

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

ВОЗМОЖНОСТИ РЕГИСТРА КАК ИНСТРУМЕНТА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ФАРМАКОТЕРАПИИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (РЕГИСТР «ЛИС-1»)

М.Л. Гинзбург^{1,2*}, С.Ю. Марцевич^{1,3}, Н.П. Кутишенко^{1,3}, Ю.В. Лукина¹, А.Д. Деев¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Люберецкая районная больница №2
140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Цель. Оценить частоту назначения кардиологических препаратов, получаемых пациентами до развития референсного острого инфаркта миокарда (ИМ), по результатам регистра «ЛИС-1» (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших инфаркт миокарда).

Материал и методы. 1-й этап работы – создание регистра пациентов с острым ИМ, госпитализированных в кардиологические отделения стационаров Люберецкого района Московской области (период 2005-2007 гг.) и выписанных для амбулаторного лечения. Медиана наблюдения – 1,6 лет (1,0; 2,4), первичная конечная точка – общая смертность. 2-ой этап работы – продолжение регистра «ЛИС-1» (период 2011-2012 гг.).

Результаты. В 1-й этап работы было включено 1133 больных, средний возраст мужчин – 60,1±0,5, женщин – 71,4±0,4 лет, в стационаре умерли 172 человека (15,2%). Перед референсной госпитализацией β-адреноблокаторы получали 21,4% больных, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) – 35,3%, антиагреганты – 15,7%, статины – 1,9%, диуретики – 13% больных. Статистически значимое (с учетом поправки на пол и возраст) положительное влияние на снижение показателей госпитальной летальности оказал прием до развития острого ИМ β-адреноблокаторов [ОР=0,542; ДИ=0,357–0,824, p=0,004] и иРААС [ОР=0,710; ДИ=0,512–0,986, p=0,040]. Статины и антиагреганты принимала очень небольшая доля больных, поэтому вклад приема этих препаратов на показатели госпитальной летальности не был выявлен.

Во 2-й этап исследования были включены 272 пациента, средний возраст составил 63,6±12,6 лет. Информацию о принимаемой терапии до референсной госпитализации сообщили 173 пациента: β-адреноблокаторы получали 39% больных, иРААС – 47%, антиагреганты – 37%, статины – 15%, диуретики – 15% больных. Через 5 лет отмечались положительные изменения в частоте назначения жизненно важных препаратов: достоверное увеличение доли пациентов, получавших β-адреноблокаторы (p<0,001), иРААС (p<0,01), антиагреганты (p<0,05) и статины (p<0,001), доля пациентов, получавших диуретики, существенно не изменилась.

Заключение. Регистр «ЛИС-1» (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ИМ) показал не только возможность получения данных о реальной клинической практике на определенном временном этапе, но также продемонстрировал возможность оценки происходящих изменений в оказании медикаментозной помощи пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, регистр, прогноз жизни, оценка лекарственной терапии
Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):288–292

The capabilities of a register as a quality control of the pharmacotherapy in outpatients at high risk of cardiovascular complications (The "LIS-1" Register)

M.L. Ginzburg^{1,2*}, S.Y. Martsevich^{1,3}, N.P. Kutishenko^{1,3}, Y.V. Lukina¹, A.D. Deev¹

¹ State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Lyubertsy Regional Hospital №2. Oktyabr'skiy prospect 338, Moscow Region, Lyubertsy, 140006 Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To evaluate the frequency of the prescription of cardiovascular drugs in patients before the reference acute myocardial infarction (AMI) based on the register "LIS-1" (Lyubertsy mortality study of patients after myocardial infarction).

Material and methods. Stage 1: development of the Register of patients with AMI admitted to cardiology departments of hospitals in Luberets district, Moscow region (2005-2007) and discharged for outpatient treatment. Median follow-up – 1.6 years (1.0, 2.4). The primary endpoint – total mortality. Stage 2: the continuation of register "LIS-1" (2011-2012).

Results. 1133 patients (mean age of men 60.1±0.5, women – 71.4±0.4 years) were included in the 1st stage of the study; 172 (15.2%) died in the hospital. Before the reference hospitalization 21.4% of patients had been receiving β-blockers, 35.3% - renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, 15.7% - antiplatelet agents, 1.9% - statins, 13% of patients - diuretics. Statistically significant (adjusted for sex and age) positive impact on hospital mortality reduction had a treatment with β-blockers [OR=0.542, CI=0.357-0.824, p=0.004] and RAAS inhibitors [OR=0.710; CI=0.512-0.986, p=0.040] prior to the development of acute myocardial infarction. As the number of patients receiving statins and antiplatelet agents was small, the contribution these drugs intake on hospital mortality was not identified.

272 patients (mean age 63.6±12.6 years) were included on the second phase of the study. The information about the received therapy before reference hospitalization was reported by 173 patients: 39% of patients used β-blockers, 47% - RAAS inhibitors, 37% - antiplatelet agents, 15% - statins, 15% of patients - diuretics. Positive changes in the frequency of the prescription of essential drugs were observed in 5 years: a significant increase in number of patients with β-blockers (p<0.001), RAAS inhibitors (p<0.01), antiplatelet agents (p<0.05) and statins (p<0.001). The number of patients with diuretics did not significantly change.

Conclusion. The Register "LIS-1" (Lyubertsy study of mortality in patients after myocardial infarction) allowed not only to assess data on clinical practice at a certain period, but also to evaluate the changes in drug therapy of patients with high and very high cardiovascular risk.

Key words: acute myocardial infarction, register, prognosis, evaluation of drug therapy

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):288–292

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mginzburg@yandex.ru

Сведения об авторах:

Гинзбург Моисей Львович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением Люберецкой районной больницы №2, с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Болезни системы кровообращения являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения во многих странах мира [1]. Данные доказательной медицины убедительно свидетельствуют о том, что прогноз пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений можно существенно улучшить при назначении препаратов, продемонстрировавших в крупных клинических исследованиях снижение показателей общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда или мозговой инсульт, снижение частоты госпитализаций и т.д. [2, 3]. Не случайно лекарственные препараты, доказавшие способность снижать вероятность сердечно-сосудистых осложнений и улучшать прогноз жизни, стали называть «лекарствами, спасающими жизнь» (life-saving drugs) [4].

Несмотря на усилия научных медицинских сообществ, сохраняется значительное расхождение между клиническими рекомендациями и реальной клинической практикой, когда назначение полного объема терапии, определенного рекомендациями, не выполняется по разным причинам [5, 6]. Для нашей страны эта проблема является крайне актуальной. В ряде исследований, в которых принимали участие пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), было показано, что спектр лечебных мероприятий, продемонстрировавших положительное влияние на выживаемость больных, использовался недостаточно полно [7, 8]. В связи с этим оценка качества терапии пациентов с ИМ в условиях реальной клинической практики, включая изучение отдаленных исходов заболевания, представляется важной задачей. На современном этапе решить ее возможно только с помощью создания регистров, интерес к проведению которых в последнее время неуклонно возрастает [9]. Путем сопоставления данных регистров и данных национальных или международных рекомендаций можно провести оценку качеству обследования и лечения больных на разных этапах оказания медицинской помощи, а в дальнейшем – оценить эффективность проведенных профилактических мероприятий [10].

Цель: оценить частоту назначения кардиологических препаратов, получаемых пациентами до развития референсного острого инфаркта миокарда (ИМ), по ре-

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Лукина Юлия Владимировна – к.м.н., с.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич - к.ф.-м.н, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

зультатам регистра «ЛИС-1» (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших инфаркт миокарда).

Материал и методы

Исследование состояло из 2-х этапов. Первый этап работы заключался в создании регистра пациентов, госпитализированных в кардиологические и терапевтические отделения стационаров Люберецкого района Московской области с подтвержденным острым ИМ (период январь 2005-декабрь 2007 гг.). Включено 1133 человека, в стационаре умерли 172 пациента, 961 – были выписаны для дальнейшего амбулаторного наблюдения и лечения. Была предпринята попытка установить контакт с каждым из выписанных пациентов, в первую очередь для определения жизненного статуса. Первичной конечной точкой было определение общей смертности больных. Все данные, касающиеся анамнеза, диагностики заболевания, лечения пациента до референсного ИМ, были получены из историй болезни.

Второй этап работы заключался в продолжении ведения регистра пациентов, госпитализированных с диагнозом острый ИМ (период декабрь 2011-декабрь 2012 гг.) в Люберецкую больницу №2. На данном этапе были включены 272 пациента. Для выполнения поставленной цели была использована специальная анкета, позволяющая выяснить, какую терапию получали больные до референсной госпитализации, оценить приверженность назначенному лечению, определить основные факторы, формирующие отношение пациентов к лечению и влияющие на приверженность [11].

Статистический анализ проводился в системе SAS (Statistical Analysis System). Использовались стандартные методы описательной статистики и известные критерии значимости (вычисление средних, применение таблиц распределения частот, парный t-критерий Стьюдента, χ^2 , критерий Манна-Уитни и др.). Для моделирования выживаемости и определения прогностического влияния лекарственных препаратов использовалась регрессионная модель пропорционального риска (Кокса), реализованная в процедуре SAS PROC PHREG. Была использована макропроцедура, позволяющая тестировать на значимость множество показателей при учете влияния заведомо значимых, таких как пол

Таблица 1. Влияние на госпитальную летальность препаратов, которые принимали пациенты перед референсным ИМ

Фармакологическая группа	Влияние на летальность в стационаре, ОР*	95% ДИ	р
Диуретики	0,684	0,424-1,104	0,149
β-адреноблокаторы	0,542	0,357-0,824	0,004
иРААС	0,710	0,512-0,986	0,04
Антиагреганты	0,761	0,500-1,157	0,20
Статины	0,755	0,241-2,366	0,119
Антагонисты кальция	0,571	0,291-1,120	0,10

*поправка на пол и возраст; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

Таблица 2. Влияние на отдаленный прогноз жизни препаратов, которые принимали пациенты перед референсным ИМ

Группа препаратов	Влияние на отдаленный прогноз ОР*	95%ДИ	р
Диуретики	0,67	0,41-1,10	0,11
β-адреноблокаторы	0,70	0,50-1,03	0,07
иРААС	0,66	0,47-0,93	0,017
Антиагреганты	0,76	0,48-1,19	0,23
Статины	0,68	0,17-2,72	0,58
Антагонисты кальция	1,42	0,80-2,52	0,23

*поправка на пол и возраст; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

и возраст, включаемых в модель принудительно. Результаты представлялись в виде относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). Значимость тестируемых переменных определялась с помощью критерия χ^2 Вальда.

Результаты

На первом этапе работы было включено 1133 больных, средний возраст мужчин – 60,1±0,5, женщин – 71,4±0,4лет. Из 1133 включенных в регистр пациентов в стационаре умерли 172 человека (госпитальная летальность 15,2%), 961 человек были выписаны. Жизненный статус был установлен у 850 человек, у 111 жизненный статус остался неизвестным, что составило 11,6% от всех больных, включенных в эту часть исследования. Из указанных выше 850 пациентов умерли 191 (19,9% от общего числа выписанных из стационара), остальные 659 пациентов были приглашены для повторного осмотра, однако 27 пациентов по различным причинам не смогли явиться на визит. Медиана наблюдения для пациентов, вошедших в данную часть исследования, составила 1,6 лет (1,0; 2,4 лет) [12].

Анализ назначенной пациентам перед референсной госпитализацией терапии показал, что β-адреноблокаторы получали 21,4% больных, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) – 35,3%, антиагреганты – 15,7%, статины – 1,9%, диуретики – 13% больных [13]. В табл.1 показано, как повлиял прием назначенных до референсного ИМ препаратов на ближайший прогноз, т.е. госпитальную ле-

тальность, при этом отчетливое положительное влияние оказали прием β-адреноблокаторов (р=0,004) и иРААС (р=0,04).

В табл. 2 представлены данные, свидетельствующие о том, что назначение ряда препаратов, в первую очередь β-адреноблокаторов и иРААС, может существенно улучшить отдаленный прогноз, снижая показатели относительного риска смерти примерно 30%.

Таким образом, данные первого этапа работы убедительно продемонстрировали, что в период его проведения значительная часть больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. и ИМ) не получала препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз.

На втором этапе работы были включены 272 пациента, последовательно поступавшие в кардиологическое отделение Люберецкой районной больницы №2: 157 мужчин и 115 женщин в возрасте от 31-89 лет (средний возраст 63,6±12,6 лет). Всем пациентам во время пребывания в стационаре предлагалось заполнить специально разработанную анкету. Информацию о принимаемой терапии до референсной госпитализации сообщили 173 пациента: β-адреноблокаторы получали 39% больных, иРААС – 47%, антиагреганты – 37%, статины – 15%, диуретики – 15% больных. На рис. 1 представлены данные, отражающие динамику частоты назначения жизненно важных препаратов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений перед развитием референсного ИМ.

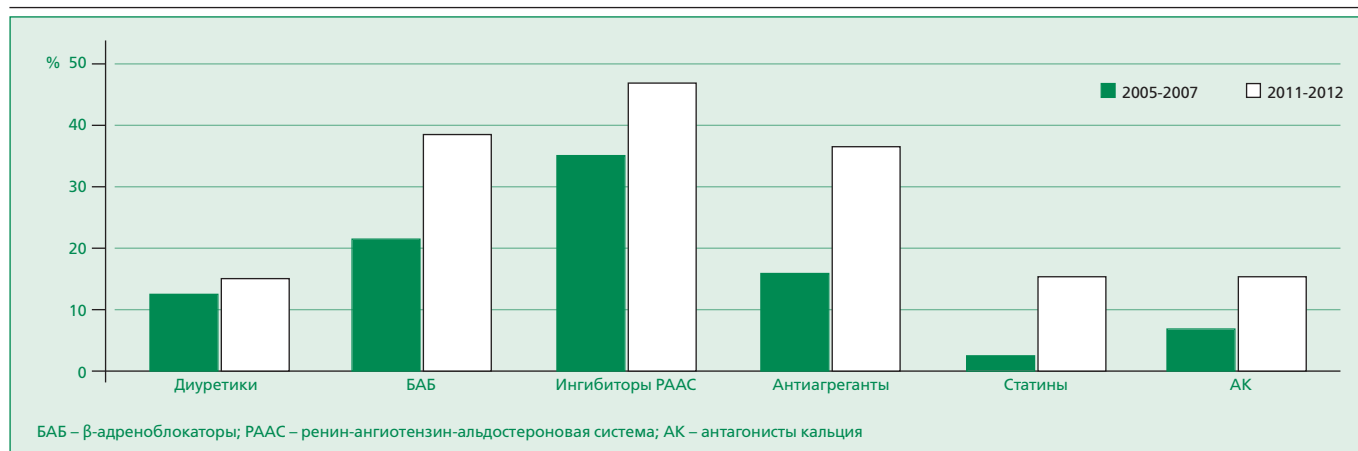


Рисунок 1. Частота назначения препаратов в разные периоды регистра «ЛИС-1»

По результатам второго этапа регистра «ЛИС-1», выполненного в одном и том же медицинском учреждении примерно через 5 лет после завершения первого этапа отмечалась положительная динамика в частоте назначения жизненно важных препаратов: статистически значимое увеличение доли пациентов, получавших β-адреноблокаторы ($p < 0,001$), иРААС ($p < 0,01$), антиагреганты ($p < 0,05$), статины ($p < 0,001$), антагонисты кальция ($p < 0,01$), доля пациентов, получавших диуретики, существенно не изменилась.

Обсуждение

ИМ является наиболее драматичным сердечно-сосудистым осложнением и характеризуется очень высокой летальностью. По данным рандомизированных контролируемых исследований летальность больных острым ИМ, получающих полный объем современной терапии, составляет 5-7%. В США и Европе, по данным Регистра острого коронарного синдрома, летальность при ИМ составляет около 8%. В то же время в России летальность при остром ИМ в среднем достигает 15,5% [14], что очевидно свидетельствует о слабом внедрении в нашей стране данных доказательной медицины в реальную клиническую практику.

Первый этап работы, который проводился в 2005-2007 гг. и включал проспективную часть, показал, что в тот период значительная часть больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. и ИМ) не получала препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз. Это в значительной степени могло предопределить высокие показатели как госпитальной летальности, так и смертности в отдаленном периоде [12, 15]. Назначение иРААС и β-адреноблокаторов до развития референсного ИМ оказало существенное положительное влияние на ближайший прогноз, снижая показатели летальности на 30% и 45%, соответственно, в сравнении с пациентами, не принимавшими данные препараты. К сожалению, статины в регистре «ЛИС-1» не смогли продемонстрировать свое

положительное влияние на прогноз вследствие низкой частоты их назначения перед референсным ИМ (около 2% пациентов). Однако в другом регистре, в котором участвовали пациенты с ишемическим инсультом, прием статинов как до развития инсульта, так и во время пребывания пациента в стационаре, по данным Flint AC et al., положительно повлиял на ближайший и отдаленный прогноз [16].

Как показали последние исследования, активно совершенствуются мероприятия, направленные на профилактику сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и в области персонифицированной медицины, включающей поиски новых методов выявления пациентов, которые способны наиболее полно и с максимальным эффектом ответить на те или иные профилактические вмешательства. Тем не менее, общие профилактические мероприятия остаются неизменными, и все пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности должны получать полный спектр фармакотерапии, основанной на данных доказательной медицины. [17].

Выполненный с помощью регистра пациентов «ЛИС-1» анализ частоты назначения терапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений показал, что определенные меры в данном направлении уже предприняты. Нельзя не отметить существенное увеличение частоты назначения на амбулаторном этапе таких жизненно важных кардиологических препаратов, как иРААС, β-адреноблокаторов, антиагрегантов и статинов. В связи с этим у нас появились все основания надеяться на дополнительное снижение показателей смертности, связанное с назначением данных препаратов.

Нельзя исключить, что сам факт проведения регистра «ЛИС-1» (его первой части), представление результатов в журнальных публикациях, в средствах массовой информации, на разного уровня симпозиумах и конференциях привлекли пристальное внимание

практических врачей к неудовлетворительной лекарственной терапии пациентов с высоким риском развития ИМ и вызвали активное обсуждение полученных данных. Возможно, что существенное улучшение ситуации с лекарственной терапией, зафиксированное во второй части регистра, было, отчасти, следствием и этих причин.

Заключение

Регистр «ЛИС-1» (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ИМ) показал не только воз-

можность получения данных о реальной клинической практике на определенных временных этапах, но также продемонстрировал возможность выполнения анализа происходящих положительных изменений в оказании медикаментозной помощи пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

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

Литература

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2014 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: e28-e292.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology. The Essentials* (3rd ed). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.
- Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials. *Circulation* 2007;115(13):1819-22.
- Efficacy and safety of drug therapy in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. RSC Recommendations, 2011. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (5) suppl: 2-72. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(5) приложение: 2-72).
- Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378: 1231-43.
- Kotseva K. on behalf of the EUROASPIRE Study Group. Lessons from EUROASPIRE I, II, and III surveys. *Heart Metab* 2011;50:32-5.
- Ehrlich AD, Kharchenko MS, Barbarash OL, et al. Degree of commitment to the implementation of guidelines for the treatment of acute coronary syndrome in clinical practice Russian hospitals and outcomes during hospitalization (data register "RECORD-2." *Cardiology* 2013; 53 (1): 14-22. Russian (Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., и соавт. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2». *Кардиология* 2013; 53(1): 14-22).
- Reshet'ko OV, Magdeyev RM, Furman NV. Analysis of pharmacotherapy of acute coronary syndrome in the prehospital treatment. *Ration Pharmacother Cardiol* 2007; (5): 4-8. Russian (Пешетько О.В., Магдеев Р.М., Фурман Н.В. Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007; (5): 4-8).
- Gliklich RE, Dreyer NA, eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*, 2010. Available at: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/PatOutcomes.pdf>. Accessed by 15.04.2014.
- Boitsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and a real opportunity. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (1): 4-9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2013; 12 (1): 4-9).
- Lukina Yu.V., Ginzburg M.L., Smirnov V.P. et al. Adherence to treatment preceding hospitalization in patients with acute coronary syndrome. *Clinicist* 2012; (2): 45-53. Russian (Лукина Ю.В., Гинзбург М.Л., Смирнов В.П. и др. Приверженность к лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиницист* 2012; (2): 45-53.
- Ginsburg ML, Kutishenko NP, Deev AD et al. The LIS study (Lubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy. Part 2. Influence of prior drug therapy on long-term prognosis of life of patients. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; 8 (6): 738-45. Russian (Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(6):738-45).
- Martsevich SY, Ginsburg ML, Kutishenko NP et al. The LIS study (Lubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction): Portrait of the patient. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (6): 89-93. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011;10(6):89-93).
- Oshchepkova EV. Mortality from cardiovascular diseases in the Russian Federation and the ways to reduce it. *Cardiology* 2009; (2): 267-72. Russian (Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология* 2009;(2):267-72).
- Martsevich SY, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS Study (Lubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy. Part 1. As patients are treated prior myocardial infarction, and how this affects mortality in the hospital. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; 8 (5): 681-4. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;8(5):681-4).
- Flint A.C., Kame IH., Navi B.V. et al. Inpatient statin use predicts improved ischemic stroke discharge disposition. *Neurology* 2012;78(21):1678-83.
- Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11; 276-89.

Поступила: 16.06.2014

Принята в печать: 16.06.2014