кардикет» (51%), на втором месте по частоте назначения находился «Нитросорбид» (23%). Суточная доза изосорбида динитрата колебалась от 15 мг до 120 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $44,6 \pm 1,3$ мг в сутки). Изосорбида мононитрат применялся в дозах 20-100 мг (средняя суточная доза составила $55,9 \pm 2,88$ мг в сутки). Молсидомин назначался в дозах 4-8 мг ($6,0 \pm 1,1$ мг в сутки).

В 2010-2012 гг. наиболее часто назначали «Кардикет» (49%), на втором месте по частоте назначения находился «Моночинкве» (26%). Структура назначения нитратов по торговым наименованиям представлена на рис.34. Суточная доза изосорбида динитрата колебалась от 10 мг до 120 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $41,27 \pm 2,13$ мг в сутки). Изосорбида мононитрат применялся в дозах 10-100 мг (средняя суточная доза - $61,2 \pm 3,96$ мг в

сутки). Молсидомин назначался в дозах 4-6 мг (средняя суточная доза $5,11 \pm 0,35$ мг в сутки) (рис. 34).

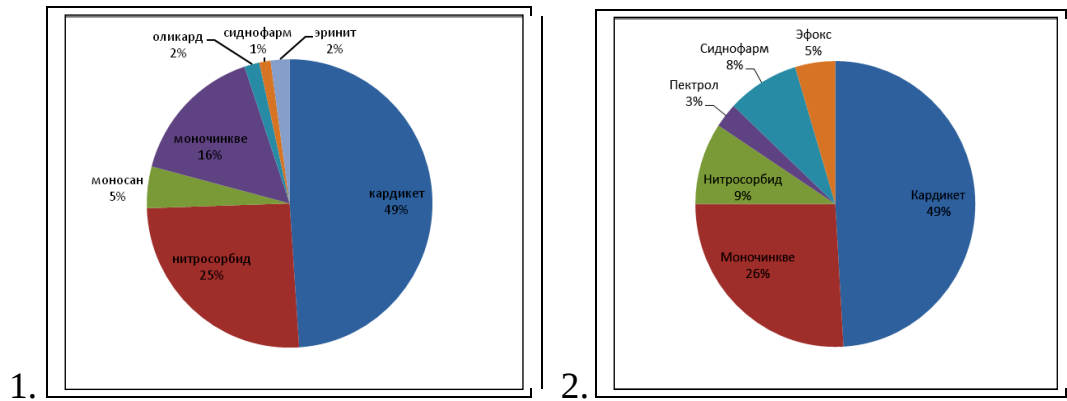


Рисунок 34. Структура назначения нитратов по торговым наименованиям у мужчин с ИБС в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

В структуре назначений дезагрегантов, по данным 2006-2007 гг., лидировал «Аспирин». На его долю приходилось около 61% назначений. Доля препаратов «Тромбо АСС» составила 27%, «Кардиомагнил» - 4%, «Аспирин кардио» - 2% и «Курантил» - 6% (рис.35). Всего в группе дезагрегантов на долю ацетилсалициловой кислоты приходилось 94% назначений. В последние годы наиболее часто назначаемым дезагрегантом у мужчин была ацетилсалициловая кислота (91%). Клопидогрель и дипиридамола назначали в 5% и 4% случаев соответственно. В структуре назначений дезагрегантов по торговым наименованиям лидировал «Тромбо АСС». На его долю приходилось около 29% назначений. Доля препаратов «Аспинат кардио» составила 12%, «Аспирин» - 16%, «Кардиомагнил» - 28%, «Аспирин кардио» - 6%, «Курантил» - 4%. Препараты клопидогреля («Клопидогрель», «Плавикс» и «Зилт») назначались в 5% случаев (рис.35).

Суточная доза ацетилсалициловой кислоты колебалась от 50 мг до 250 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $101 \pm 2,1$ мг в сутки). Клопидогрель и дипиридамола применялись в дозе 75 мг.

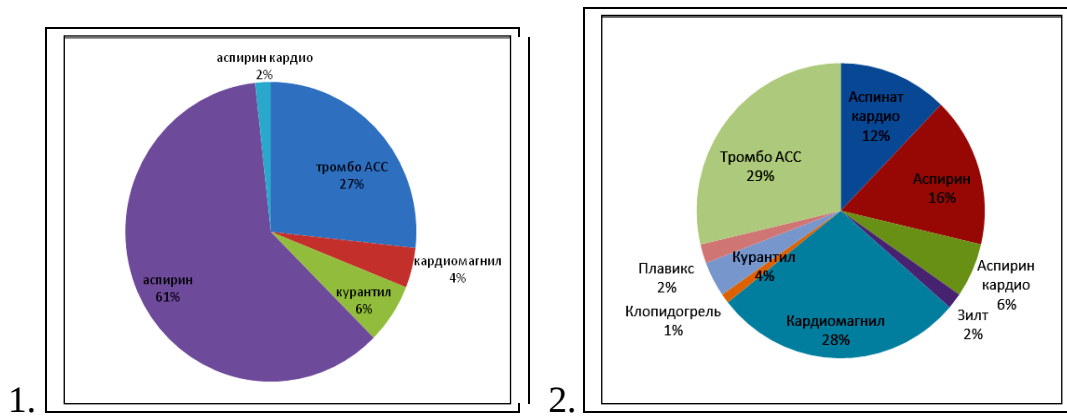


Рисунок 35. Структура назначения дезагрегантов по торговым наименованиям у мужчин с ИБС в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Наиболее часто назначаемым препаратом из группы статинов в 2006-2007 годах был симвастатин (75%). Доля аторвастатина составила 19%, лова-статина – 6%. В последние годы по сравнению с предыдущим периодом несколько снизилась частота назначения симвастатина (с 75% до 61%) за счет увеличения частоты назначения аторвастатина (с 19% до 26%), а также на-значения препаратов, которые ранее практически не назначались (флуваста-тина -11% и розувастатина – 1%) (рис. 36).

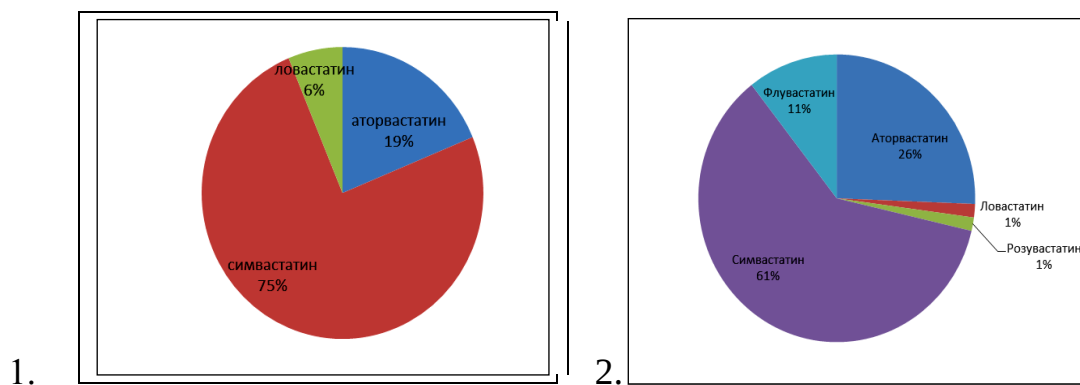


Рисунок 36. Структура назначения статинов по МНН мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

При анализе по торговым наименованиям в 2006-2007 годах лидировали по частоте назначений среди статинов «Вазилип»- 60% назначений, в то вре-мя как в последние годы на первом месте находился «Симгал» (23%), на втором месте по частоте назначения находился «Симвастол» (18%). Струк-

тура назначения статинов по торговым наименованиям представлена на рис.37.

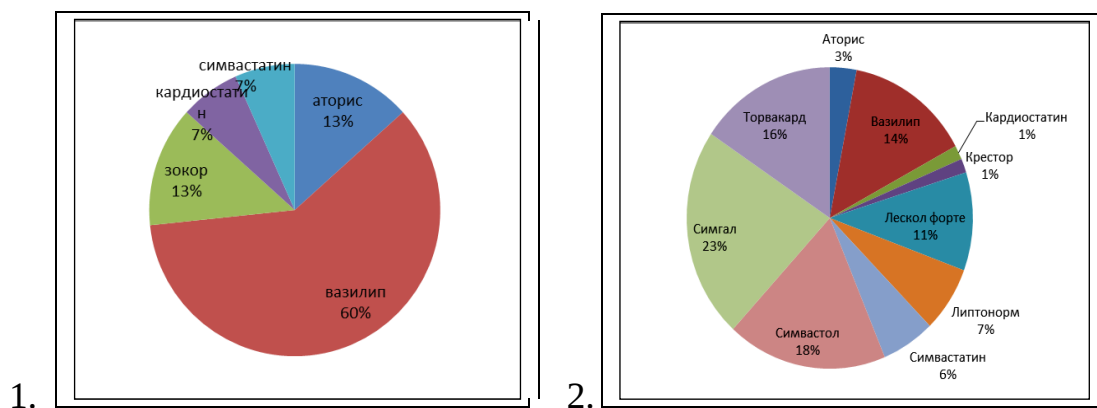


Рисунок 37. Структура назначения статинов по торговым наименованиям у мужчин с ИБС в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Суточная доза симвастатина колебалась от 10 мг до 40 мг в сутки (средняя суточная доза составляла $16,5 \pm 0,64$ мг в сутки). Аторвастатин применялся в дозах 10-20 мг (средняя суточная доза - $16,19 \pm 1,0$ мг в сутки). Флувастатин назначался в дозах 40-80 мг (средняя суточная доза $78,09 \pm 1,9$ мг в сутки), ловастатин назначался в дозе 20 мг в сутки, розувастатин – 10 мг в сутки.

Что касается АРА II, то, как и женщинам, мужчинам препараты данной группы в 2006-2007 гг. не назначали. Лидером в группе АРА II, по данным 2010-2012 гг., у мужчин был телмисартан, его доля составила 42% назначений. Валсартан назначался в 26% случаев, эпросартан - в 18% назначений (рис.38).

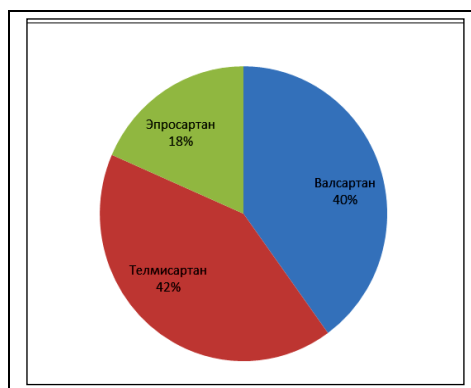


Рисунок 38. Структура назначения АРА II по МНН мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения.

При анализе по торговым наименованиям у мужчин так же, как и у женщин, лидировал по частоте назначений в группе АРА II «Микардис» (42%), на втором месте по частоте назначения находился «Диован» (33%). Структура назначения АРА II по торговым наименованиям представлена на рис.39.

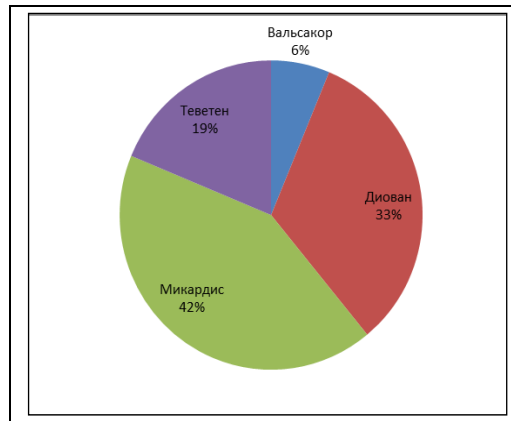


Рисунок 39. Структура назначения АРА II по торговым наименованиям у мужчин с ИБС.

Анализ доз АРА II показал, что средняя суточная доза телмисартана составляла $85,93 \pm 8,43$ мг, валсартана - $114,67 \pm 19,07$ мг, эпросартана - $545,45 \pm 36,59$ мг.

Наиболее часто в 2006-2007 годах из группы антиоксидантов применяли «Милдронат»— 53% мужчин, в 26% случаев был назначен «Рибоксин» и в 18% случаев - «Предуктал». Другие представители данной группы препаратов («Неотон», «Мексидол») назначались достаточно редко: 1-2%. В последние годы снизилась частота использования препарата «Милдронат»- 21%, и значительно увеличилась частота назначения препарата «Мексидол»-32% и «Мексикор»-13% (рис. 40).

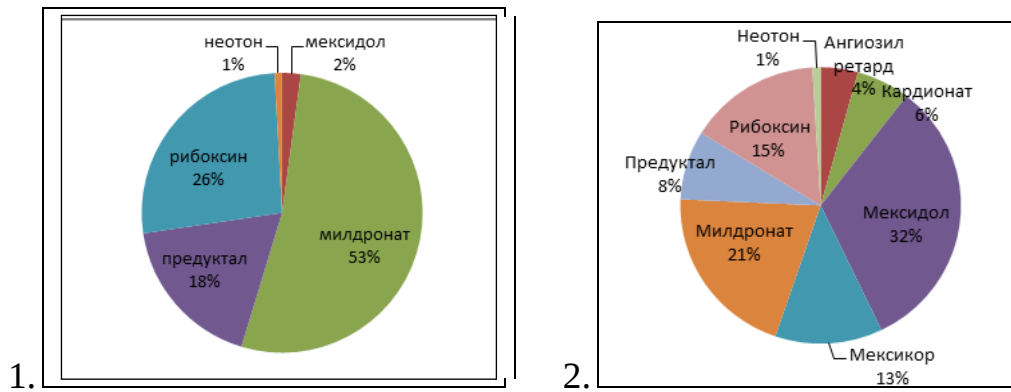


Рисунок 40. Структура назначения антиоксидантов по торговым наименованиям мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Наиболее часто назначаемым психотропным препаратом мужчинам в предыдущие годы был «Феназепам» (до 78% назначений). В последние годы несколько снизилась частота назначения «Феназепама» (60%), использование небензодиазепиновых транквилизаторов («Афобазол» и «Грандаксин», «Адаптол») увеличилось до 32 % (рис.41).

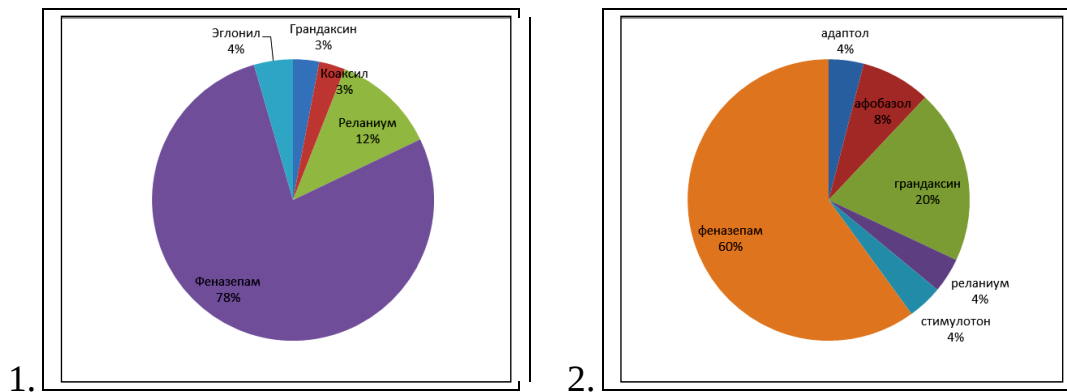


Рисунок 41. Структура назначения психотропных препаратов по торговым наименованиям мужчинам с ИБС на стационарном этапе лечения в 2006-2007 гг. (1) и в 2010-2012 гг. (2).

Таким образом, в группе мужчин так же, как и женщин, по сравнению с предыдущим периодом отмечена динамика назначения кардиотропных препаратов, в частности, увеличилась частота назначения современных препаратов с длительным периодом полувыведения, а также минимальным количеством побочных эффектов: периндоприла и рамиприла, бисопролола, амлодипина. Значительно возросла частота назначения статинов, при этом увеличилась доля аторвастатина. Уменьшилась частота назначения короткодей-

ствующих препаратов изосорбида динитрата и нитроглицерина на фоне увеличения частоты применения изосорбида мононитрата. При этом стали использовать препараты, ранее не назначаемые, такие как клопидогрель, тораемид, антагонисты рецепторов ангиотензина II, розувастатина и флувастатина. Кроме того, у мужчин так же, как и у женщин, снизилось потребление препарата «Милдронат» и увеличилось назначение препарата «Мексидол». Снизилась частота применения «Феназема», увеличилась частота использования небензодиазепиновых транквилизаторов. Обращает на себя внимание факт более редкого назначения нейролептиков («Эглонил») мужчинам по сравнению с женщинами.

Кроме того, выявлены особенности применения кардиотропных лекарственных препаратов у мужчин и женщин. Так, средние суточные дозы статинов были ниже у женщин, чем у пациентов группы сравнения: симва- статина – $14,53 \pm 0,68$ мг и $16,5 \pm 0,63$ мг, соответственно ($p=0,033$), аторвастатина - $13,26 \pm 0,72$ мг и $16,19 \pm 1,0$ мг, соответственно ($p=0,021$) (табл. 15). Средние суточные дозы АРА II отличались в обеих исследуемых группах: средняя суточная доза валсартана у женщин составила $78,33 \pm 7,41$ мг, что достоверно ниже по сравнению с мужчинами - $114,67 \pm 19,07$ мг, ($p=0,03$); средняя суточная доза телмисартана у женщин и мужчин также достоверно отличалась ($65,93 \pm 3,96$ мг и $85,93 \pm 8,43$ мг, соответственно, $p=0,036$) (табл.15). Средняя суточная доза периндоприла у женщин была достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения ($7,02 \pm 0,45$ мг и $5,73 \pm 0,37$ мг, соответственно, $p=0,029$). Амлодипин применялся у пациентов женского пола в достоверно более высоких дозах, чем у мужчин (средняя суточная доза амлодипина составила $7,84 \pm 0,57$ мг и $6,39 \pm 0,4$ мг, соответственно, $p=0,034$). Средняя суточная доза изосорбида мононитрата у мужчин ($61,2 \pm 3,96$ мг), была достоверно выше, чем у женщин ($51,61 \pm 2,51$ мг), $p=0,046$.

Таблица 15

Средние суточные дозы лекарственных препаратов, назначавшихся мужчинам и женщинам с ИБС на стационарном этапе лечения (данные 2010-2012 гг.)

МНН	Средняя суточная доза, женщины	Средняя суточная доза, мужчины
Эналаприл	10,76±1,72 мг	9,49±2,34 мг
Лизиноприл	12,26±1,02 мг	12,95±0,88 мг
Периндоприл	7,02±0,45 мг	5,73±0,37 мг
Валсартан	78,33±7,41 мг	114,67±19,07 мг
Телмисартан	65,93±3,96 мг	85,93±8,43 мг
Метопролол	35,87±2,76 мг	35,49±2,44 мг
Бисопролол	4,45±0,24 мг	4,0±0,17 мг
Небиволол	4,45±0,37 мг	4,3±0,23 мг
Амлодипин	7,84±0,57 мг	6,39±0,4 мг
Дилтиазем	150,0±18,97 мг	150,0±30,0 мг
Верапамил	144,0±23,25 мг	102,85±27,4 мг
Нифедипин	31,42±2,31 мг	32,5±3,13 мг
Изосорбида моонитрат	51,4±2,51 мг	61,2±3,96 мг
Изосорбида динитрат	41,0±2,25 мг	41,26±2,12 мг
Симвастатин	14,53±0,68 мг	16,5±0,63 мг
Аторвастатин	13,26±0,72 мг	16,19±1,0 мг

3.5. DDD - анализ потребления препаратов у пациентов с хронической ИБС

Интенсивность потребления изучалась с использованием DDD - методологии. Для оценки интенсивности назначения ЛС применялась величина DDDs/100 койко-дней, которая отражает процент больных, ежедневно получающих 1 DDD препарата во время всего периода госпитализации. Анализировались пациенты 2010-2012 гг.

DDD-анализ показал, что в группе женщин в РПМП интенсивность потребления пролонгированных нитратов составила 9,6 DDD/100 койко-дней при частоте назначения 37,3% больных. Интенсивность потребления ИАПФ составила 94,3 DDD/100 койко-дней (частота назначения - 59,3% больных), антагонистов кальциевых каналов -18,0 DDD/100 койко-дней (частота назначения - 16,0%), АРА II -15,2 DDD/100 койко-дней (частота назначения - 12%). Рекомендованные всем больным ИБС статины назначались 71,2 %

больных, в то время как интенсивность их потребления составила 44,8 DDD/100 койко-дней. Фактическое потребление бета-блокаторов было 37,9 DDD/100 койко-дней, несмотря на довольно высокую частоту их назначения (88,1%), что свидетельствует о недостаточном дозировании данных лекарственных препаратов.

Интенсивность потребления в группе женщин в ППМП пролонгированных нитратов составила 32,0 DDD/100 койко-дней (при частоте назначения 42,5% больных). Интенсивность потребления ИАПФ - 87,2 DDD/100 койко-дней (частота назначения - 57,9% больных), антагонистов кальциевых каналов - 38,7 DDD/100 койко-дней (частота назначения – 32,5% больных), АРА II - 30,7 DDD/100 койко-дней (частота назначения – 27,6% пациентов). Интенсивность потребления статинов у женщин в ППМП была 28,5 DDD/100 койко-дней при частоте назначения – 54,5%. Частота назначения бета-адреноблокаторов составила 77,4% при интенсивности потребления 35,7 DDD/100 койко-дней.

Интенсивность потребления по отдельным препаратам представлена в таблице 16.

Таблица 16

DDD/100 койко-дней у пациентов с хронической ИБС
(мужчин, женщин РМПМ, женщин ППМП)

препарат	Мужчины, DDD/100 койко-дней	Женщины ППМП, DDD/100 койко-дней	Женщины РМПМ, DDD/100 койко-дней
Атенолол	0,2	0,6	-
Бисопролол	15,7	14,7	17,6
Карведилол	5,1	7,0	6,0
Метопролол	4,5	4,7	3,8
Небиволол	8,3	7,5	10,2
Пропролол	0,34	1,2	0,32
Изосорбида динитрат	14,1	17,1	0,9
Изосорбида моонитрат	19,3	14,9	8,7
Каптоприл	6,8	13,0	22,2
Лизиноприл	22,0	18,7	14,5
Периндоприл	31,1	26,6	39,8
Рамиприл	5,0	19,8	12,4

Трандолапил	1,4	-	-
Спироаприл	1,6	0,8	-
Зофеноприл	2,2	1,4	5,4
Эналаприл	5,5	6,9	-
Амлодипин	26,0	28,5	13,2
Нифедипин	2,7	6,2	4,1
Верапамил	1,0	2,5	0,7
Дилтиазем	1,0	0,8	-
Симвастатин	24,1	16,4	27,0
Аторвастатин	8,0	7,5	11,4
Флувастатин	11,2	3,8	3,3
Розувастатин	1,1	-	1,3
Ловастатин	0,4	0,8	1,0
Валсартан	7,4	8,5	8,5
Телмисартан	19,3	19,1	6,1
Эпросартан	3,6	3,1	0,6

Интенсивность потребления в группе мужчин была следующей: пролонгированные нитраты - 33,4 DDD/100 койко-дней (частота назначения - 52,7% больных), ИПФ - 75,6 DDD/100 койко-дней (частота назначения - 67,0% больных), статины - 44,8 DDD/100 койко-дней (69,3% мужчин принимали статины), бета-адреноблокаторы – 35,7 DDD/100 койко-дней (назначались 69,7% пациентов), АРА II - 30,3 DDD/100 койко-дней (частота назначения -17,3%), блокаторы кальциевых каналов - 30,7 (29,3% назначений).

Таким образом, выявлено, что у женщин в РПМП ниже интенсивность потребления антагонистов кальция, нитратов и АРА II, по сравнению с мужчинами и женщинами в ППМП, в то время как потребление статинов было наименьшим в группе женщин в ППМП. Потребление бета-адреноблокаторов в группах не отличалось (рис. 42). Кроме того, отмечено, что потребление лекарственных средств не всегда совпадало с частотой их назначения, что, вероятнее всего, было связано с используемыми дозировками лекарственных препаратов (лекарственные препараты в исследовании назначались в дозах, отличающихся от рекомендованных).

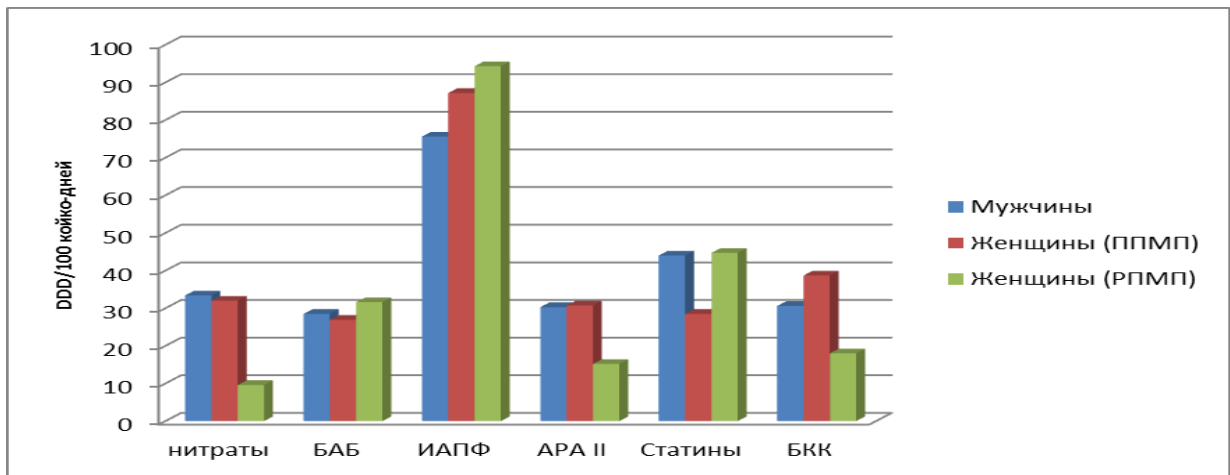


Рисунок 42. DDD-анализ потребления препаратов у пациентов с хронической ИБС

РПМП - ранний постменопаузальный период, ППМП - поздний постменопаузальный период. БАБ – бета-адреноблокаторы; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II – антагонисты ангиотензиновых рецепторов II типа; БКК - блокаторы кальциевых каналов.

3.6. ABC/VEN анализы лекарственных препаратов, применявшихся для лечения стабильной стенокардии у пациентов с хронической ИБС (данные 2010-2012 гг.)

3.6.1. ABC/VEN - анализы лекарственных препаратов, используемых для лечения хронической ИБС у женщин в РПМП

При проведении ABC-анализа все назначенные лекарственные препараты были распределены по фармакотерапевтическим группам: нитраты (инъекционные и пероральные), ИАПФ, бета-адреноблокаторы, статины, диуретики, препараты, влияющие на свертывающую систему крови (антикоагулянты и дезагреганты); метаболические препараты и антиоксиданты; блокаторы кальциевых каналов; препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы; препараты для лечения хронической сопутствующей патологии, не требующей оказания экстренной помощи. В отдельную группу был отнесен физиологический раствор как препарат, на долю которого были потраче-

ны значительные средства. Проведены формализованные ABC/VEN-анализы фармакотерапии лекарственных препаратов у исследуемых пациентов.

В категорию «А» вошли препараты, на которые было затрачено около 77,3% денежных средств. Наибольшие затраты приходились на метаболические препараты и антиоксиданты (20,9%). На втором месте оказались препараты, улучшающие мозговое кровообращение и ноотропы (18,4,%). Третье место по затратности занял натрия хлорид (11,3%). В категорию «А» также вошли ИАПФ (5,4%), статины (7,3%), антикоагулянты (6,6%) и прочие препараты (объем затрат 7,3%).

В категорию «В» вошли лекарственные средства, на которые было затрачено около 16,5% финансов. К категории «В» были отнесены АРА II – 3,8%, дезагреганты (объем затрат 3,5%), нитраты (5,2%), бета-адреноблокаторы (4,0%). В категорию «С» вошли НПВС, диуретики, психотропные препараты и блокаторы медленных кальциевых каналов (объем затрат 2,7%, 1,9%, 1,2% и 0,9%, соответственно) (табл. 17).

Таблица 17

Результаты ABC/VEN-анализа при назначении лекарственных препаратов женщинам в РПМП, находившимся на стационарном лечении с хронической ИБС

Группа препаратов	Затраты, %	VEN
<i><u>Группа А</u></i>		
Метаболические препараты и антиоксиданты	20,9	Е
Средства, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы	18,4	N
Натрия хлорид	11,3	N
Статины	7,3	V
Антикоагулянты	6,6	Е
Препараты для лечения сопутствующей хронической патологии	7,3	N
ИАПФ	5,4	V
<i><u>Группа В</u></i>		
Нитраты	5,2	V
Бета-адреноблокаторы	4,0	V
АРА II	3,8	V
Дезагреганты	3,5	V

<u>Группа С</u>		
НПВС	2,7	N
Мочегонные средства	1,9	E
Психотропные препараты	1,2	N
Блокаторы кальциевых каналов	0,4	V

3.6.2. ABC- и VEN-анализы лекарственных препаратов, используемых для лечения ИБС у женщин в ППМП

При проведении ABC-анализа у женщин в ППМП наибольшие затраты также приходились на антиоксиданты (21,9%), средства, улучшающие мозговое кровообращение и ноотропы (15,2%) и физиологический раствор (11,6%). Кроме того, к категории «А» отнесены препараты для лечения хронической сопутствующей патологии (9,0%), нитраты (7,6%), антикоагулянты (6,1%), статины (5,3%). К категории «В» были отнесены ИАПФ (4,4%), бета-адреноблокаторы (4,4%) и АРА II (4,3%), дезагреганты (4,0%). В категорию «С» вошли блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики, НПВС и психотропные лекарственные средства (объем затрат 1,8%, 1,6%, 1,5%, и 1,3%, соответственно) (табл. 18).

Таблица 18

Результаты ABC/VEN-анализа при назначении лекарственных препаратов, женщинам в ППМП, находившимся на стационарном лечении с хронической ИБС

Группа препаратов	Затраты, %	VEN
<u>Группа А</u>		
Метаболические препараты и антиоксиданты	21,9	E
Средства, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы	15,2	N
Натрия хлорид	11,6	N
Препараты для лечения сопутствующей хронической патологии	9,0	N
Нитраты	7,6	V
Антикоагулянты	6,1	E
Статины	5,3	V
<u>Группа В</u>		
ИАПФ	4,4	V

Бета-адреноблокаторы	4,4	V
АРА II	4,3	V
Дезагреганты	4,0	V
<i>Группа С</i>		
Блокаторы кальциевых каналов	1,8	V
Мочегонные средства	1,6	E
НПВС	1,5	N
Антидепрессанты и седативные препараты	1,3	N

3.6.3. ABC- и VEN-анализы лекарственных препаратов, используемых для лечения ИБС у мужчин

В группу «А» вошли препараты, на которые было затрачено 80,2% денежных средств. При анализе были получены следующие данные: первое место по затраченным средствам занимают метаболические препараты и антиоксиданты (21,9%); на втором месте - нитраты (12,0%); на третьем месте - натрия хлорид (11,9%); четвертое место занимают статины (9,6%); пятое место - ИАПФ (7,5%). К категории «А» отнесены также антикоагулянты (6,6%), АРА II (5,4%), препараты для лечения хронической сопутствующей патологии (5,4%).

В категорию «В» были отнесены средства, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы (4,9%), дезагреганты (4,7%), бета-адреноблокаторы (4,5%). В наименее затратную категорию «С» у мужчин со стабильной стенокардией вошли блокаторы медленных кальциевых каналов (3,0%), НПВС (0,6%), диуретики (1,7%) и психотропные препараты (0,5% от всех затрат) (табл. 19).

Таблица 19

Результаты ABC/VEN-анализа при назначении лекарственных препаратов, у мужчин, находившихся на стационарном лечении с хронической ИБС

Группа препаратов	Затраты, %	VEN
<i>Группа А</i>		
Метаболические препараты и антиоксиданты	21,9	E
Нитраты	12,0	V
Натрия хлорид	11,9	N

Статины	9,6	V
ИАПФ	7,5	V
Антикоагулянты	6,6	E
АРА II	5,4	V
Препараты для лечения сопутствующей хронической патологии	5,4	N
<i>Группа В</i>		
Средства, улучшающие мозговое кровообращение и ноотропы	4,9	N
Дезагреганты	4,7	V
Бета-адреноблокаторы	4,5	V
<i>Группа С</i>		
Блокаторы кальциевых каналов	3,0	V
Мочегонные средства	1,7	E
НПВС	0,6	N
Психотропные препараты	0,5	N

Средняя стоимость курса лекарственной терапии на одного больного у женщин в РМПП составила $2061,91 \pm 187,2$ рубля, что достоверно выше по сравнению с женщинами в ППМП ($1778,28 \pm 88,9$ рубля, $p < 0,05$) и мужчинами ($1531,9 \pm 62,1$ рубля, $p < 0,05$). Среднее количество назначенных препаратов было наибольшим в группе женщин в ППМП ($9,7 \pm 0,2$ препарата) по сравнению с женщинами в РПМП ($8,5 \pm 0,29$ препарата, $p < 0,05$) и мужчинами ($8,8 \pm 0,14$ препарата, $p < 0,05$).

Полученные данные отражают картину использования лекарственных препаратов для лечения ИБС на стационарном этапе. Так, наиболее затратными во всех трех исследуемых группах были метаболические препараты и антиоксиданты. Второе место по стоимости у женщин занимали препараты, улучшающие мозговой кровоток, и ноотропы, у мужчин - нитраты. Около 11% всех средств были потрачены на физиологический раствор натрия хлорида. По результатам VEN-анализа у женщин в РПМП лишь 24,4% от общего объема затрат было израсходовано на препараты категории «V»; 25,0% - на препараты категории «E» и около 50,6% всех потраченных средств - категории «N». У женщин в ППМП лишь 24,2% относились к категории «V», к категории «E» - 26,9% и 48,9% затраченных средств относились к категории «N». В груп-

по мужчин VEN-анализ показал, что 33,1% затраченных средств было израсходовано на препараты категории «N», 32,2% - на лекарственные средства, относящиеся к категории «E», и только 34,7% - на жизненно важные лекарственные средства (V) (рис. 43).

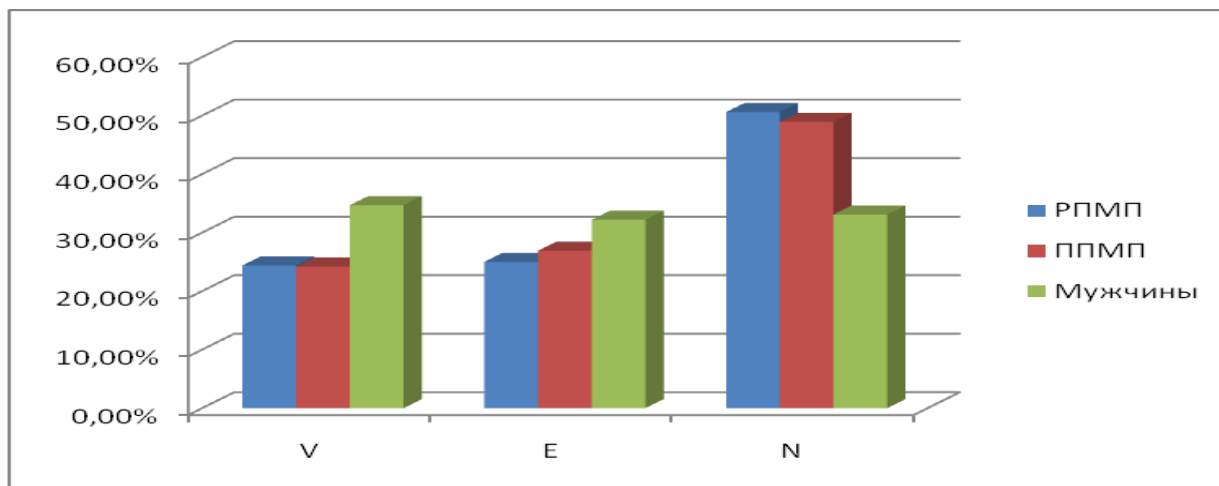


Рисунок 43. VEN-анализ лекарственных препаратов, применявшихся для лечения хронической ИБС.

РПМП - ранний постменопаузальный период, ППМП - поздний постменопаузальный период.

3.7. Особенности фармакотерапии мужчин и женщин с ИБС по результатам анкетирования врачей

Проводилось анкетирование врачей с целью выявления приверженности назначению лекарственных препаратов у мужчин и женщин с ишемической болезнью сердца. Специально разработанная анкета (приложение 1) включала 13 вопросов, особое внимание было уделено половым различиям фармакотерапии ИБС (наиболее часто используемые группы препаратов, побочные эффекты, длительность стационарного лечения, приверженность лечению на амбулаторном этапе, наиболее частые причины отказа от фармакотерапии у мужчин и женщин).

В результате анализа приверженности врачей проводимой фармакотерапии выявлено, что для лечения ИБС 96,7% опрошенных назначают бета-адреноблокаторы, 96,7% - дезагреганты, 100% - статины, 81,7% - нитраты, 78,3% - ИАПФ, одинаковое количество специалистов (55%) назначают блока-

торы медленных кальциевых каналов и метаболические препараты, 31,7% - антагонисты рецепторов к ангиотензину II, в 25% случаев пациентам с ИБС к терапии присоединяются диуретики.

По мнению большинства специалистов (70%), терапия ИБС у мужчин и женщин различна. К наиболее популярным препаратам для лечения ИБС у женщин были отнесены статины (83,3%), дезагреганты (81,7%), бета-адреноблокаторы (83,3%). ИАПФ назначаются в 63,3% случаев; блокаторы кальциевых каналов предпочитают использовать 46,7% врачей, препараты метаболического действия – 76,7%, нитраты - 51,7%, антагонисты ангиотензиновых рецепторов – 33,3% и диуретики - 41,4% специалистов.

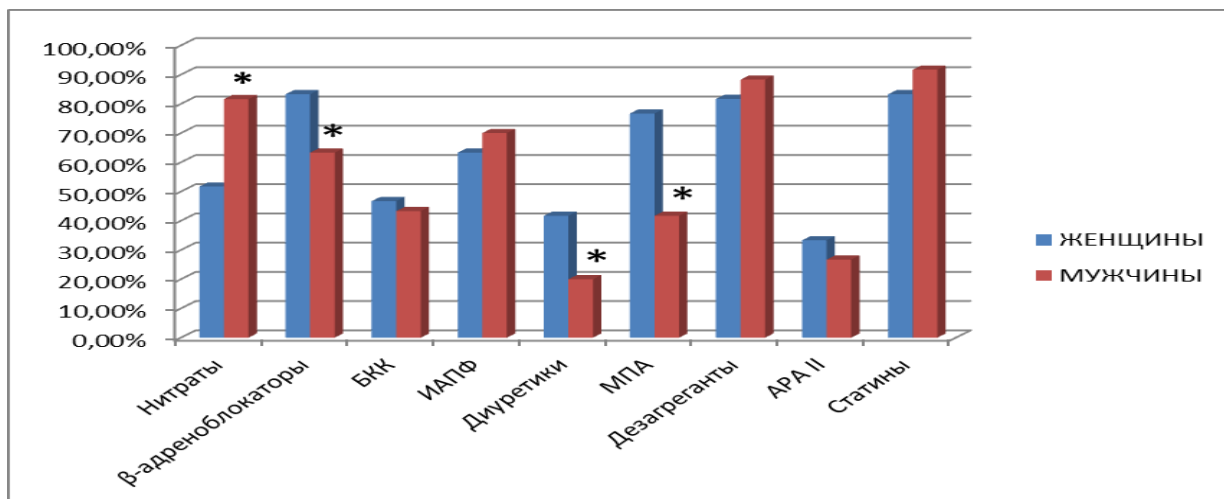


Рисунок 44. Сравнительный анализ приверженности врачей при назначении лекарственной терапии мужчинам и женщинам с ИБС по результатам анкетирования.

БКК-блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II-антагонисты к рецепторам ангиотензина II; МПА-метаболические препараты и антиоксиданты; * - $p < 0,05$, по f -критерию Фишера

Наиболее рекомендуемыми препаратами у мужчин, как и у женщин, были статины (91,7%) и дезагреганты (88,3%). Периферические вазодилататоры (нитраты) чаще назначают мужчинам, чем женщинам (81,6% и 51,7% соответственно, $p < 0,05$). Мужчинам реже женщин врачи рекомендуют принимать следующие группы препаратов: бета-адреноблокаторы (63,3% и 83,3%, соответственно, $p < 0,05$), диуретики (20,0% и 41,7%, соответственно, $p < 0,05$), метаболические препараты (41,7% и 76,7%, соответственно, $p < 0,05$).

Кроме того, в 43,3% случаев мужчинам назначают блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ и АРА II считают нужным применять для лечения пациентов с ИБС в 70% и 26,7% случаев, соответственно (рис. 44).

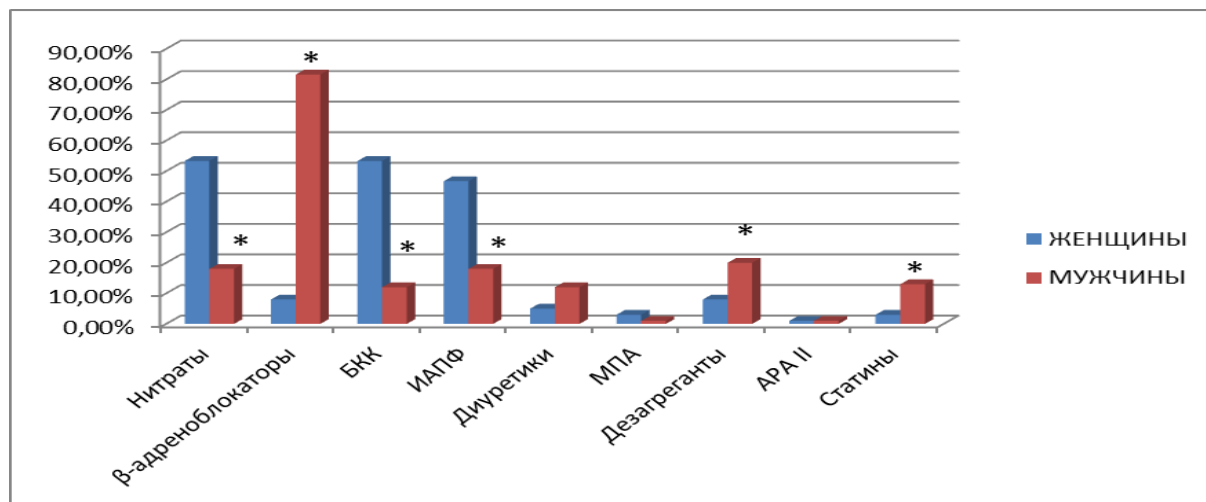


Рисунок 45. Частота возникновения побочного действия лекарственных препаратов у мужчин и женщин с ИБС по данным анкетирования врачей.

БКК-блокаторы кальциевых каналов; ИАПФ-ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА II-антагонисты к рецепторам ангиотензина II; МПА-метаболические препараты и антиоксиданты;

* - $p < 0,05$, по f -критерию Фишера

Согласно ответам большинства врачей, у мужчин и женщин частота встречаемости побочных эффектов различных групп препаратов также отличается. Так, у женщин, по мнению большинства респондентов, наиболее часто встречаются побочные эффекты при применении нитропрепаратов (53,3%), блокаторов медленных кальциевых каналов (53,3%) и ИАПФ (так считает 46,6% специалистов). У мужчин в отличие от женщин наиболее часто побочные эффекты связаны с группой бета-адреноблокаторов (81,7% врачей) (рис. 45).

В качестве дополнительной фармакотерапии пациенткам с ИБС рекомендовали психотропные препараты (88,3%), НПВС (41,7%), ноотропы (45%) и препараты, улучшающие мозговой кровоток (35%). По мнению респондентов, мужчины с ИБС нуждаются в назначении препаратов, улучшающих мозговой кровоток в 61,6% случаев, психотропных препаратов - в 48,3%

случаев, ноотропов и НПВС - в 25% и 21,7% случаев, соответственно (рис.46).

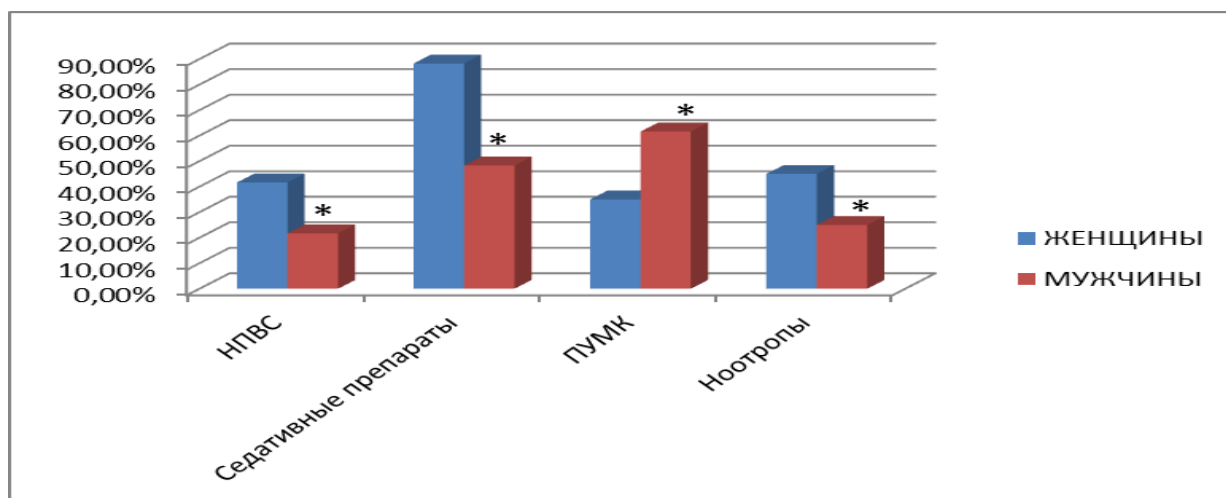


Рисунок 46. Частота назначения сопутствующей терапии мужчинам и женщинам с ИБС по результатам анкетирования врачей.

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты; ПУМК – препараты, улучшающие мозговое кровообращение;

* - $p < 0,05$, по f -критерию Фишера

Сложности в подборе фармакотерапии чаще возникают у женщин, так считает 66,7% врачей. Около 23,3% специалистов считают, что терапия у мужчин чаще требует коррекции, чем у женщин, и 10 % не отмечают различий при подборе фармакотерапии у пациентов с ИБС. При этом около 71,7% респондентов отмечают, что у женщин продолжительность стационарного лечения выше, чем у мужчин. По мнению 71,7% специалистов, женщины чаще продолжают выполнять рекомендации на амбулаторном этапе лечения, то есть большинство специалистов считает, что пациентки с ИБС более комплаентны к назначенной фармакотерапии.

Наиболее частой причиной прекращения фармакотерапии у женщин, по мнению респондентов, является стоимость препарата (80%). В 55% случаев женщины прекращают лечение из-за улучшения самочувствия, в 35% случаев причиной отмены препарата является полипрагмазия и в 15% случаев - кратность приема. Наиболее частой причиной отмены препарата у мужчин является улучшение самочувствия (так считают 76,7% специалистов). Стоимость препарата снижает приверженность фармакотерапии в 41,7% случаев,

полипрагмазия и кратность приема - в 60% и 35% случаев соответственно (рис. 47).

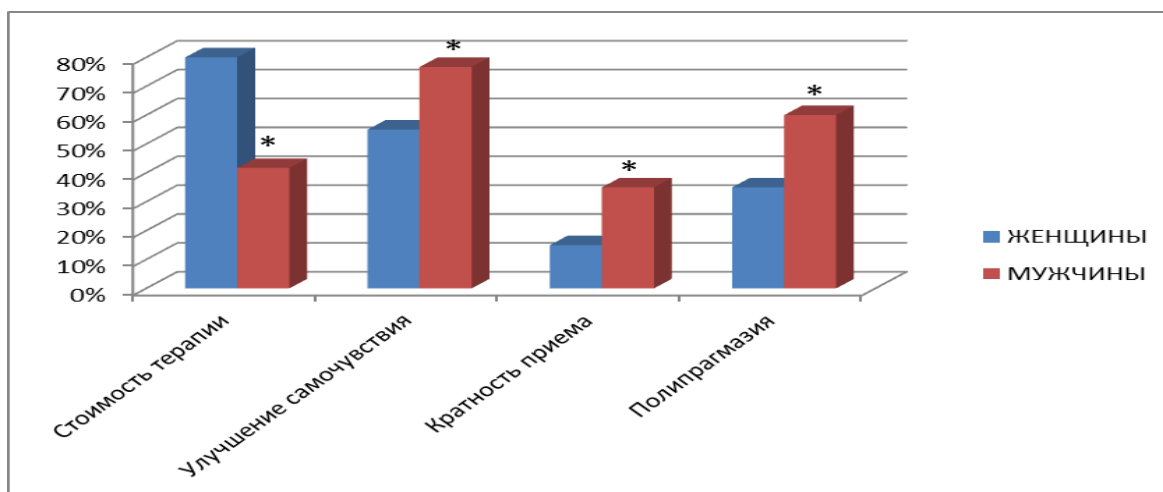


Рисунок 47. Сравнительный анализ причин снижения приверженности фармакотерапии у женщин и мужчин с ИБС, по данным анкетирования врачей.

* - $p < 0,05$, по f-критерию Фишера

Таким образом, по данным анкетирования врачей, для лечения ишемической болезни сердца используются все современные группы сердечно-сосудистых препаратов. Однако, по мнению большинства респондентов (70%), терапия ИБС у мужчин и женщин различна. Женщинам в большем проценте случаев по сравнению с мужчинами назначаются бета-адреноблокаторы, диуретики и препараты метаболического действия, в то время как мужчинам чаще, чем женщинам, назначают нитраты. Сопутствующую терапию чаще рекомендуют пациенткам с ИБС. При этом наибольшая приверженность врачей применению лекарственных препаратов, в качестве сопутствующей терапии у женщин отмечена к психотропным препаратам, в то время как мужчинам предпочитают добавлять к основной терапии препараты, улучшающие мозговой кровоток. Почти две трети врачей считают, что терапию женщинам сложнее подобрать, чем пациентам противоположного пола, кроме того, у них чаще развиваются побочные эффекты. При этом наиболее частой причиной отказа мужчин от соблюдения рекомендаций врача, по данным анкетирования врачей, является улучшение самочувствия, женщин – стоимость препарата.

Глава 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты, страдающие хронической ИБС, включая перенесших инфаркт миокарда, составляют самую многочисленную группу больных ИБС. Это объясняет важность проблемы правильного ведения больных СтС и выбора оптимальных методов лечения. При выборе лечения необходимо учитывать не только разнообразие клинических форм ИБС, стадий болезни, вариантов ее течения, осложнений, но и многочисленность лекарственных препаратов (Лупанов В.П., 2003 г.). В последнее время кардиология основывается на стандартах «доказательной медицины», согласно которым новые способы выявления и лечения заболеваний подвергаются жесткому «отбору» в клинических испытаниях с большим количеством участников и с тщательным статистическим анализом (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е., 2002 г.; CC/АНА 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina –summary article., 2003 г.). Лишь те лечебно-диагностические вмешательства, которые убедительно доказали свою эффективность, рекомендуются к повсеместному применению.

Как показало наше исследование, за последние десятилетия фармакотерапия ИБС претерпела существенные изменения. В 2006-2007 годах наиболее популярными препаратами для лечения хронической ИБС были нитраты, ИАПФ, дезагреганты. При этом практически не применялись статины, частота назначения дезагрегантов также была недостаточной. Несмотря на доказанное отсутствие благоприятного влияния на прогноз, выявлен высокий процент назначения метаболических средств, антиоксидантов, а также препаратов для лечения сопутствующей патологии (НПВС, ноотропов и т.д.).

Вместе с тем, сравнение использования групп лекарственных препаратов в лечении хронической ИБС у мужчин и женщин в этот период показало, что женщины реже получали нитраты, статины и дезагреганты, однако им чаще назначали бета-адреноблокаторы, метаболические препараты и

ИАПФ. В то же время у женщин в ППМП чаще использовались НПВС, психотропные лекарственные средства, чем у женщин в РПМП. Достоверно реже, чем у женщин РПМП, у них использовались бета-адреноблокаторы и препараты метаболического действия.

Естественно, что стандартизация лечебно-диагностического процесса привела к некоторой оптимизации фармакотерапии хронической ИБС. Как показал анализ использования кардиотропных препаратов после внедрения регионарных стандартов медицинской помощи пациентам со стабильной стенокардией, значительно увеличилась частота назначения дезагрегантов, статинов, в то время как уменьшилось потребление нитратов (по-видимому, за счет увеличения использования антиангинальных препаратов других групп). При этом увеличилась частота применения современных препаратов с длительным периодом полувыведения, а также минимальным количеством побочных эффектов: периндоприла и рамиприла, бисопролола, амлодипина.

Значительно возросла частота назначения аторвастатина (ранее лидером в группе статинов был симвастатин). Уменьшилась частота назначения короткодействующих препаратов изосорбида динитрата и нитроглицерина на фоне увеличения частоты применения изосорбида мононитрата. Стали применять препараты, ранее не использовавшиеся, такие как клопидогрель, торасемид, антагонисты рецепторов ангиотензина II, розувастатин. Однако сохранился высокий процент назначения метаболических средств, антиоксидантов, а также препаратов для лечения сопутствующей патологии (НПВС, ноотропов и т.д.). Несмотря на имеющиеся доказательства положительных последствий применения статинов у пациентов ИБС, частота назначения этого класса лекарственных препаратов остается недостаточно высокой. Кроме того, среднесуточные дозы кардиотропных препаратов (бета-адреноблокаторов, статинов) были ниже целевых доз, обеспечивающих полный клинический эффект. Полученные данные подтвердились и при проведении при ABC/VEN-анализа. Наиболее затратными во всех трех ис-

следуемых группах были препараты метаболического действия и антиоксиданты.

Анализ фармакотерапии ИБС после внедрения региональных стандартов также показал, что мужчинам чаще, чем женщинам, назначались нитраты, дезагреганты, статины, ИАПФ. Реже были назначены бета-адреноблокаторы, АРА II, диуретики, антиоксиданты, препараты психотропного действия. Следовательно, и в период до введения стандартов, и в период их активного внедрения под контролем страховых медицинских компаний и фонда ОМС лекарственная терапия ИБС имеет половые особенности. Полученные данные подтверждаются и при сравнительной оценке фармакотерапии в медицинских учреждениях, включённых в исследование: сохранилась общая тенденция к более частому назначению женщинам, по сравнению с мужчинами, бета-адреноблокаторов, диуретиков, метаболических препаратов и антиоксидантов, а также АРА II. В качестве дополнительной терапии пациенткам активнее назначали НПВС, психотропные препараты.

В то же время у женщин в РПМП чаще использовались дезагреганты, АРА, блокаторы кальциевых каналов, а также лекарственные средства для лечения сопутствующих заболеваний (психотропные лекарственные средства, препараты, улучшающие мозговой кровоток). Значительно реже, чем у женщин РПМП, у них использовались бета-адреноблокаторы, метаболические препараты и статины.

Данные о половых различиях в фармакотерапии, а также об особенностях применения лекарственных средств у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода были также подтверждены результатами DDD-анализа, который считается наиболее приемлемым для оценки потребления лекарственных препаратов (ВОЗ, 1999). DDD-анализ также показал, что у женщин в РПМП ниже интенсивность потребления антагонистов кальция, нитратов и АРА II. Кроме того, частота назначения АРА II, нитратов и антагонистов кальция у женщин в РПМП была ниже,

чем у женщин в ППМП и чем у мужчин. Фактическое потребление статинов оказалось самым высоким у мужчин и женщин в РПМП по сравнению с пациентками старшей возрастной группы. Кроме того, по результатам исследования отмечено, что потребление кардиотропных препаратов не всегда совпадало с частотой их назначения, вероятно, это связано с недостаточным дозированием лекарственных препаратов.

Очевидно, что, назначая медикаментозную терапию, лечащий врач вынужден «титровать» лечение, подбирая оптимальный, по его мнению, комплекс препаратов и их дозы (Батурин В.А. и соавт., 2008). Видимо, именно поэтому в разные годы в разных стационарах упорно сохраняются определенные предпочтения при лечении женщин и мужчин: более частое назначение женщинам, по сравнению с мужчинами, бета-адреноблокаторов, диуретиков, метаболических препаратов, психотропных препаратов.

Личный опыт врачей нашел отражение в ответах на вопросы анкеты. Практически все специалисты и в первую очередь кардиологи (58,3%) отметили отличия в лечении между женщинами и мужчинами. По мнению большинства респондентов (70%) лекарственная терапия ИБС у мужчин и женщин различна. Данные, полученные при анализе анкетирования врачей, совпадают с данными фармакоэпидемиологического анализа. Так, большинство опрошенных считало, что женщинам в большем проценте случаев, по сравнению с мужчинами, назначаются бета-адреноблокаторы, диуретики и препараты метаболического действия, в то время как мужчинам чаще, чем женщинам, назначают нитраты. Сопутствующую терапию чаще рекомендуют пациенткам с ИБС. При этом наибольшая приверженность врачей в качестве сопутствующей терапии у женщин отмечена к психотропным препаратам (полученные данные совпадают с результатами фармакоэпидемиологического анализа историй болезни). Почти две трети врачей считает, что женщинам сложнее подобрать терапию, чем пациентам противоположного пола. Кроме того, у них чаще развиваются побочные эффекты.

При этом важно учитывать, что стоимость терапии также может отличаться у мужчин и женщин. Полученные нами при ABC/VEN-анализе данные показали, что наиболее затратными во всех трех исследуемых группах были препараты метаболического действия. Второе место по затратам у женщин занимали препараты, улучшающие мозговой кровоток, и ноотропы, тогда как у мужчин - нитраты. Кроме того, отмечено, что средняя стоимость курса лекарственной терапии на одного пациента была наибольшей в группе женщин в РПМП по сравнению с мужчинами и женщинами в ППМП, в то время как среднее количество назначенных препаратов было наибольшим в группе женщин в ППМП. Такая тенденция, по-видимому, связана с назначением пациенткам в ППМП более дешевых препаратов, по сравнению с пациентами групп сравнения, что требовало проведения неоднократной коррекции фармакотерапии.

Как показали результаты исследования, около половины финансовых средств у женщин и треть лекарственных средств у мужчин было потрачено на второстепенные препараты. Средняя стоимость назначаемых лекарственных средств была у женщин больше, чем у мужчин (на 15-30%), как раз за счет применения дорогостоящих второстепенных препаратов.

В настоящее время во всем мире широко используются принципы медицины, основанные на доказательствах, в соответствии с которыми на практике применяются ЛС, эффективность и безопасность которых подтверждена в условиях контролируемых клинических исследований. Приведенные данные свидетельствуют о нерациональном расходовании финансовых ресурсов для лечения пациентов со стабильной стенокардией, так как существенные ресурсы тратились на второстепенные препараты, не имеющие достаточной доказательной базы, что особенно ярко выражено в группе женщин.

Известно, что для эффективного лечения ИБС пациентам, мужчинам и женщинам, назначают большое количество кардиотропных средств без учета половых различий. При этом для разработки клинических рекомендаций ис-

пользуют данные, полученные в клинических исследованиях, участниками в которых в большем проценте случаев являются мужчины. В результате в современных клинических рекомендациях, а также в официальных аннотациях к лекарственным препаратам не учитываются половые особенности фармакотерапии (рекомендованы сходные препараты и комбинации, одинаковые дозы и режимы введения), несмотря на то, что по результатам некоторых клинических исследований (Douglas P.S., 2013; Meibohm B, Beierle I, Derendorf H., 2002) отмечены половые особенности в действии лекарственных препаратов.

Стенокардия является одним из основных начальных проявлений ИБС. По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения служит первым симптомом ИБС у мужчин в 40,7% случаев, у женщин – в 56,5% (Kannel WB, Feinleib M., 1972). В США (Mackay J, Mensah G., 2004.). ИБС является практически самой частой причиной смерти у женщин (Casper ML, Barnet E, Halverson JA et al., 2000), среди которых стенокардия напряжения является наиболее частым проявлением заболевания (Ковалева В.Н., 2010). Определенный парадокс заключается в том, что стенокардия распространена даже несколько чаще среди женщин, чем мужчин (Sorlie P.D., Cooper L., Schreiner P.J., et al., 1996), а инфаркт миокарда существенно чаще преобладает среди мужского пола (Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al., 1999), как и ангиографически подтвержденная ИБС (Bugiardini R., Bairey Merz C.N, 2005). Это привело к тому, что оценка стенокардии у женщин считается «мягкой». Вместе с тем, как показали Г.Хемингуэй и соавт. (2006), стабильная стенокардия у женщин ассоциируется с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с женщинами из общей популяции, и они имеют такой же прогноз, как и мужчины.

Наши данные о том, что частота ИМ в анамнезе у мужчин достоверно чаще, по сравнению с женщинами (59% мужчин и 21% женщин), совпадают с данными проведенных ранее эпидемиологических исследований (Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M., et al, 1999, Оганов Р.Г., Лепяхин В.К.,

Фитилев С.Б. и др., 2003; Lee C.Y., et al., 2013). Средний возраст пациентов с ИБС и тот факт, что женщины, страдающие ИБС, старше мужчин, не противоречат мнению большинству исследователей (Шальнова С.А., Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., 2009; Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др., 2003).

Очевидно, что лечение больных с ИБС преследует две основные цели: улучшение прогноза и облегчение клинических симптомов заболевания (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (ВНОК), 2008). При этом лекарственные препараты, улучшающие прогноз (антиагрегантные и гиполипидемические препараты), рекомендуются всем больным при отсутствии противопоказаний.

Антитромбоцитарные препараты являются обязательными средствами лечения хронической ИБС. Ацетилсалициловая кислота (АСК) остается основой профилактики артериального тромбоза. Оптимальная доза АСК составляет 75-150 мг/сут, при этом прием препарата должен быть пожизненным (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (ВНОК), 2008). По данным метаанализа более 50 исследований, у 100 тыс. больных применение АСК с целью вторичной профилактики привело к снижению сердечно-сосудистой смертности примерно на 15% и частоты не смертельных сосудистых осложнений на 30% (Harrington RE et al, 2004). Длительный прием АСК (75–325 мг/сут) снижает суммарную частоту ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти в среднем на 23%.

Вместе с тем, большинство широкомасштабных исследований по изучению роли АСК для первичной и вторичной профилактики ИБС было выполнено на мужчинах, в то время как доказательства эффективности аспирина у женщин взяты, преимущественно, из небольших исследований и имеют в большей степени наблюдательный, чем доказательный характер (Барна О.Н., 2009).

Результаты анализа врачебных назначений в проведенном нами исследовании показали, что пациентам наиболее часто назначались дезагрегант-

ные препараты. Амбулаторно 78,8% мужчин и 67% женщин принимали дезагреганты. В стационарных условиях у 97,7% мужчин и у 87,1% женщин были назначены дезагреганты, из них более в 90% случаях АСК. Частота назначения этих препаратов соответствовала таковой в исследовании Euro Heart Survey – 81%, из них - 78% аспирин (Daly A и соавт., 2005), в исследовании EUROASPIRE II 83,9% пациентов с выявленной коронарной патологией находились на антитромбоцитарной терапии (EUROASPIRE II study group., 2001). По данным российской части исследования ATP-survey, антитромбоцитарные препараты принимали 89,8% больных стенокардией, из них более 90% - аспирин (Оганов Р.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др., 2003), по данным российского исследования ПРИМА, более 80% пациентов со стабильной стенокардией, перенесших ОИМ, принимали антиагреганты (Шальнова С.А., Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г., 2009). Данный показатель нельзя назвать абсолютно удовлетворительным, учитывая, что антитромбоцитарные препараты показаны всем пациентам с данной патологией при отсутствии противопоказаний (уровень доказательности IA). Еще в начале 21 века от 77 до 90% постинфарктных больных в Европе и США получали тот или иной антитромбоцитарный препарат (Fonarow G.C., et al., 2001, Tunstall-Pedoe H., et al., 1999). Во всех странах в большинстве случаев больным назначают аспирин, а в случае его непереносимости или при наличии противопоказаний к аспирину - клопидогрель.

Сравнительный анализ антитромбоцитарной терапии в нашем исследовании показал, что дезагреганты назначали мужчинам более активно, чем женщинам, как в амбулаторных (78,8% и 67%, соответственно), так и в стационарных условиях (97,7% и 87,1%, соответственно). Полученные данные также совпадают с литературными сведениями (Negishi E., Domon Y., Ueda M. et al, 2005). Это не может быть объяснено возникающими побочными действиями, так как данные относительно побочных эффектов аспирина не имеют достоверных различий у мужчин и женщин (Ridker P.M., Cook N.R., Lee I., 2005).

На протяжении многих лет известно, что фармакокинетика аспирина отличается у мужчин и женщин. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты выше у женщин, у них ниже клиренс этого лекарственного препарата и более длительный период его полураспада. У мужчин аспирин проявляет более выраженное, чем у женщин, влияние на агрегацию тромбоцитов. До сих пор не установлено, насколько важны такие половые различия для клинической практики (Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients, 2002).

Сегодня практические подходы к применению аспирина с целью вторичной профилактики ИБС у женщин такие же, как и у мужчин. Есть сообщения о том, что аспирин снижает уровень смертности у женщин с хронической ИБС, не вызывая никаких отрицательных последствий, таким образом, эффект аспирина у мужчин и женщин с ИБС является сравнимым. Основание для таких выводов — отсутствие половых различий в снижении сердечно-сосудистых последствий при действии аспирина, зафиксированное многочисленными клиническими исследованиями (Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al, 2005).

Одним из важнейших аспектов медикаментозного лечения больных стабильной стенокардией является применение гиполипидемической терапии. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы-статины являются основными средствами, снижающими уровень холестерина в плазме крови. Эти препараты доказали свою эффективность как при первичной, так и вторичной профилактике. Они оказывают выраженный гиполипидемический эффект, относительно безопасны при длительном применении и хорошо переносятся большинством больных (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (ВНОК), 2008). Статины показаны всем больным с ИБС (класс доказательств IA). Мета-анализ 37 клинических исследований показал, что снижение уровня холестерина при гиполипидемической терапии досто-

верно ассоциируется с сокращением смертности от ИБС (Поздняков Ю.М., Волков В.С., 2008).

Несмотря на очевидность существования важной связи между уровнем липидов и ИБС у женщин, клинические исследования по вопросу первичной и вторичной профилактики ишемической болезни сердца не включали женщин в достаточном количестве или не сообщали результаты отдельно для женщин. Лишь в последние годы относительно вторичной профилактики ИБС у женщин в некоторые многоцентровые исследования включают большее количество женщин для того, чтобы можно было сделать определенные выводы по данному вопросу (Волков В.И. и соавт., 2005; Волков В.И., Строна В.И., 2007; Berra K., 2000).

Липидснижающая терапия статинами, по имеющимся данным, у женщин оказывает менее выраженное влияние на урежение сердечно-сосудистого риска по сравнению с мужчинами (Loomba R.S., Arora R., 2008). Мета-анализ J.M.E.Walsh, M. Pignone (2004) показал, что статины у женщин без кардиоваскулярных заболеваний в анамнезе успешно понижали уровень липидов крови, однако не оказывали статистически значимого влияния на сердечно-сосудистую смертность. Впрочем, в когорте женщин с какой-либо кардиоваскулярной патологией в анамнезе заболеваемость и смертность под действием статинов снижалась так же эффективно, как и у мужчин. Концентрация статинов в крови у женщин более высокая, чем у мужчин, несколько более высокая у них и частота побочных эффектов (Gibson D.M., Bron N.J., Richens A., Hounslow N.J. 1996, Martin P.D., Dane A.L., Nwose O.M., Schneck D.W., 2002).

В частности, рабдомиолиз и миопатия при приеме уже снятого с производства церивастатина были зафиксированы в основном у женщин пожилого возраста, притом, что концентрация препарата у них была на 30 % выше, чем у мужчин такого же возраста (Isaacsohn J., Zinny M., Mazzu A., Lettieri J., 2001).

Влияние симвастатина на весомые конечные точки, как смерть, реинфаркты, остро возникшие сердечно-сосудистые события, изучали в масштабном исследовании 4S (The 4S-Study Group, Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease, 1994). Существенное снижение количества реинфарктов и новых остро возникших сердечно-сосудистых событий было продемонстрировано у женщин, которые принимали симвастатин. Однако ввиду наличия небольшого числа пациентов в группе женщин, получавших лечение симвастатином, точная оценка этих результатов является затруднительной.

Пятилетнее двойное слепое исследование CARE (Cholesterol and Recurrent Events), показало, что снижение уровня холестерина может иметь благоприятное влияние у перенесших ИМ мужчин и женщин с нормальным уровнем холестерина (Berra K., 2000).

Исследование HPS (Heart Protection Study) с включением свыше 20 тысяч пациентов касалось только изучения эффективности симвастатина для профилактики коронарных и других событий у людей с повышенным риском (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца) (Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al., 2005, Kulbertus H., Scheen A.J., 2002). В плане обсуждаемой нами тематики это исследование ценно тем, что среди обследованных было более 5 тысяч женщин, что дает возможность сделать аргументированные выводы относительно женской популяции. Продолжительная терапия симвастатином (в течение 5 лет) оказалась эффективной в плане снижения коронарной смертности, других фатальных сосудистых событий, а также случаев инфаркта миокарда и реваскуляризаций. Несмотря на положительное влияние симвастатина, отмеченного во всех категориях обследованных, независимо от возраста, пола, уровня холестерина, субанализ показал статистически недостоверную более значимую эффективность препарата у женщин по сравнению с мужчинами.

Немало данных указывает на то, что эстрогены и статины имеют довольно сходные эффекты не только на липидный спектр крови, но и на дру-

гие последствия эстрогенной недостаточности — остеопороз с переломами костей. Кроме того, есть сообщения об аддитивном эффекте этих двух классов препаратов по влиянию на показатели липидного обмена (Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al., 2005).

Однако, несмотря на имеющиеся доказательства положительных последствий применения статинов у женщин с ИБС, частота назначения этого класса лекарственных препаратов женщинам остается низкой по сравнению с мужской популяцией, причем не только в нашей стране, но и в наиболее развитых европейских странах.

Среди пациентов, вошедших в наше исследование, лишь 24,8% мужчин и около 16% женщин принимали статины до госпитализации. Необходимо отметить, что в последние годы увеличилась частота назначения статинов, так как, по нашим данным 2006-2007 гг., в амбулаторных условиях частота приема статинов варьировала от 4 до 7%. В проведенных ранее российских эпидемиологических исследованиях этот показатель также составлял от 4 до 24% (Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А., 2006, Шальнова С.А., Деев А.Д., 2006).

После госпитализации гиполипидемическая терапия была назначена порядка 70% мужчин и 60% женщин, больных стенокардией напряжения. Необходимо также отметить, что большая часть статинов назначалась в минимально рекомендованных дозах. Кроме того, при сравнении частоты использования статинов у мужчин и женщин установлено, что мужчинам достоверно чаще назначались препараты этой группы, чем женщинам. При этом анализ анкетирования врачей показал, что частота назначения статинов составила 91% у мужчин и 83% у женщин. Таким образом, 91% врачей считает, что мужчинам, больным стабильной стенокардией, необходимо назначать статины, но при этом лишь 70% пациентов получали гиполипидемическую терапию стационарно. Прием статинов на амбулаторном этапе сохраняется примерно у четверти пациентов. Что касается женщин, больных ИБС, то 83% врачей считают обязательным для них назначение статинов. При этом в ста-

ционаре данные препараты были назначены лишь у 60% женщин, в то время как на амбулаторном этапе прием статинов сохраняется всего лишь у 16% женщин.

По данным литературы, около 54% пациентов, которым с целью коррекции гиперхолестеринемии недавно были назначены статины, имеют периоды несоблюдения рекомендаций более чем 90 дней (Brookhart M.A., Patrick A.R., Dormuth C., et al, 2007; Ye X., Gross C.R., Schommer J., Cline R., St. Peter W.L., 2007). При этом причинами несоблюдения рекомендаций врача, по данным литературы, могут быть, как правило: страх перед появлением нежелательных реакций, отсутствие мотивации к лечению, низкая эффективность лечения, проблемы с памятью, полипрагмазия, «отсутствие влияния статина на состояние», стоимость терапии и.т.д. (Лутай М.И., Лысенко А.Ф., 2010, Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Вигдорчик А. В., 2011).

Вместе с тем, для статинов имеется тот минимальный комплаенс, сопряженный с предельным уровнем их терапевтического действия, который необходимо поддерживать для получения позитивного клинического эффекта. Так, субгрупповой анализ в исследовании WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) показал, что у пациентов, регулярно принимающих статины (комплаенс $\geq 75\%$), вероятность смерти уменьшается на 1/3 относительно пациентов с низким комплаенсом (более 75%) (Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al., 1995). Wei и соавт. обнаружили, что у более чем 5500 пациентов, перенесших ИМ, вероятность развития повторного ИМ уменьшается при регулярном приеме статинов (комплаенс более 80%) (Wei L, Wang J, Thompson P et al., 2002).

При анализе назначения гиполипидемических препаратов у женщин в зависимости от длительности постменопаузального периода отмечено, что женщинам более молодого возраста липидснижающие препараты назначали в 71% случаев, что достоверно чаще, чем женщинам старшей возрастной группы (около 50% женщин).

Как для улучшения прогноза ИБС, так и для устранения приступов стенокардии (ишемии миокарда) применяют бета-адреноблокаторы. Проспективное исследование с участием более чем 35 тыс. больных, перенесших инфаркт миокарда, показало, что бета-адреноблокаторы повышают выживаемость на 20–25% за счет снижения частоты тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, внезапной смерти, повторного инфаркта миокарда (Freemante N, Cleland J, Young P, et al., 1999).

Мета-анализ 82 рандомизированных исследований доказал пользу длительного приема бета-адреноблокаторов с целью уменьшения смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда: для предотвращения одной смерти нужно лечить 84 больных в течение года. Для предотвращения одного случая повторного нефатального инфаркта требуется лечить 107 больных (Евдокимова М. А., Затейщиков Д.А., 2004). Ретроспективный анализ данных исследования Cooperative Cardiovascular Project, включавшего около 200 тыс. больных, перенесших инфаркт миокарда, показал, что бета-адреноблокаторы снижают смертность независимо от возраста, расы, бронхолегочных заболеваний, сахарного диабета, АД, фракции выброса, ЧСС, функции почек и способа лечения в стационаре, включая реваскуляризацию (Gottlieb S, McCarter R, Vogen R, 1998). По результатам ряда исследований, бета-адреноблокаторы достоверно снижают смертность среди больных без предшествующего инфаркта миокарда (Gibbons RJ, Chatterje K, Daley J, et al., 1999)

Таким образом, в соответствии с рекомендательными документами значительная часть пациентов, страдающих ССЗ, должна получать бета-адреноблокаторы. Но результаты проведенных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что далеко не все пациенты, имеющие показания к назначению бета-адренолокаторов, их получают. Далеко не все пациенты, которым бета-адреноблокаторы назначены, получают их в адекватной дозе.

Бета-адреноблокаторы в нашем исследовании использовали 44,6% мужчин и 55,8% женщин в амбулаторных условиях. В стационаре также

бета-адреноблокаторы назначались женщинам несколько чаще, чем мужчинам (77,0% и 69,7%, соответственно). Этот показатель был ниже, чем в проведенных ранее эпидемиологических исследованиях. По данным исследования ПРИМА в России, частота применения бета-адреноблокаторов при ИБС — 78,7% (Васюк Ю. А., Шальнова С. А., Школьник Е. Л., Куликов К. Г., 2008). Рассматривая структуру назначений бета-блокаторов, можно констатировать смену доминирующего препарата. Так, если в исследовании АТР большая часть пациентов принимала атенолол – 49,4% больных, то, согласно результатам нашего исследования, лидирующие позиции принадлежат бисопрололу – 44% назначений у женщин и 50% у мужчин.

Ситуацию с применением бета-блокаторов нельзя назвать идеальной. Среднесуточные дозы бета-блокаторов не достигали рекомендованных в обеих исследуемых группах. Средняя суточная доза метопролола составила около 35 мг в сутки, в то время как рекомендованная дозировка при стабильной стенокардии - 50-200 мг в сутки (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (ВНОК), 2008), средняя суточная доза бисопролола составила около 4 мг в сутки (рекомендованная доза - 5-10 мг в сутки). Выявлено, что дефекты назначения бета-адреноблокаторов отмечены как в стационарах, так и на уровне амбулаторного звена. Следует отметить, что женщины достоверно чаще мужчин принимали бета-адреноблокаторы. При анализе назначения бета-адреноблокаторов в зависимости от длительности менопаузы отмечено, что женщинам РПМП бета-адреноблокаторы назначались достоверно чаще, чем пациенткам пожилого возраста (88,1% и 69,9%, соответственно).

Согласно литературным данным, отмечено, что у женщин, по сравнению с мужчинами, наблюдается более высокая концентрация в крови бета-адреноблокаторов, особенно неселективных. Соответственно, у женщин наблюдается более выраженное снижение частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления во время терапии бета-адреноблокаторами (Luzier AB, Killian A, Wilton JH et al., 1999). Q. Wu и

соавторы в экспериментальном исследовании показали связь между количеством бета-адренорецепторов и дефицитом эстрогенов, что теоретически может приводить к большему эффекту бета-адреноблокаторов у женщин в постменопаузе. Кроме того, учитывая частое развитие микроциркуляторной формы ИБС у женщин, препаратами выбора являются бета-адреноблокаторы (Гуревич М.А., Архипова Л.В., 2011). Таким образом, более частое назначение бета-адреноблокаторов женщинам, по сравнению с мужчинами, может быть связано с большей эффективностью данных препаратов у женщин. К тому же, согласно полученным нами данным при анкетировании врачей, большинство специалистов (87%) считает, что наиболее часто побочные эффекты возникают у мужчин именно при приеме бета-адреноблокаторов, поэтому, видимо, их назначение осуществляется реже, чем женщинам.

Применение ингибиторов АПФ целесообразно у больных стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или перенесенным инфарктом миокарда (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (ВНОК), 2008). При отсутствии последних следует взвешивать ожидаемую пользу лечения и затраты/риск побочных эффектов. Из ингибиторов АПФ следует отдавать предпочтение тем препаратам, эффективность которых доказана при длительных наблюдениях. Существенное снижение риска инфаркта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) произошло лишь в двух крупных исследованиях HOPE (рамиприл) и EUROPA (периндоприл) по сравнению с плацебо, что подтверждает неодинаковую профилактическую эффективность разных ингибиторов АПФ у больных ИБС (Lopez-Sendon J. и др., 2005, The EUROPA investigators, 2003).

Ингибиторы АПФ в проведенном исследовании принимали 46,8% мужчин и 56,7% женщин, больных ИБС, в амбулаторных условиях. Госпитализированным пациентам ИАПФ были назначены 67,1% мужчинам и

58,2% женщинам, что в целом ниже, чем в исследованиях Euro Heart Survey (40% и 73% у больных с клиническими признаками ХСН) и в АТР-survey (77,1%). Наибольшей популярностью у врачей пользовались лизиноприл (24%-31%) и периндоприл (32%-36%). Доля препаратов с доказанным позитивным влиянием на прогноз (рамиприл и периндоприл), по данным исследования АТР-survey, составила 7,3%. Таким образом, можно отметить рост числа назначений ИАПФ с доказанным позитивным влиянием на прогноз при ИБС.

В научной литературе нами не найдено данных о значительных фармакокинетических и фармакодинамических различиях нитратов в половом аспекте (Hsi D.H., Roshandel A., Singh N. et al, 2005). Частота применения нитратов, по нашим данным, составила у мужчин 49,5% и у женщин 39,1% в амбулаторных условиях. В стационаре венозные вазодилататоры назначались несколько чаще - 52,7% мужчинам и 41,8% женщинам, это ниже данных исследования Euro Heart Survey (61%) и российской части исследования АТР-survey (87,3%). Как и в исследовании АТР-survey (76,1%), выбор врачей склонялся в пользу препаратов изосорбида динитрата – 55%. Значительно сократилась частота назначения «устаревших» препаратов. Средняя суточная доза изосорбида мононитрата у мужчин ($61,2 \pm 3,96$ мг), была достоверно выше, чем у женщин ($51,61 \pm 2,51$ мг). Сведения о более частом использовании нитратов у мужчин совпадают с литературными данными (Барна О.Н., 2009). Общая тенденция к снижению частоты назначения нитратов, вероятно, обусловлена ростом применения антиангинальных препаратов других групп. Это приближает реальную клиническую практику к существующим стандартам и повышает эффективность и качество медикаментозной терапии (Соляник Е.В., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И., 2011). Возможно, женщинам реже назначают нитраты, по сравнению с мужчинами, в связи с более высокой частотой побочных эффектов, что подтверждается данными нашего исследования (53,3% врачей, по данным анкетирования, считают, что наиболее часто побочные эффекты встречаются при применении нитратов). Есть

отдельные сообщения о том, что головная боль при использовании нитратов чаще регистрируется у женщин с ИБС (Dickstein K., Kjekshus J., 2002).

Антагонисты кальция наряду с выраженными антиангинальными (антиишемическими) свойствами могут оказывать дополнительный гипотензивный и антиаритмический эффекты. Благоприятно сказывается терапия этими препаратами и на течение атеросклероза. Верапамил и дилтиазем следует использовать в тех случаях, когда β -адреноблокаторы противопоказаны больному (обструктивный бронхит, бронхиальная астма) или вызывают побочные эффекты (выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, общая слабость, замедление атриовентрикулярной проводимости, импотенция и др.). По данным контролируемых исследований у больных ИБС со стабильной стенокардией, рекомендуемые эквивалентные дозы антагонистов кальция составляют: для нифедипина - 30-60 мг/сут, верапамила - 240-480 мг/сут, дилтиазема - 90-120 мг/сут, амлодипина - 5-10 мг/сут. (Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е., 2003).

Особые свойства антагонистов кальция, которые ряд авторов относит к препаратам, имеющим свойства эстрогенов (и, наоборот, эстрогены в малых дозах проявляют эффекты антагонистов кальция), делают эти препараты наиболее интересными для сравнения в половом аспекте. Проходя метаболизм первого ряда в печени, антагонисты кальция у мужчин часто сохраняют более высокую концентрацию, чем у женщин, что объясняется повышенной активностью у последних CYP3A4. Особенно это касается нифедипина и верапамила при внутривенном введении (Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J., 2005; Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al., 2005; Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertsen J.O. et al., 2002).

Проведено несколько исследований с целью установления того, имеют ли половые различия фармамакокинетики антагонистов кальция значимое клиническое влияние. Так, в исследовании АССТ (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) установлено, что антигипертензивная эффективность амлодипина после поправки на возраст и массу тела была более выраженной у

женщин и зависела от приема ими гормонозаместительной терапии. Кроме того, исследованием HOT (Hypertension Optimal Treatment), изучавшим эффективность влияния аспирина и интенсивного снижения АД фелодипином на кардиоваскулярные события, установлено, что при приеме фелодипина клинические последствия у женщин были лучшими при более выраженном снижении уровня диастолического давления, тогда как для мужчин такая закономерность не была достоверной (Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al., 2005; Лутай М.И., Ванджура В.М., 2000).

Следует отметить, что в отличие от бета-адреноблокаторов основные клинические исследования, изучающие влияние антагонистов кальция на АГ, включали приблизительно одинаковое количество женщин и мужчин, а в некоторых исследованиях число женщин над мужчинами превалировало. Что касается последствий заболеваний, то указанными исследованиями не доказаны специфические половые различия в исходах сердечно-сосудистых заболеваний при приеме антагонистов кальция (Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertsen J.O. et al, 2002).

Анализ назначений антагонистов кальция в МО Ставропольского края показал, что в амбулаторных условиях 13,1% женщин и 24,2% мужчин с ИБС принимали данные препараты. В условиях специализированного стационара антагонисты кальция назначались 29,3% женщин и 32,3% мужчин, что несколько чаще, чем в исследовании Euro Heart Survey (27%), и несколько реже, чем в российской части АТР-survey (35,6%).

Анализ структуры назначения антагонистов кальция показал, что в данной группе также произошла смена доминирующего препарата. По данным исследования АТР-survey, 52,5% всех назначений антагонистов кальция приходилось на нифедипин, тогда как в нашем исследовании лидирующие позиции занимал амлодипин – 65-75%. Амлодипин применялся у пациенток достоверно в более высоких дозах, чем у мужчин (средняя суточная доза амлодипина составила $7,84 \pm 0,57$ мг и $6,39 \pm 0,4$ мг, соответственно, $p=0,034$), что может быть связано с особенностями печеночного метаболизма препарата

(Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J., 2005; Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al., 2005; Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertsen J.O. et al., 2002). Блокаторы кальциевых каналов были использованы у 16,9% женщин в РПМП, достоверно реже, чем у женщин ППМП (32,5%), что может быть связано с большей выраженностью артериальной гипертензии у пациенток более пожилого возраста (Барт Б. Я., Бороненков Г. М., Беневская В. Ф., 2001).

Для достижения более полного антиангинального эффекта основные группы антиишемических препаратов нередко используют в комбинации с миокардиальными цитопротекторами. В российском эпидемиологическом исследовании ПРИМА частота назначения препаратов метаболического действия составила 24,2% у мужчин и 27,2% у женщин, что, в общем, несколько чаще, чем в проведенном нами исследовании - 15,8% и 23,9% в амбулаторных условиях. Метаболические препараты (единственный миокардиальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу в качестве антиангинального препарата - триметазидин модифицированного высвобождения) могут быть назначены для усиления антиангинальной эффективности стандартных средств или в качестве альтернативы им при непереносимости или противопоказаниях к применению - уровень доказательности IIb. (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (ВНОК), 2008).

При анализе фармакотерапии в стационарах Ставропольского края отмечено, что частота назначений метаболических препаратов и антиоксидантов значительно выше (60,6% мужчин и 69,0% женщин), чем в амбулаторных условиях, за счет назначения инъекционных препаратов (таких как этилметилгидроксипиридина сукцинат, милдронат). Обращает на себя внимание факт достоверно наиболее частого назначения метаболических препаратов на фоне основной антиангинальной терапии женщинам в сравнении с мужчинами, что может быть связано с особенностями клинического течения ИБС: частота стенокардии у женщин выше, чем у мужчин, у женщин чаще наблюдается коронарный синдром X – «микрососудистая» стенокардия с недоста-

точным эффектом от традиционных антиангинальных препаратов (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (ВНОК), 2008; Kothawade K., Bairey Merz C.N., 2011; Bairey Merz C.N., 2011). Положительное влияние большинства метаболических препаратов и антиоксидантов на отдаленный прогноз больных стабильной стенокардией в крупных исследованиях не установлено, в связи с чем высокая частота их назначения не может быть признана рациональной.

В качестве дополнительной терапии, по нашим данным, женщинам с ИБС достоверно чаще назначали НПВС, препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы, а также психотропные препараты. Данный факт подтверждается и результатами анкетирования врачей, более 80% врачей считает необходимым добавление психотропных препаратов к основной фармакотерапии женщинам с ИБС, что достоверно чаще, чем мужчинам (48%). Полученные данные согласуются с литературными, подчеркивающими, что женщины, страдающие ИБС, по сравнению с мужчинами, характеризуются более выраженной невротизацией, большей акцентуацией личности, более высоким уровнем тревожно-депрессивных расстройств (Сергиенко Т.Н., Лебедева Е.В., Репин А.Н., 2010), вегетативных нарушений, снижением variability ритма сердца, им чаще назначаются психотропные препараты (Wenger N.K., 2002). Во многих работах доказана связь депрессии и тревоги с риском развития осложнений у пациентов со стабильными формами ИБС (Цыганкова О.В. и соавт., 2010; Белялов Ф.И., 2013; Мкртчян В.Р., Бенделиани Н.Г., Кожокова Л.З., 2014; Penninx B.W., Beekman A.T., Honig A. et.al., 2001). Наличие депрессии ассоциируется с повышенным риском развития инфаркта миокарда и смертности при ИБС (Januzzi J.L., Stern T.A. Kannel W.B. et al., 2000; Joynt K.E., Whellan D.J., O'Connor C.M., 2003; Smith T.W., Ruiz J.M., 2002; Van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H., Marten H. et al. 2007), а также с ухудшением прогноза после острого коронарного события (Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Бенделиани Н.Г., Никонов С.Ф., Крымов К.В., 2012). Кроме того, более частое назначение препаратов, улучшающих мозго-

вое кровообращение, и церебропротекторов женщинам, по сравнению с мужчинами, по-видимому, связано с большей распространённостью артериальной гипертензии и, как результат, большей частотой хронической ишемии мозга у женщин (Hochman J., Tamis J., Thompson T., et al., 1999 г., Бутиков В.Н., Пенина Г.О., 2003 г.).

Основными целями лечения стабильной стенокардии являются профилактика ее осложнений и смерти, а также улучшение качества жизни пациентов (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. (Российские рекомендации (ВНОК), 2008). Повышение стоимости медицинской помощи, появление альтернативных методов лечения вызывает интерес к проблемам фармакоэкономической оценки эффективности лечения ИБС. Современная тенденция российского здравоохранения связана с усилением механизмов государственного регулирования, направленного в основном на более рациональное использование ограниченных ресурсов и сдерживание затрат. В этой ситуации необходимо использовать показатели экономической оценки эффективности лечения, которые позволят в конкретной клинической ситуации выбрать наиболее оптимальный способ лечения с учетом его эффективности и стоимости (Белоусов Ю.Б., Быков А.В., 2003).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в 2006-2007 годах, согласно результатам нашего исследования, наиболее популярными препаратами для лечения хронической ИБС были нитраты, ИАПФ, дезагреганты. При этом практически не применялись статины, частота назначения дезагрегантов также была недостаточной. Несмотря на доказанное отсутствие благоприятного влияния на прогноз, выявлен высокий процент назначения метаболических средств, антиоксидантов, а также препаратов для лечения сопутствующей патологии (НПВС, ноотропов и.т.д.). Вместе с тем, сравнение использования групп лекарственных препаратов в лечении хронической ИБС у мужчин и женщин в этот период показало, что женщины реже получали нитраты, статины и дезагреганты, однако им чаще назначали бета-адреноблокаторы, метаболические препараты и ИАПФ.

Естественно, что стандартизация лечебно-диагностического процесса привела к некоторой оптимизации фармакотерапии хронической ИБС. Как показал анализ использования кардиотропных препаратов после внедрения регионарных стандартов медицинской помощи пациентам со стабильной стенокардией, значительно увеличилась частота назначения дезагрегантов, статинов, в то время как уменьшилось потребление нитратов. При этом увеличилась частота применения современных препаратов с длительным периодом полувыведения, а также минимальным количеством побочных эффектов: периндоприла и рамиприла, бисопролола, амлодипина. Уменьшилась частота назначения короткодействующих препаратов изосорбида динитрата и нитроглицерина. Стали применяться препараты, ранее не использовавшиеся, такие как клопидогрель, торасемид, антагонисты рецепторов ангиотензина II, розувастатин. Однако сохранился высокий процент назначения метаболических средств, антиоксидантов, а также препаратов для лечения сопутствующей патологии (НПВС, ноотропов и.т.д.). Несмотря на имеющиеся доказательства положительных последствий применения статинов у пациентов ИБС, частота назначения этого класса лекарственных препаратов остается недостаточно высокой. Кроме того, среднесуточные дозы кардиотропных

препаратов (бета-адреноблокаторов, статинов) были ниже целевых доз, обеспечивающих полный клинический эффект. Полученные данные подтвердились и при проведении при ABC/VEN-анализа. Наиболее затратными во всех трех исследуемых группах были препараты метаболического действия и антиоксиданты.

Анализ фармакотерапии ИБС после внедрения региональных стандартов также показал, что мужчинам чаще, чем женщинам, назначались нитраты, дезагреганты, статины, ИАПФ. Реже были назначены бета-адреноблокаторы, АРА II, диуретики, антиоксиданты, препараты психотропного действия. Следовательно, и в период до введения стандартов, и в период их активного внедрения под контролем страховых медицинских компаний и фонда ОМС применение кардиотропных препаратов имеет половые особенности. Полученные данные подтверждаются и при сравнительной оценке фармакотерапии в медицинских учреждениях, включённых в исследование: сохранилась общая тенденция к более частому назначению женщинам, по сравнению с мужчинами, бета-адреноблокаторов, диуретиков, антиоксидантов, а также АРА II. В качестве дополнительной терапии пациенткам активнее назначали НПВС, психотропные препараты. В то же время у женщин в РПМП чаще использовались дезагреганты, АРА, блокаторы кальциевых каналов, а также лекарственные средства для лечения сопутствующих заболеваний (психотропные лекарственные средства, препараты, улучшающие мозговой кровоток). Значительно реже, чем у женщин РПМП, у них использовались бета-адреноблокаторы, метаболические препараты и статины.

В заключение можно добавить, что проведенное исследование затрагивает целый ряд самых разных сторон кардиологии и клинической фармакологии. Получены данные о лечении больных ИБС с учетом пола, а также длительности постменопаузального периода у женщин, о реальной клинической практике ведения пациентов в стационарах Ставропольского края, определены основные проблемы, связанные с ведением больных. Результаты

исследования позволят внести вклад в оптимизацию фармакотерапии данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. В 2006-2007 гг. мужчинам с ИБС чаще, чем женщинам, назначали нитраты (86,0% и 77,8%, соответственно, $p<0,05$), дезагреганты (87,9% и 78,4%, $p<0,05$) и статины (7,4% и 2,3%, $p<0,05$) и реже блокаторы кальциевых каналов (25,7% и 34,3%, $p<0,05$), бета-адреноблокаторы (58,4% и 70,0%, $p<0,05$), ИАПФ (67,3% и 80,3%, $p<0,05$), диуретики (53,3% и 63,5%, $p<0,05$), метаболические препараты (56,4% и 64,9%, $p<0,05$), препараты психотропного действия (25,7% и 37,0%, $p<0,05$), препараты, улучшающие мозговое кровообращение, и ноотропы (36,7% и 61,9%, $p<0,05$).

2. В 2006-2007 гг. у женщин в ППМП чаще, чем у женщин РПМП, использовались НПВС (25,3% и 12,9%, соответственно, $p<0,05$), психотропные лекарственные средства (39,7% и 25,7%, $p<0,05$) и реже назначались бета-адреноблокаторы (78,6% и 68,0%, $p<0,05$) и метаболические препараты (78,6% и 61,7%, $p<0,05$).

3. В 2010-2012 гг. выявлены половые отличия фармакотерапии ИБС: мужчины с ИБС чаще, чем женщины, в условиях поликлиники принимали статины, дезагреганты и нитраты, в то время как бета-адреноблокаторы, антигипоксанта, диуретики и АРА II чаще принимали женщины. Госпитализированным мужчинам активнее, чем женщинам, назначались нитраты (52,7% и 41,5%, $p<0,05$), дезагреганты (97,3% и 87,0%, $p<0,05$), статины (69,3% и 57,3%, $p<0,05$), ИАПФ (67,0% и 58,0%, $p<0,05$), реже были назначены бета-адреноблокаторы (69,7% и 77,0%, $p<0,05$), АРА II (17,3% и 24,5%, $p<0,05$), диуретики (51,0% и 61,0%, $p<0,05$), метаболические препараты (60,6% и 69%, $p<0,05$), препараты психотропного действия (7,2% и 17,3%, $p<0,05$), препараты, улучшающие мозговое кровообращение (45,9% и 61,3%, $p<0,05$), НПВС (16,7% и 23,3%, $p<0,05$).

4. В 2010-2012 гг. у женщин в ППМП чаще, чем у женщин РПМП, использовались дезагреганты (89,9% и 73,6%, $p<0,05$), АРА II (27,6% и 12,0%, $p<0,05$), блокаторы кальциевых каналов (32,5% и 16,9%, $p<0,05$), препараты, улучшающие мозговой кровоток, и ноотропы (67,3% и 49,2%,

$p < 0,05$). Менее активно, чем у женщин РПМП, у них использовались бета-адреноблокаторы (77,4% и 88,1%, $p < 0,05$), препараты метаболического действия (81,4% и 66,6%, $p < 0,05$) и статины (54,4% и 71,2%, $p < 0,05$).

5. В различных МО Ставропольского края отмечаются однотипные половые отличия в назначении лекарственных препаратов при лечении ИБС: общая тенденция к более частому назначению женщинам, по сравнению с мужчинами, бета-адреноблокаторов, диуретиков, антигипоксантов, а также АРА II. В качестве дополнительной терапии пациенткам активнее назначали НПВС, психотропные препараты.

6. К основным недостаткам фармакотерапии стабильной стенокардии в Ставропольском крае можно отнести: недостаточное назначение препаратов, влияющих на прогноз ИБС (статинов, дезагрегантов, бета-адреноблокаторов), чрезмерное назначение антиангинальных препаратов гемодинамического и метаболического действия, использование клинически незначимых дозировок кардиотропных препаратов. Выявленные недостатки фармакотерапии особенно выражены в группе женщин.

7. DDD-анализ показал, что интенсивность потребления препаратов, рекомендованных всем больным ИБС (статинов и бета-адреноблокаторов), ниже частоты назначения, это свидетельствует о недостаточном дозировании данных ЛС. Кроме того, у женщин в РПМП ниже интенсивность потребления антагонистов кальция, нитратов и АРА II, по сравнению с мужчинами и женщинами в ППМП, в то время как потребление статинов было наименьшим в группе женщин в ППМП.

8. Нерациональность распределения затрат, установленная в ходе ABC/VEN-анализа, связана с недостаточным использованием жизненно необходимых препаратов и многократным превышением числа дорогостоящих второстепенных лекарственных средств, особенно в группе женщин. Как показали результаты исследования, около половины финансовых средств у женщин и треть лекарственных средств у мужчин были потрачены на второстепенные препараты. Средняя стоимость

назначаемых лекарственных средств была у женщин больше, чем у мужчин (на 15-30%). При этом наибольшие затраты были выявлены при лечении женщин в РПМП.

9. Результаты анкетирования показали, что, по мнению большинства специалистов (70%), терапия ИБС у мужчин и женщин различна. При этом препаратами преимущественного выбора у пациенток врачи отмечают бета-адреноблокаторы, диуретики и препараты метаболического действия. Наиболее часто у женщин, согласно ответам большинства респондентов, встречаются побочные эффекты при применении нитропрепаратов (53,3%), блокаторов медленных кальциевых каналов (53,3%) и ИАПФ (так считает 46,6% специалистов). У мужчин в отличие от женщин наиболее часто побочные эффекты связаны с группой бета-адреноблокаторов (81,7% врачей).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Медицинским организациям рекомендовать повышение контроля назначения лекарственных средств у больных ИБС в соответствии с международными и национальными рекомендациями, а также стандартами диагностики и лечения стабильной ИБС.

2. Рекомендовать регулярное проведение ABC/VEN-анализа фармакотерапии социально значимых заболеваний в МО. Рекомендовать использование результатов исследования на этапе формирования формуляров и заявок для осуществления обоснованных и рациональных закупок лекарственных препаратов медицинскими организациями. Структуру затрат на лекарственные средства необходимо изменить в пользу жизненно важных, особенно при лечении женщин, что позволит рационализировать расходы на закупку лекарственных средств в стационарах края.

3. Органам управления здравоохранения рекомендовать проведение фармакоэпидемиологических исследований для выявления предпочтений врачей при выборе лекарственных средств, выяснения наиболее характерных ошибок при назначении фармакотерапии и их последующей коррекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. 2-е изд., перераб. М.: Триада-Х, 2009. 248 с.
2. Архипова Л.В., Гуревич М. А. Особенности ишемической болезни сердца в женской популяции. Актуальные вопросы болезни сердца и сосудов. 2011;1: 55–57.
3. Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю., Барбараш О.Л. Физиологические особенности сердечно-сосудистой системы женщин.//Проблемы женского здоровья. 2008. Т. 3. № 4. С. 34-41.
4. Барна О.Н. Гендерные аспекты лечения ишемической болезни сердца. «Новости медицины и фармации». Кардиология (274) 2009 (тематический номер) / Научный обзор.
5. Барт Б. Я., Бороненков Г. М., Беневская В. Ф. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях. Российский Кардиологический Журнал. 2001;5:17-20.
6. Батурин В.А., Колодийчук Е.В. Половая диссимилиация эффектов кардиотропных средств. Научное издание – Ставрополь, Изд-во: СтГМА, 2002.- 132с.
7. Батурин В.А., Яковлева Н.В., Колодийчук Е.В. Этические особенности потребления кардиотропных средств (клинико-эпидемиологическая оценка) // Прикладная фармакоэпидемиология: Учебник для вузов / Под ред. В.И. Петрова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 384 с.
8. Белоусов Ю.Б., Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров. Фарматека 2003;(3): 10-13.
9. Беялов Ф.И. Психические расстройства в практике терапевта. Иркутск: РИО ИГМАПО; 2013:327.
10. Бокерия Л.А., Алшибая М.М., Бенделиани Н.Г., Никонов С.Ф., Крымов К.В. Влияние многофакторного подхода к лечению больных ишемической болезнью сердца с различной степенью тяжести хронической сердечной

недостаточности на симптомы депрессии после прямой реваскуляризации миокарда (результаты 12-месячного рандомизированного исследования). Клиническая физиология кровообращения. 2012; 1: 22–8.

11. Болдуева С.А., Третьякова Н.С., Матвеев Д.Г. Ишемическая болезнь сердца у женщин: только ли возрастные различия с мужчинами?// Проблемы женского здоровья. 2006. Т. 1. № 1. С. 64-77.

12. Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Вигдорчик А. В. (от имени участников программы) Эффективность и безопасность терапии Флувастатином Форте у пожилых – открытое Российское наблюдение и анализ приверженности пациентов терапии статинами: программа “ЭФФОРТ». Кардиосоматика 2011; 3:13–22.

13. Бутиков В.Н., Пенина Г.О. Хроническая ишемия мозга у жителей северных территорий (на примере Республики Коми) // Bulletin of the International Scientific Surgical Association (ISSN 1818-0698) - 2008. - Vol.3, №2-3. - С. 50 – 53.

14. Веселовская Н.Г., Суворова А.А., Чумакова Г.А. Гендерные различия исходов реваскуляризации миокарда у пациентов с хронической ИБС. Проблемы женского здоровья. 2011. Т. 6. № 4. С. 61.

15. Волков В.И., Строна В.И. Гендерные и возрастные особенности ишемической болезни сердца // Здоровье Украины. - 2007. - №10. - С. 33-35.

16. Волков В.І., Строна В.І., Смолкін І.М. Дисліпідемії та порушення гемостазу у жінок з ішемічною хворобою серця // Нова медицина. — 2005. — № 4. — С. 30-33.

17. Воробьев П.А. ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении. Ж. «Проблемы стандартизации в здравоохранении», выпуск № 3, 2004.

18. Гендерные различия показателей функциональных методов у пациентов с ишемической болезнью сердца/ Амиров Н.Б., Михопарова О.Ю., Цибулькин Н.А., Фролова Э.Б., Ощепкова О.Б., Морозова А.А.//Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7. № 3. С. 8-13.

19. Глезер М.Г. Гендерные особенности и лечение артериальной гипертензии у людей пожилого возраста. Клиническая геронтология, 2012.-N 5-6.- С.3-10.

20. Гороховская Г.Н., Соколова Е.С., Петина М.М. Гендерные аспекты ишемической болезни сердца: реальная клиническая практика и перспективы.// Cardiosоматика. 2011. № 4. С. 54-60.

21. Государственный реестр лекарственных средств (<http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>).

22. Гракова Е.В., Тепляков А.Т. Гендерные особенности эндоваскулярной коронарной реваскуляризации посредством стентирования коронарных артерий у больных, перенесших инфаркт миокарда: результаты 5-летнего проспективного наблюдения.//Сибирский медицинский журнал-2013.-4(28)- С. 19-28.

23. Гуревич М.А. Архипова Л.В. Особенности клинического течения и лечения ишемической болезни сердца у женщин. // Consilium Medicum Ukraina. – 2011. – Т. 2, № 5. – С. 34-40.

24. Дворецкий Л.И., Гибрадзе Н.Т., Черкасова Н.А. Ишемическая болезнь сердца у женщин // Рус. мед. журн – 2011. – Vol. 2 (79).

25. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (ВНОК), 2008. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6).

26. Долотовская П.В., Рудниченко Е.Ю., Фурман Н.В., Решетько О.В. Фармакотерапия и исходы острого инфаркта миокарда с подъёмом сегмента ST - гендерные различия в реальной клинической практике.//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 6. С. 650-654.

27. Евдокимова М. А., Затейщиков Д. А. Бета-адреноблокаторы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: место бисопролола. Фарматека.- 2004.- № 19-20.- с. 6.

28. Емельянова Л.А., Цыбулина Е.В., Жаркин А.Ф. Распространенность и прогностическая значимость основных факторов риска и изменений репро-

дуктивной системы для развития атеросклероза и ИБС у женщин детородного возраста. // Терапевтический архив. 2000. №9. С.27–33.

29. Заключение экспертов Европейского Общества Кардиологов по применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рабочая группа по ингибиторам АПФ Европейского общества кардиологов (Lopez-Sendon J. и др.). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005; № 1: 49–69.

30. Зиганшина Л.Е., Ацель Е.А., Мухамадуллина Л.Н. Фармакоэпидемиология ишемической болезни сердца. Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87. № 5. С. 321-323.

31. Зырянов, С.К. Фармакоэпидемиология: вчера, сегодня, завтра / С.К. Зырянов // Фарматека.- 2003.- № 3.- с. 13-17.

32. Ивлева А.Я. Изучение эффективности сердечно-сосудистых лекарственных средств у женщин.// Кардиология, 2006.-N 3.-С.86-89.

33. Игнатьев Д. Первичная и вторичная профилактика ИБС: нужны ли отдельные рекомендации для женщин? Medicine Review 2009; 1 (06): 52-57.

34. Исакова Е.В., Котов С.В. Клинико-экономический анализ ведения больных инсультом в стационарах московской области. //Неврологический журнал, 2008.-N 4.-С.51-53.

35. Какорина Е. П. Современные аспекты смертности населения Российской Федерации от болезней органов дыхания/Е. П. Какорина, Д. М. Ефимов, С.-Д. Н. Чемякина // Проблемы социальной гигиены , здравоохранения и истории медицины, 2010. т.№ 1.-С.3-9.

36. Карпов Р.С. Мордовин В.Ф. Диагностика и лечение ишемической болезни у женщин. Томск: Издательство Томского университета, 2002; 196.

37. Кинаш Н.И. Особенности инфаркта миокарда у женщин: дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2002.

38. Кобалава Ж.Д., В.В. Толкачева, О.Н. Морылева. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин.// Обзоры клинической кардиологии - №5 Март 2006.

39. Ковалева В.Н. Особенности ишемической болезни сердца у женщин.//Медицинские аспекты здоровья женщин-2010.-8(37)-С.46-49.

40. Колодийчук Е.В. Фармакологические эффекты кардиотропных средств в женском организме: дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук. – Волгоград, 2004. - 404с.

41. Кулес В.Г., Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: перспективный инструмент персонализированной медицины.//Ремедиум. 2008. №3. С. 10-18.

42. Ларёва Н.В., Валова Т.В., Лобунцова А.К. Гендерные особенности ремоделирования левого желудочка у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией и ИБС. Дальневосточный медицинский журнал. 2012. № 2. С. 11-14.

43. Лебедь Е.И. Гендерные особенности клинического течения и диагностики ИБС: стенокардии напряжения. Крымский терапевтический журнал. 2009. № 2 (13). С. 68-70.

44. Липченко А.А., Коцюба И.И., Фокина Е.Г., Козлов С.В., Архипов М.В. Особенности течения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у мужчин и женщин в зависимости от результатов коронарной ангиографии. Уральский медицинский журнал. 2008. № 9. С. 25-29.

45. Лищук А.Н., Шамес А.Б. Результаты хирургической реваскуляризации миокарда у женщин.// Вестник новых медицинских технологий – 2012 – Т. XIX, № 3 – С. 148-149.

46. Лошакова О.Д. Оценка факторов риска и клинико-инструментальных особенностей ИБС при различном состоянии коронарных артерий у женщин.//Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2011. № 3. С. 57-62.

47. Лупанов В.П. Стабильная стенокардия: тактика лечения и ведения больных в стационаре и амбулаторных условиях. Русский медицинский журнал 2003; 11(9): 556–563.

48. Лутай М.И., Лысенко А.Ф. (2010) Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR. Укр. кардіол. журн., - 2010.- 3: 36–43.

49. Лутай М.І., Ванджура В.М. Добова антигіпертензивна ефективність амлодипіну та фелодипіну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, поєднаною з артеріальною гіпертензією // Український кардіологічний журнал. — 2000. — № 5, 6. — С. 30-33.

50. Мазур Н.А., Внезапная смерть (стратификация риска и профилактика)// Сердце, 2006.№1.С.24–32.

51. Майчук Е.Ю., Гумина О.Л., Воеводина И.В., Моисеенко С.В., Сапунова Д.А. Особенности кардиалгий у женщин среднего возраста.//Проблемы женского здоровья. 2011. Т. 6. № 3. С. 55-59.

52. Маколкин В.И. Оптимизация лечения стабильной стенокардии. Consilium Medicum. 2007; 9 (5): 44–8.

53. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е. Лечение хронической ишемической болезни с позиций доказательной медицины. Практикующий врач 2002; (4): 44–46.

54. Матвиенко Е.Е., Родионова И.В., Кузнецова Т.А. Особенности течения ишемической болезни сердца у женщин. Клинические наблюдения. Трудный пациент. 2012. Т. 10. № 12. С. 14-17.

55. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: Руководство для врачей / В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Г.В. Раменская.—М. : Геотар Медиа, 2008.—293 с.

56. Мкртчян В.Р., Бенделиани Н.Г., Кожокова Л.З. Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Сердечно-сосудистые заболевания. 2014. Т. 15. № 2. С. 10-16.

57. Мычка В.Б. Женское сердце. //Эффективная фармакотерапия. 2010. № 14. С. 26-31.

58. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: надежды и реальность / Р.Г. Оганов // Здравоохранение. – 2012. – № 9. – С.60-67.

59. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern)// Кардиология.- 2003.- № 5.- С. 9–15.

60. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012.-N 4.- С.101-104.

61. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М. Необходимые условия для профилактики сердечно–сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010. Т. 9. № 6. С. 4–9.

62. Ольбинская Л.И., Морозова Т.Е. Современные аспекты фармакотерапии ишемической болезни сердца Лечащий врач 2003; № 6: 14-19.

63. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей. / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, А.И. Вялков и др. Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. – М.: Бионика. – 2002. – 368 с.

64. Официальная статистическая информация. Росстат. <http://www.gsk.ru/>.

65. Петров В.И. Основы фармакоэпидемиологии // Прикладная фармакоэпидемиология: Учебник для вузов / Под ред. В.И. Петрова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 384 с.

66. Петров В.И., Решетько О.В. Фармакоэпидемиологические исследования в кардиологии// Прикладная фармакоэпидемиология: Учебник для вузов / Под ред. В.И. Петрова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 384 с.

67. Поздняков Ю.М., Волков В.С. Стенокардия. Диагностика и лечение. М.: Анахарсис, ПиАР–Медиа Групп, 2008.Триада–Х, 2009. 248 с.

68. Правила организации деятельности кардиологического отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии (приложение №11) к Порядку оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. //Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012г. №916н. "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями"// Российская газета №6066, Москва, 2013.

69. Решетько О.В. Оптимизация фармакотерапии больных с сердечно-сосудистой патологией на основании технологий фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии: Автореф. докт. дисс. мед. наук. Волгоград, 2004; 349 с.

70. Решетько О.В., Магдеев Р.М., Фурман Н.В. Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе лечения // РФК . 2007. №5.

71. Сапрыкин И.П. Сравнительная фармакоэпидемиология лекарственных средств, предназначенных для лечения стабильной стенокардии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / ГОУВПО "Волгоградский государственный медицинский университет". Волгоград, 2007

72. Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ИБС, данных велоэргометрических проб, суточного мониторирования ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда. // Кардиология. 2003. №3. С.54–58.

73. Сергиенко Т.Н., Лебедева Е.В., Репин А.Н. некоторые особенности течения ИБС у женщин, перенесших инвазивные вмешательства //СМЖ. 2010. №3-1.

74. Скибицкий В.В., Медведева Ю.Н., Шухардина Е.Л. и др. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза. Проблемы женского здоровья 2007; 3(2): 21–8).

75. Соляник Е.В., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И. Фармакоэпидемиологический мониторинг потребления антиангинальных препаратов в терапии ста-

бильной стенокардии. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011. Т. 4. № 4. С. 80-84.

76. Спивак Е.Ю., Концевая А.В., Калинина А.М. Влияние обучения в школе здоровья для больных ишемической болезнью сердца на структуру затрат на медикаментозную терапию (ABC и VEN-анализ) // РФК . 2008.

77. Тавлуева Е.В., Синьков М.А., Васильева О.А. и др. Гендерные особенности поражения коронарного русла с объективизацией по шкале SYNTAX у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 2. – С. 21–26.

78. Цыганкова О.В., Бондарева З.Г., Федорова Е.Л., Арутюнян И.В., Блинкова М.А. Женское лицо ишемической болезни сердца: метаболический и психологический статус пациенток разного возраста с острым инфарктом миокарда // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 11 – стр. 133-137. URL: www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=14034 (дата обращения: 12.10.2014).

79. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив 2002;9:5–8.

80. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Майчук Е.Ю, Мычка В.Б.и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и в постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. Российский кардиологический журнал. 2008; 4: 61–78.

81. Шальнова С.А., Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. Ишемическая болезнь сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты эпидемиологического этапа исследования ПРИМА: Предуктал модифицированного высвобождения в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших Инфаркт Миокарда. Consilium Medicum-2009/-том 11 / №5.

82. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов ЮА. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача кардиолога. Кардиоваск. тер. и проф. 2006; 1: 73–80.

83. Al-Khalili F., Svane B., Di Mario C. et al. Intracoronary ultrasound measurements in women with myocardial infarction without significant coronary lesions // *Coronary Artery Dis.* 2000; 11: 579–584.
84. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics - 2003 update. Dallas, Tex: American Heart Association; 2002.
85. Anderson G.D. Sex and racial differences in pharmacological response. Where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Womens Health* 2005; 14:19— 29.
86. Antoniucci D., Valentini R., Moschi G. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001. V. 87. P. 289–293.
87. Baggio G., Corsini A., Floreani A., Giannini S., Zagonel V. Gender medicine: a task for the third millennium. *Clin.Chem Lab Med* 2013;51:713–727.
88. Bairey Merz CN, Pepine CJ. Syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Circulation.* 2011;124 (13):1477-1480.
89. Ballinger S.B., Browning M.S.K., Smith A.N.M. Hormone profiles and psychological symptoms in perimenopausal women // *Maturitas.* – 1987. –V.9, №13. P.235-251.
90. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women superior? The 1995 Ancel Keys Lecture // *Circulation.* — 1997. — V. 95. — P. 252-264.
91. Berra K. Women, coronary heart disease, and dyslipidemia: does gender alter detection, evaluation, or therapy? // *J. Cardiovasc. Nurs.* — 2000. — V. 14. — P. 59-78.
92. Bjerrum L., Sogaard J., Hallas J., Kragstrup J.// *Eur. J. Clin. Pharmacol.* —1998. —Vol. 54(Suppl. 3). —P. 192—202.
93. Blasberg, J.D. The role of gender in coronary surgery. // *Eur J.Cardiothorac.Surg.*– 2011.– Vol.40.– P.715–721.
94. Brookhart M.A., Patrick A.R., Dormuth C. et al. Adherence to lipid-lowering therapy and the use of preventive health services: an investigation of the healthy user effect. *Am J Epidemiol.* 2007;166:348-54

95. Bugiardini R., Bairey Merz C.N.. Angina with «normal» coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477–84.
96. Canto J.G., et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *Journal of the American Medical Association*. 2012;307:813.
97. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era // *Eur Heart J*. 2003; 24 (Abstract Supp.): 478.
98. Casper M.L., Barnett E., Halverson J.A., et al. *Women and Heart Disease: An Atlas of Racial and Ethnic Disparities*. Morgantown: Office for Social Environment and Health Research, West Virginia University; 2000.
99. Castanho V.S., Oliveira L.S., Pinheiro H.P. et al. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population. *BMC Public Health* 2001; 1: 3. 1.
100. CC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina –summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] *Circulation* 2003; 107: 149–158.
101. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *B. M. J.* — 2002. — V. 324. — P. 71-86.
102. Cotreau M.M., Von Moltke L.L., Greenblatt D.J. The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3a substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:33-60.
103. Coventry L.L., Finn J., Bremner A.P. Sex differences in symptom presentation in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung* 2011;40: 477–491.

104. Cummins C.L., Wu C.Y., Benet L.Z. Sex-related differences in the clearance of cyto-chrome P450 3A4 substrates may be caused by P-Glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72:474-489.
105. Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. et al. Age and gender bias at multipl levels in the investigation and management of stable angina: findings from the Euro Heart Survey of newly presenting stable angina // *Eur Heart J*. 2004; 25 (Abstract Supp.): 517.
106. Daly et al. The initial management of stable angina in Europe, from The euro Heart Survey. *European Heart Journal*, 2005;26,1011-22.
107. Dickstein K., Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan // *Lancet*. — 2002. — V. 360. — P. 752-760.
108. Douglas P.S. Clinical features and diagnosis of coronary heart disease in women. <http://www.uptodate.com/home>. Accessed Aug. 28, 2013.
109. Douglas P.S., Ginsburg G.S. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med*. 1996; 334 (20):1311-1315.
110. Elsaesser A., Hamm C. Acute coronary syndrome: the risk of being female // *Circulation*. 2004; 109: 565–567.
111. EUROASPIRE Study Group, Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001;357:995–1001.
112. European Cardiovascular Disease Statistics. 2005.
113. European Society of Cardiology. Work package n-6 Women and cardiovascular disease 2012. <http://www.escardio.org/about/what/advocacy> /EuroHeart/Pages/Workpackagen 6.aspx.
114. Federal Statistical Office, yearbook 2000; 18: 424-5.
115. Fonarow G.C., et al. Use of lipid lowering medications at discharge in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 103: 38-44.

116. Fox K.M. European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators (Europa). *Lancet* 2003;362:782-788.
117. Freemantle N., Cleland J., Young P., et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999: 1730-37.
118. Fröhlich M., Albermann N., Sauer A., Walter-Sack I., Haefeli W.E., Weiss J. In vitro and ex vivo evidence for modulation of p-glycoprotein activity by progestins. *Biochem Pharmacol* 2004; 68:2409-2416.
119. Fung T.T. et al. Mediterranean Diet and Incident of and Mortality from Coronary Heart Disease and Stroke in Women // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1093-1100.
120. Gibbons R.J., Chatterje K., Daley J., et al. For the task force on practice guidelines, ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-197.
121. Gibson D.M., Bron N.J., Richens A., Hounslow N.J. Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans // *J. Clin. Pharmacol.* — 1996. — V. 36. — P. 242-246.
122. Gottlieb S., McCarter R., Vogen R. Effects of beta-blokade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl Med* 1998; 338:489-97.
123. Grady D., Chaput L., Kristof M. Diagnosis and Treatment of coronary artery disease in Women: Systematic Reviews of Evidence on Selected Topics. Evidence Report/Technology Assesment No. 81. (Prepared by the University of California, San Francisco-Stanford Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-97-0013.) AHRQ Publication No. 03-0037. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Qual-ity May 2003.
124. Guidelines for ATC classification and DDD assignment // WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.- 6th ed. - Oslo. - 2003.
125. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.

126. Hamelin B.A., Desgagnes V., Rail J., Bogaty P., Morin J., Turgeon J. Cyp2D6 ultrarapid metabolism and response to metoprolol. *Pharmacotherapy* 1997; 17:1081.

127. Hampton I.R. Platelets and coronary disease round three. *Brit. Med. J.*; 1985, V. 209, №6466, P.414-415.

128. Harrington R.E., et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombotic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl. 3): S513–48.

129. Heart diseases and stroke statistics–2008 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008, 117, 25–146.

130. Heart disease and stroke statistics-2011 Update: a recaport from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(4):18-209.

131. Hemingway H., Langenberg C., Damant J., Frost C., Pyörälä K., Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men. A systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation*. 2008; 117:1526-36.

132. Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 1999; 341: 226–232.

133. Hsi D.H., Roshandel A., Singh N. et al. Headache response to glyceryl trinitrate in patients with and without obstructive coronary artery disease // *Heart*. — 2005. — V. 91(9). — P. 1164-1166.

134. Isaacsohn J., Zinny M., Mazzu A., Lettieri J. Influence of gender on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of cerivastatin in healthy adults // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2001. — V. 56. — P. 897-903.

135. Januzzi J.L., Stern T.A. Kannel W.B. et al. The influence of anxiety and depression on outcomes of patients with coronary artery disease // *Arch Intern Med*. - 2000. - Vol. 160. - P. 1913-1921.

136. Jochmann N., Stangl K., Garbe E. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases // *Eur. Heart. J.* — 2005. — V. 26(16). — P. 1585-1595.

137. Jocluminn L., Stangl A., Garbe E. et al. Female-specific aspects in the pharmacolherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26:15k5-1545.

138. Joynt K.E., Whellan D.J., O'Connor C.M. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction // *Biological Psychiat.* - 2003. - Vol. 54 (Issue 3). - P. 248-261.

139. Kannel W., Sorlie P., Mcnamara P. Prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham study // *Am J Cardiol.* 1979; 44: 53–59.

140. Kannel W.B., Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154–63.

141. Kashuba A.D., Nafziger A.N. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs // *Clin. Pharmacokinet.* — 1998. — V. 34. — P. 203-218.

142. Katircibasi T., Baltali M., Kocum T. et al. Impact of female gender on the outcome of patients with left main coronary artery disease: a single center experience // *Eur Heart J.* 2005; 26 (Abstract Supplement): 245–249.

143. Keresztes P., Merritt S., Holm K. et al. The coronary artery bypass experience: gender differences // *Heart Lung.* 2003; 32:308–319.

144. Kjeldsen S.E., Hedner T., Syvertsen J.O. et al. for the NORDIL Study Group. Influence of age, sex and blood pressure on the principal endpoints of the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study // *J. Hypertens.* — 2002. — V. 20. — P. 1231-1237.

145. Kothawade K., Bairey Merz C.N. Microvascular coronary dysfunction in women: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Probl Cardiol.* 2011; 36(8):291-318.

146. Kretsoulas C., Natarajan M.K., Khatun R., et al. Identifying women with severe angiographic coronary disease. *J Intern Med*. 2010;268(1):66-74. PMID: 20210841.

147. Kretsoulas C., Shannon H.S., Giacomini M., et al. Reconstructing angina: cardiac symptoms are the same in women and men. *JAMA Intern Med* 2013; 173:829.

148. Kulbertus H., Scheen A.J. Clinical study of the month. The MRC/BHF Heart Protection Study // *Rev. Med. Liege*. — 2002. — V. 57, № 9. — P. 613-616.

149. Kumar A., Kaur H., Devi P. Coronary artery disease in women: How does it differ from men?/ *JIACM* 2011; 13(1): 43-7.

150. Labbe L., Sirois C., Pilote S., Arseneault M., Robitaille N.M., Turgeon J., Hamelin B.A. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000; 10:425-438.

151. Lee C.Y., Hairi N.N., Wan Ahmad W.A., Ismail O., Liew H.B., et al. Are There Gender Differences in Coronary Artery Disease? The Malaysian National Cardiovascular Disease Database – Percutaneous Coronary Intervention (NCVD-PCI) Registry. 2013 *PLoS ONE* 8(8): e72382. doi:10.1371/journal.pone.0072382

152. Lenzen Mattie. Women at heart: stop the bias if guidelines do not discriminate between men and women, why do we do so in clinical practice? Results of the heart surveys. <http://www.Escardio.Org/Escardio/Templates/Tplpressarticle.aspx?Nrmode=Publish07.10.2005>.

153. Leuzzi C., Modena M.G.: Coronary artery disease: clinical presentation, diagnosis and prognosis in women. *Nutr, Metab & Cardiovascular Diseases* 2010, 20:426-435.

154. Lonn E., Roccaforte R., Yi Q. Et Al. Effect Of Long-Term Therapy With Ramipril In High-Risk Women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:693—702.

155. Loomba R.S., Arora R. Prevention of coronary heart disease in women. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2 (5): 321-7.

156. Luzier A.B., Killian A., Wilton J.H. et al. Genderrelated effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 594–601.
157. Maas A.H., Appelman Y.E. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*. Dec 2010; 18(12): 598–602.
158. Mackay J., Mensah G. *Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004.
159. Martin P.D., Dane A.L., Nwose O.M., Schneck D.W. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor // *J. Clin. Pharm.* — 2002. — V. 42. — P. 1116-1121.
160. Mcsweney J., Cody M., O'sullivan P. et al. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction // *Circulation*. 2003; 108: 2619–2623.
161. Mcsweney J.C., Cody M., Crane P.B. Do you know them when you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction // *J Cardiovasc Nurs*. 2001; 15: 26–38.
162. Meibohm B., Beierle I., Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:329-342.
163. Melloni C. Berger J.S., Wang T.Y., et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:135–142.
164. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Review // *Science*. — 2005. — № 10. — P. 1583-1587.
165. Mieres J.H., Gulati M., Bairey Merz N., et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130:350. Mikhail GW. Coronary heart disease in women. *BMJ*. 2005;331(7515):467-8. PMID: 16141136.
166. Monleiro P.P. Gender influences on coronary disease. *Eur Heart J* 2005;26:Suppl:217.

167. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K., et al; American Heart Association. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-1262.

168. Negishi E., Domon Y., Ueda M. et al. Surveillance study about the use actual of prescription drugs from the viewpoint of gender // *Yakugaku Zasshi*. — 2005. — V. 125(10). — P. 821-827.

169. Penninx B.W., Beekman A.T., Honig A. et.al. Depression and cardiac mortality// *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:221-227.

170. Pepine C.J., Kerensky R.A., Lambert C.R., Smith K.M., von Mering G.O., Sopko G., et al. Some thoughts on the vasculopathy of women with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl): S30-S35.

171. Peterson S., Peto V., Rayner M., Luengo-Fernandes R., Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics*, 2nd end. London: British Heart Foundation, 2005.

172. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001; 2:349-351.

173. Ralhore S.S., Wang Y., Krumbollz H.M. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1403-1411.

174. Ravn-Fischer A., Caidahl K., Hartford M., Karlsson T., Kihlgren S., et al. Community-based gender perspectives of triage and treatment in suspected myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2012;156: 139–143.

175. Regitz-Zagrosek V. Sex and gender differences in symptoms of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2011; 32: 3064–3066.

176. Regitz-Zagrosek V. Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5: 425–438.

177. Regitz–Zagrosek V., Lehmkuhl E., Hoher B. et al. Effects of female sex and age on early mortality in aortocoronary bypass surgery // *Eur Heart J*. 2004; 25(Abstract Supp.): 134–142.

178. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.-M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women // *N. Eng. J. Med.* — 2005. — V. 352. — P. 1293-1304.

179. Ringleb P.A., Bousser M.G., Ford G. et al. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack – 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25 (5): 457–507.

180. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.

181. Rohit Seth Loomba; Rohit Arora Prevention of Coronary Heart Disease in Women// *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008;2(5):321-327.

182. Schwartz J.B. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:107-121.

183. Shaw L.J., Bugiardini R., Bairey Merz C.N.. Women and ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1561-75.

184. Sheifer S.E., Canos M.R., Weinfurt K.P. et al. Sex differences in coronary artery size assessed by intravascular ultrasound. *Am Heart J*. 2000; 139: 649–653.

185. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333 (20): 1301–7.

186. Smith T.W., Ruiz J.M. Psychosocial influences on the development and course of coronary heart disease: current status and implications for research and practice // *J. Consult Clin. Psychol.* - 2002. - Vol. 70, № 3. - P. 548-568.

187. Sorlie P.D., Cooper L., Schreiner P.J. et al. Repeatability and validity of the Rose questionnaire for angina pectoris in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 719–25.

188. Stramba-Badiale M. et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the Policy Conference of the European Society of Cardiology // *European Heart J.* – 2006. – № 27. – P. 994-1005.
189. Suwaidi J., Wanlin Y., Williams D. et al. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing < 3 mm with those ≥ 3 mm (The National Heart, Lung, And Blood Institute Dynamic Registry) // *Am J Cardiol.* 2001; 8: 680–686.
190. The 4S-Study Group, Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian simvastatin survival (4S) // *Lancet.* — 1994. — V. 344. — P. 1383-1389.
191. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease; randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 358: 1033–1041.
192. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med.* 2009;169:1762-6.
193. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations: monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547–57.
194. Vaccarino V., Abramson J.L., Veledar E., et al. Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women. *Circulation.* 2002;105:1176-81.
195. Vaccarino V., Lin Z., Kasl S. et al. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery // *Circulation.* 2003; 108: 2642–2647.
196. Vaccarino V.: Ischemic heart disease in women: Many questions, few facts. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3:111-115, 2010.
197. Van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H., Marten H. et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2007; 22: 613–26.

198. Walle T., Walle U.K., Cowart T.D., Conradi E.C. Pathway-selective sex differences in the metabolic clearance of propranolol in human subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:257-263.
199. Wei L., Wang J., Thompson P. et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002; 88: 229–33.
200. Wenger N. K. Clinical characteristics of coronary heart disease in women, emphasis on gender differences// *Cardiovasc.Res.* 2002. V. 53. P. 558–567.
201. Wenger N.K. Angina in women. *Curr Cardiol Rep* 2010;12(4):307-14. PMID: 20425162.
202. Wenger N.K. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *Am J Hypertens* 1995; 8 (12 Pt 2): 94s-99s.
203. World Health Organization Statistical Information System 2004. Available at:www.who.int/whosis/.
204. World health statistics 2006 / World Health Organization. - Geneva., 2006. - 77 p.
205. Wu Q., Zhao Z., Sun H., Yan C.D., Gu S.L: Oestrogen changed cardiomyocyte contraction and β 2-adrenoceptor expression in rat hearts subjected to ischemia reperfusion. *Exp Physiol* 2008; 93:1034–1043.
206. Yang D., James S., de Faire U., Alfredsson L., Jernberg T., et al. Likelihood of Treatment in a Coronary Care Unit for a First-Time Myocardial Infarction in Relation to Sex, Country of Birth and Socioeconomic Position in Sweden. *PLoS ONE* 2013; 8(4): e62316. doi:10.1371/journal.pone.0062316.
207. Ye X., Gross C.R., Schommer J., Cline R., St. Peter W.L. Association between copayment and adherence to statin treatment after coronary heart disease hospitalization; a longitudinal, retrospective, cohort study. *Clin Ther* 2007; 29(12):2748-2757.

ПРИЛОЖЕНИЕ

АНКЕТА ДЛЯ ВРАЧЕЙ

1. Ваша специальность?

☐ терапевт

- ☐ кардиолог

2. Место работы?

- ☐ стационар
☐ поликлиника

3. Стаж работы?

- ☐ 5 лет
☐ от 6 до 10 лет
☐ от 11 до 20 лет
☐ более 20 лет

4. Какие группы препаратов Вы используете наиболее часто для лечения ИБС?

- ☐ нитраты
☐ β -блокаторы
☐ антагонисты кальция
☐ дезагреганты
☐ диуретики
☐ антагонисты рецепторов АРА II
☐ метаболические препараты
☐ ИАПФ
☐ статины

прочее _____

5. Отличается ли назначенная терапия для мужчин и для женщин?

- ☐ да
☐ нет

6. Какие группы препаратов Вы наиболее часто используете для лечения ИБС у мужчин и женщин?

- ☐ нитраты
☐ β -блокаторы
☐ антагонисты кальция

- ☐ дезагреганты
- ☐ диуретики
- ☐ антагонисты рецепторов АРА II
- ☐ ИАПФ
- ☐ статины
- ☐ метаболические препараты
- прочее _____

7. Побочное действие, для каких групп препаратов отмечается чаще у мужчин и женщин?

- ☐ нитраты
- ☐ β -блокаторы
- ☐ антагонисты кальция
- ☐ дезагреганты
- ☐ диуретики
- ☐ антагонисты рецепторов АРА II
- ☐ ИАПФ
- ☐ статины
- ☐ метаболические препараты
- ☐ прочее _____

8. Сложности в подборе терапии Вы отмечаете у..?

- ☐ мужчин
- ☐ женщин

9. Какие комбинации препаратов наиболее эффективны у мужчин и женщин?

10. Продолжительность стационарного лечения выше:

- ☐ мужчин

☐ женщин

11. Кто из пациентов продолжает выполнять рекомендации врача на амбулаторном этапе?

☐ мужчины

☐ женщины

12. Какие группы препаратов используются для дополнительной терапии при лечении ИБС наиболее часто у мужчин и женщин?

☐ НПВС

☐ Ноотропы

☐ Сосудорасширяющие

☐ Седативные

☐ Прочие _____

13. Наиболее частые причины прекращения терапии?

☐ Стоимость препарата

☐ Количество препаратов

☐ Улучшение самочувствия

☐ Кратность приема

☐ Прочие _____