

МАГИСТЪРСКИ ФАКУЛТЕТ

ДЕПАРТАМЕНТ „МЕДИКОБИОЛОГИЧНИ НАУКИ“

МАГИСТЪРСКА ПРОГРАМА

“РЕГЛАМЕНТИ И СТАНДАРТИ В МЕДИЦИНАТА”

МАГИСТЪРСКА ТЕЗА

**АНАЛИЗ И ОЦЕНКА НА ЛЕКАРСТВЕНАТА
ТЕРАПИЯ ЗА АМБУЛАТОРНО ЛЕЧЕНИЕ
НА ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО**

ДИПЛОМАНТ:
Д-р Ивайло Живков, Ф.№ 47314

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
доц. Илко Гетов, д.ф.

София, 2010 година

СЪДЪРЖАНИЕ:

	<i>стр.</i>
Въведение – заболяемост, смъртност и значение на сърдечно-съдовите заболявания и исхемичната болест на сърцето	3
Болестност и заболяемост от ИБС в България – преглед на статистическите данни	6
Исхемична болест на сърцето	8
Подходи и значение на проучването на лекарствената употреба	29
Преглед на терапевтичните ръководства за поведение при лечение на исхемична болест на сърцето	42
Научна хипотеза – Цел и задачи	45
Методология на проучването	46
Собствени проучвания	48
Обобщаващ коментар на резултатите от проучването	63
Изводи	65
Използвана литература	67
Приложения	68

ВЪВЕДЕНИЕ – ЗАБОЛЯЕМОСТ, СМЪРТНОСТ И ЗНАЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ИСХЕМИЧНАТА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Общоизвестен факт за медицинските специалисти е, че сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) са причина номер едно за смъртните случаи сред населението на Европа. [2] Те съставляват половината от всички смъртните случаи в Европа, причинявайки смърт на повече от 4.35 милиона в 52-те държави-членки на европейския регион на СЗО и повече от 1.9 милиона в държавите от Европейския съюз. [3] ССЗ са още основен фактор за инвалидизиране на населението и намаляване на качеството на живот.

Въпреки тези негативни данни ССЗ могат да бъдат предотвратени. Според СЗО умереното, но едновременно понижаване на кръвното налягане, холестерола, борбата със затлъстяването и злоупотребата с тютюневи изделия ще намали сърдечно-съдовата смъртност наполовина в средно-срочен план.

ССЗ са причина за смърт на повече хора в сравнение с всички онкологични заболявания взети заедно, като процента е по-висок за жените – 55% от всички смъртни случаи и 43% за мъжете, като този процент е още по-висок сред населението с нисък социално-икономически статус. [4,5]

Честотата на сърдечно-съдовите фатални или нефатални инциденти намалява в Северна, Южна и Западна Европа, докато в Централна и Източна Европа има тенденция към увеличаване на сърдечно-съдовите заболявания и нежелани събития. ССЗ са причина за смърт на почти половината от всички смъртни случаи в Европа (48%) и в ЕО (42%). Те основната причина за смърт при жените във всички страни от Европа и са основна причина за смърт при мъжете с изключение на Франция, Холандия и Испания. ССЗ са основното бреме за болест и смърт на нашия континент Европа (23%). Нивата на смъртност от ИБС са по-високи в Централна и Източна Европа отколкото в Северна, Южна и Западна Европа. Смъртността и заболяемостта от ИБС намаляват в повечето северни, южни и западни европейски страни, но или не намаляват толкова бързо или се увеличават в Централна и Източна Европа. Всяка година тютюнопушенето убива повече от 1.2 милиона души в Европа (450 000 от ИБС) и

около 650 000 в ЕС (185 хил от ИБС). Броят на починалите от ИБС в Европа в резултат на тютюнопушене нараства с 13% между 1990 г. и 2000 г. Наблюдава се тенденция за намаляване на тютюнопушенето в много европейски страни, но отслабват темповете на това намаляване. Днес броят на жените пушачки е почти равен на мъжете в много страни. Често момичетата пушачки са повече от момчетата пушачи.

Навиците на хранене в различните страни на Европа преди години съществено се различаваха, докато днес тази разлика е значително преодоляна или несъществено. Разумното и балансирано хранене и диета са значително подобрени в северните и западни страни, но се наблюдава влошаване на навиците на хранене в южните, централните и източните страни. Честотата на поява на наднормено телесно тегло се увеличава в цяла Европа както при възрастните така и при децата. Повече от 48 милиона човека в Европа и 23 милиона в ЕС страдат от диабет и заболяемостта както от тип I, така и от тип II се увеличава. ССЗ имат значителна икономическа тежест за системите на здравеопазване и обществото. Само за държавите-членки на ЕС годишните разходи за ССЗ струват на икономиката над 192 милиарда евро. От тях 57% са разходи за здравни грижи, в т.ч. лекарствено лечение, 21% разходи за нетрудоспособност и 22% непреки и труднооценими разходи за хора със ССЗ.[1] Въпреки че броят на смъртните случаи вследствие на ССЗ в ЕС намалява, се увеличава броят на хората, живеещи със ССЗ. [2] Този парадокс се дължи на повишаване на преживяемостта и удължаване на живота на сърдечно болните. Това поставя и въпроса за ангажимента на здравноосигурителните системи към терапията на тези заболявания. Обикновено болните се нуждаят от хоспитализации и терапия до края на живота си. Данни е проучванията показват, че цената, която трябва да плати обществото, за лечението на тези заболявания и в частност исхемичната болест на сърцето (ИБС) не е малка. ССЗ струват на европейската икономика повече от 169 милиона евро годишно, като средната годишна цена на глава от населението е 372 евро, като варира от по-малко от 50 евро в Малта до повече от 600 евро в Германия и Великобритания. [3]. Решенията на Европейски парламент от 2004 г. относно сърдечно-съдовата заболяемост подчертават важноста от предприемане на действия, както на

популационно, така и на индивидуално ниво, особено чрез локализиране на високорисковите пациенти. [4]

Решенията на Европейски парламент, по време на ротационното председателство на Ирландия, изискват от Европейската комисия, както и от държавите-членки да предприемат необходимите мерки относно превенцията и профилактиката на ССЗ. В Декларацията от Люксембург, по време на ротационното председателството на Люксембург е постигнато съгласие между представителите на здравните министерства на държавите-членки, както и между европейските и национални кардиологични дружества и организации, за енергично стартиране и укрепване на системите за превенция и профилактика на ССЗ, както и за осигуряване на адекватни мерки и политическа подкрепа във всички европейски страни. [6] Няколко резолюции на СЗО [7] също са насочени към борбата със ССЗ и други незаразни заболявания. Още повече опазването на здравето и подобряването на качеството на живот сред населението на Европа чрез намаляване на влиянието на ССЗ е застъпено в Договора на ЕС [8], в целите на програмата на ЕС, приета в Лисабон и решенията на Европейската комисия от 30.11.2006 г. по време на ротационното председателство на Финландия. [9, 10].

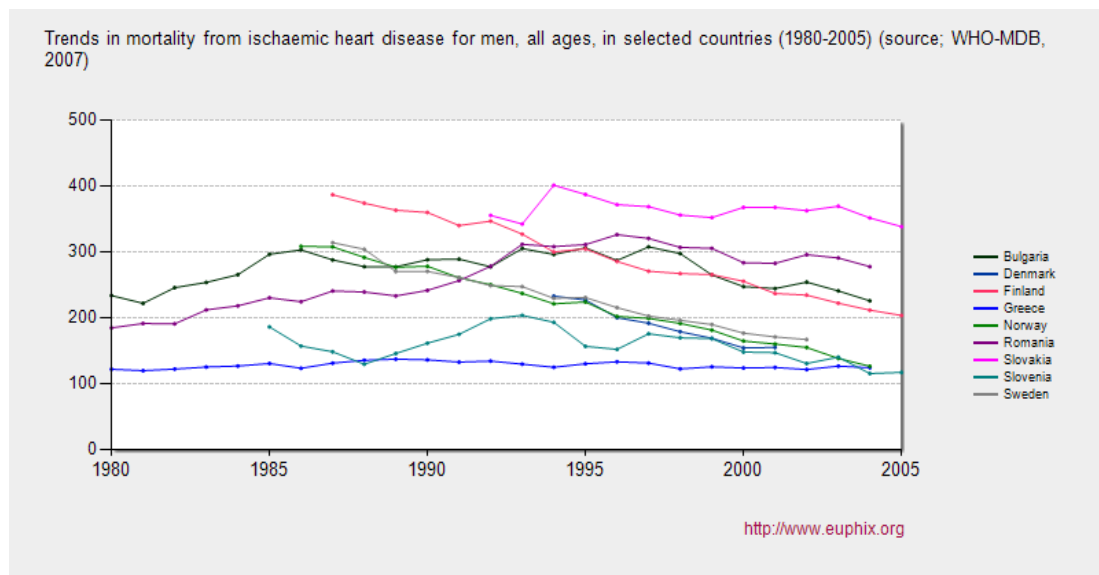
В подкрепа на тези задачи, Европейския съвет, СЗО, European Heart Network и Европейското кардиологично дружество канят всички заинтересовани национални, европейски и световни кардиологични организации да:

- Да се присъединят към Европейската харта за Сърдечно здраве, виж Приложение 1;
- Да се борят с ранната сърдечно-съдова смъртност и страдание.

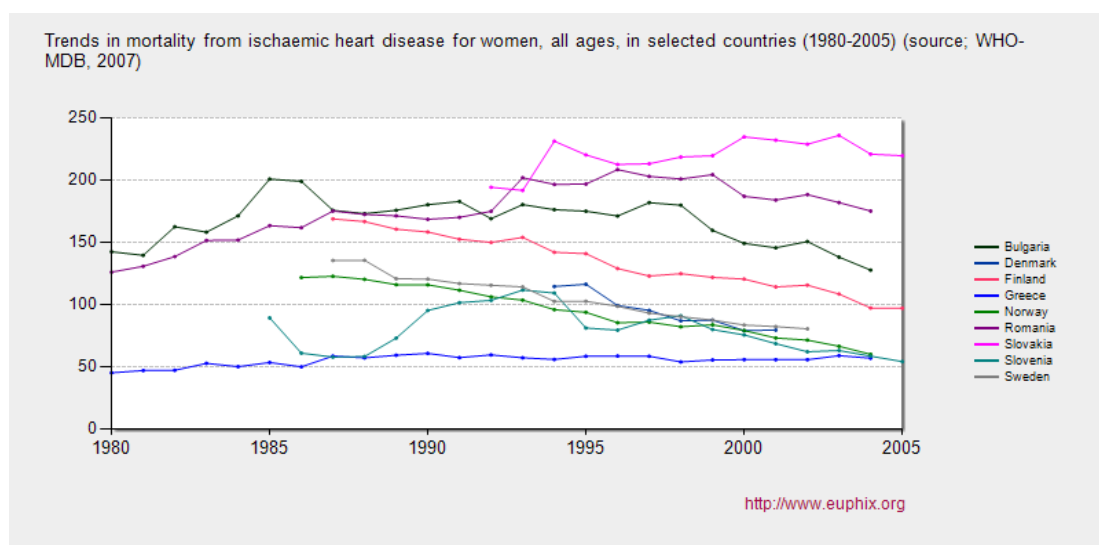
БОЛЕСТНОСТ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТ ОТ ИБС В БЪЛГАРИЯ – ПРЕГЛЕД НА СТАТИСТИЧЕСКИТЕ ДАННИ

Анализът на статистиката за смъртността по причини показва, че заболяванията на органите на кръвообращението заемат първо място, като исхемичната болест на сърцето заема второ след мозъчно-съдовите болести. Това показва значимостта на заболяването по отношение на общественото здраве.

Данните на СЗО показват тенденция на намаляване на смъртността от ИБС за мъже и жени в България през последните 15 години – Фигура 1 и 2. (12)



Фигура 1. Тенденции в смъртността от ИБС – мъже, всички възрасти в избрани държави



Фигура 2. Тенденции в смъртността от ИБС – жени, всички възрасти в избрани държави

Тази тенденция е благоприятна, но в сравнение с други европейски страни нивото на смъртност в България остава значително по-високо. Това изисква по-сериозни мерки по отношение на лечението на острите заболявания, вторичната профилактика, контрол на лечението след напускане на болницата и мерки по отношение на първичната профилактика и борбата с рисковите фактори.

За да получим значими данни за целите на проучването ние направихме извадка от пациенти в регион със стойности около и под средните за смъртност от ИБС, сравнението е показано на Таблица 1.

Причини за смъртта, МКБ – X ревизия, "Европейски съкратен списък"	България			Регион на проучването	
	Общо	Мъже	Жени	Мъже	Жени
Общо	1 449.8	1 579.8	1 327.8	1 299.9	1010
Болести на органите на кръвообращението	937.8	949.7	926.6	978.1	907.3
Ишемична болест на сърцето	189.2	218.5	161.7	178.1	114.2
Други болести на сърцето	264.8	268.8	261.3	382.5	356
Мозъчносъдова болест	294.4	280.5	307.4	338.1	346.7

Таблица 1. Причини за смърт 2008. [11]

Динамиката в смъртността от ИБС в изходната популация на региона на проучването показва относително постоянни стойности при жените (с изключение на пик през 2006 г.), докато при мъжете дори има тенденция на намаляване от 209,1 през 2006 г. до 178,1 през 2008 г. Данните са представени на Таблица 2.

Смъртност от ИБС в изходната популация по години	Мъже	Жени
2005	167,5	112,2
2006	209,1	126,3
2007	187,6	113,6
2008	178,1	114,2

Таблица 2. Динамика в смъртността от ИБС в изходната популация. [11]

ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО

Определение: Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е заболяване, при което има несъответствие между потребностите и снабдяването на миокарда с кислород, причиняващо различно по степен увреждане на сърдечната функция. Тя продължава да бъде водеща причина за смърт в индустриализираните страни, въпреки изразената тенденция за подобряване на прогнозата на заболяването през последните 30 години. [13]

а. Етиология

Най-голямо значение в етиологията на ИБС има атеросклерозата. За нейното развитие играят роля определени фактори. Те могат да бъдат повлиявани или не подлежат на повлияване. Най-важните повлияеми рискови фактори са хиперлипидемията и дислипидемията (увеличен LDL-холестерол, намален HDL-холестерол, увеличени триглицериди), артериална хипертония, тютюнопушене – активно и пасивно, и диабет. Роля играят хроничното психоемоционално напрежение, обездвижването, диетичните фактори и др. В последните години внимание се обръща и на инфекциозната етиология, основно свързана с *Chlamydia pneumoniae*. Повишеното ниво на хомоцистеин също е свързано с коронарната атеросклероза. Неповлияемите рискови фактори са възрастта, пола, наличие на вече изявена коронарна болест, наследственост за развитие на коронарна болест. Съчетанието на повече рискови фактори рязко увеличава вероятността за увреждане на съдовете. Повишеният холестерол е относително слаб патогенен фактор, но в комбинация с хипертония и/или тютюнопушене, евреждащото въздействие рязко се покачва. Мъжкият пол се засяга 4-5 пъти по-често, но след менопаузата честотата на ИБС при жените значително се увеличава и през 7-8-та декада тя достига и надминава тази на мъжете.

Под въздействие на увреждащите фактори се нарушава функцията на ендотела и се образуват атеросклеротични плаки. Те се състоят от фиброзна тъкан с различна плътност, клетки – мигрирали гладкомускулни клетки, макрофаги и лимфоцити, вкл. под формата на възпалителни инфилтрати, и липиди с извънклетъчно и вътреклетъчно натрупване с образуване на т. нар. пенести

клетки. Формирането на атеросклерозата започва от ранна възраст чрез отлагане на липиди като петна и ивици, които по-късно могат да прогресират до плаки с различен състав. Плаките са „меки“, когато се състоят от фиброзна шапка и полутечно детритно съдържимо, или пък са фиброзни – с предимно развитие на фиброза, като може да има и калциеви отлагания. Често са със смесен характер. Прогресията на плаките може да бъде постепенна, което определя хроничния ход на заболяването, или пък имат бързо нарастване като следствие на остро усложнение на плаката – руптура, разязвяване, формиране на тромбоза при съприкосновение на оголени елементи на съдовата стена (колаген и други адхезивни протеини) с клетъчните и хуморални елементи на кръвта. По-рядко може да се получи хеморагия вътре в плаката с бързо увеличение на нейния обем.

Епикардните коронарни съдове са предилекционно място за развитие на атеросклероза. За характеризиране тежестта на заболяването е прието двата клона на лявата коронарна артерия – клонът по предната междукламерна бразда – *ramus interventricularis anterior (RIVA)* и циркумфлексният клон – *ramus circumflexus (RCx)*, както и дясната коронарна артерия – *arteria coronaria dextra (ACd, ДКА)* да се броят като 3 отделни съда. Съответно на това място може да има едно-, дву- и трисъдово засягане. За значими се приемат стесненията на артериите над 50% от просвета на съда, съответстващо на ангажиране на около 75% от площта на напречното сечение на съда. Изразеността на промените в съдовете е различна – от минимални стеснения до пълна оклузия на съда с кръвоснабдяване на миокарда по колатерали. При това лявата камера може да е с много лоша функция след прекаран обширен преден миокарден инфаркт при несигнификантна стеноза на RIVA и обратното – със запазена функция при триклонова болест вследствие постепенното развитие на стенозите и формиране на богата колатерална мрежа под въздействие на исхемичния стимул. Степента на увреждане на левокамерната функция е главната детерминанта на прогнозата на ИБС.

Исхемия със съответни поражения в миокарда може да се развие и вследствие на процеси, които не са пряко свързани с атеросклеротични изменения (Табл.

3). Допълнителни фактори могат да изявят невисокостепенни атеросклеротични стеснения на коронарните съдове.

- Спазъм – ексцесивно повишаване на катехоламини
- Емболизиране – инфекциозен ендокардит, пародоксална емболия
- Луетичен мезартрит с обхващане остиумите на коронариите
- Хемодинамични фактори – хипертонична криза, ЛКХ
- Нарушена фазовост на коронарния кръвоток – аортни пороци
- Вродени аномалии на коронарните артерии
- Микроангиопатия – диабет
- Васкулити
- Анемии
- Хипоксемия и хипоксия при белодробни заболявания
- Интоксикации с намаление на O₂-капаците на кръвта
- Заболявания с променена реология на кръвта – плицитемия
- Намалено pO₂ във въздуха – големи височини.

Таблица 3. Други причини за исхемия на миокарда

в. Патопфизиология

Коронарното кръвообращение се състои от епикардна част на артериите, които имат кондуктивна роля и малки интрамиокардни съдове, през които се осъществява миокардната перфузия. Нормално кръвотокът се регулира от нуждите на миокарда от кислород, а кислородната консумация е функция от сърдечната честота, левокамерен стрес в систола и диастола, скоростта на нарастване на налягането в камерата в систола и др. На увеличаване на кислородната консумация коронарното кръвообращение реагира чрез промяна в съдовото съпротивление. То има три компоненти:

А – проксимална компонента (R1), която се формира от епикардните кондуктивни съдове и при липса на стеноза съпротивлението е незначително. Тази част подлежи на промени в тонуса под въздействие на автономната нервна система.

Б – дистална компонента (R2), която се формира от малките интрамиокардни съдове и се регулира предимно по метаболитен път. Чрез тяхното разширение миокардната перфузия може да се увеличи 4-5 пъти, което представлява коронарният резерв.

В – извънсъдова компонента на коронарното съпротивление (R3), която нараства от субепикарда към субендокарда, и се дължи на притискане на

съдовете от нарастващото напрежение в стената на лявата камера по време на систола. По тази причина субендокардните слоеве в тази фаза не се кръвоснабдяват, а от друга страна тяхната кислородна нужда е най-голяма поради компресията им от вътрекамерното налягане. Дефицитът в перфузията по време на диастола се преодолява чрез авторегулационно намаляване на съдовото съпротивление в тази зона.

При развитие на стенозираща атеросклероза на коронарните съдове се променят съотношенията на съпротивлението и авторегулацията. Кислородната екстракция от миоцитите е голяма, тя е субмаксимална дори в покой и не съществува възможност за компенсиране чрез повишено извличане. При нискостепенни стенози съотношението между пулсативния кръвоток и миокардната перфузия не се изменя благодарение на периферната авторегулация и дилатация. С нарастване на стеснението на приблизително 75% от площта на сечението на съда кислородните нужди при усилие не могат да се покриват, над 80-85% стеснение води до максимална дилатация и изчерпване на коронарния резерв и исхемия може да има и в покой. При бавно нарастване на стеснението се развиват колатерални съдове, които съществуват нормално, но не функционират и най-силен стимул за тяхното отваряне е исхемията на миокарда. Те могат да подсилят перфузионно налягане до 40 mmHg, което зависи главно от перфузионното налягане под стенозата, и да компенсират частично кислородния недостиг. Допълнителна роля в проявите на миокардната исхемия играе динамичната компонента на съдовия тонус – динамична стеноза. Тя се извява при повишен тонус на алфа-рецепторите, локален дефицит на простаглицин в съдовата стена, освобождаване на тромбоксан A2 от тромбоцитите, предизвикано от турболентните движения на кръвта след стенозата, промени в гъстотата на рецепторите за серотонин и др. Важен механизъм за развитие на миокардна исхемия е нарушеното производство от ендотела на субстанцията EDRF (endothel-derived relaxing factor), която се идентифицира с NO-група. Чрез нея нормалният ендотел превръща всички вазоконстриктури стимули в дилатиращи. Така например под въздействие на ацетилхолина благодарение на EDRF, коронарната артерия

се разширява. При атеросклеротични промени тази функция се губи и ацетилхолинът води до спазъм и ограничаване на кръвотока. Съдовете дълго време компенсират развитието на плаката чрез ремоделиране на съда. То представлява разширяване на артерията в неангажираната част на стената и по този начин плаката не причинява стеснение на просвета. Този механизъм се изчерпва при ангажиране на значителна част от обиколката на съда от плаката. Недостигът на кислород в миокарда води до определени промени в метаболзма на сърдечните клетки, а това от своя страна нарушава механичните и електричните свойства на миокарда. Хипоксията в миоцитите предизвиква намаляване или прекратяване на оксидирането на мастните киселини, а глюкозата се утилизира в анаеробен цикъл с продукция на лактат, макроергичните връзки (аденозинтрифосфат, креатинфосфат) бързо се изчерпват и интрацелуларното рН пада. Променя се пермеабилитетът на клетъчната мембрана и се нарушава активния и пасивния пренос на йони. В увреждането участват свободни радикали, акумулация на калциеви йони и др. В зависимост от тежестта и продължителността на исхемията промените могат да бъдат възвратими, частично възвратими или невъзвратими. При бързо възстановяване на кръвотока след остра оклузия механичната функция е силно намалена от часове до дни, но след това се възстановява напълно (зашеметен миокард). Такъв е ефектът от успешна перфузия на миокарда след тромболитично лечение при остър инфаркт. При продължителна хипоперфузия вследствие високостепенна стеноза контрактилитетът в басейна на стенозираната артерия може да се потисне до акинезия, но сърдечния мускул е със запазена възможност за възстановяване (хиберниран миокард). Тези фазови състояния на миокарда са от голяма важност и при извършване на диагностиката трябва да бъдат отграничени от невъзвратимите увреждания, за да може правилно да се прецени ползата от реваскуларизацията на съда, кръвоснабдяващ съответната зона. Функцията на клетъчната мембрана може да се възстанови като цяло, но да остане забавена проводимостта на електрическия импулс, което да стане субстрат за аритмии.

Нарушенията във функцията на миокарда при исхемия настъпват в следната последователност: в началото е хетерогенната перфузия, последвана от

метаболитните нарушения, след това се засяга диастолната функция на камерата, следва систолната регионална дисфункция, глобална левокамерна дисфункция, след което се появяват промени в електрокардиограмата и последна се появява болката. След прекратяване на исхемията възстановяването на функциите става в обратен ред.

с. Клинични форми

Коронарната атеросклероза е най-често ограничена по локализация и причинената исхемиа е регионална. По тази причина нарушенията в механичната функция настъпват също в определени сегменти (сегментно нарушение на функцията). Тези сегментни нарушения намират съответен израз в методите за изследване на сърцето. Промените в електрокардиограмата най-често съответстват на исхемичните зони. Исхемията на субендокарда протича със снижение на ST-сегмента, а трансмуралната исхемиа с елевация в отвежданията срещу съответната част на лявата камера. Ехокардиографски могат да се установят промени в движението на определени части на левокамерната стена. Симптоматиката и последствията на миокардната исхемиа се определят от степента и продължителността на исхемията. Клиничната картина показва голяма вариабилност. Исхемичната болест на сърцето може да протече безсимптомно по отношение на болката и да се изяви със сърдечна недостатъчност, ритъмни нарушения или внезапна сърдечна смърт. Пациентите с болкова симптоматика обикновено имат приблизително еднакви оплаквания при едни и същи физически натоварвания поради фиксирана степен на стеснение на съда, което позволява само определен обем кръвоток. Този кръвоток при стандартни хемодинамични условия задоволява нуждите на миокарда от кислород, но при нарастване на кислородната консумация, както е при физически усилия, става недостатъчен и се появява болка, която престава след прекратяване на усилието. Това е картината на стабилната ангина пекторис. При внезапно първично и критично ограничение на кръвотока, най-често като следствие от усложнени плаки, се формират острите коронарни синдроми – нестабилна ангина пекторис, остър миокарден

инфаркт и внезапна сърдечна смърт. Често има съчетание на проявите на коронарна недостатъчност и преход на една клинична форма в друга.

Като отделни болестни единици се различават следните форми на ИБС (по СЗО):

- Стабилна ангина пекторис
- Нестабилна ангина пакторис
- Вариантна ангина на Prinzmetal
- Остър миокарден инфаркт
 - a. С патологичен Q-зъбец (трансмюларен)
 - b. Без патологичен Q-зъбец (нетрансмюларен)
- Тиха исхемия
- Ишемична кардиомиопатия
- Внезапна сърдечна смърт

При острия миокарден инфаркт в последно време се говори за миокарден инфаркт с ST-елевация (STEMI) и миокарден инфаркт без ST-елевация (NSTEMI).

[13]

d. Стабилна ангина пекторис

Стабилната ангина пекторис (САП) е форма на хронична коронарна недостатъчност, при която в нормално състояние има равновесие между нуждите и доставката на кислород в миокарда, но при повишаване на кислородната консумация този баланс се нарушава и настъпва миокардна исхемия, манифестирана и с характерната болка. Тя е най-разпространената клинично изявена форма на ИБС. Типичното оплакване е болка, характеризираща се като притискане, напрежение, парене в гърдите зад гръдната кост, свързана е обикновено с физическо усилие, но може да се провокира и от други фактори като нервно напрежение, хипертонична реакция, и обикновено е съпроводена от безпокойство. По-рядко има ясна и остра болка. Често има ирадиация към лявата ръка, но може и към дясната, както и към двете ръце, към раменете, шията, челюстта, епигастриума. Болката никога не е пробощаща, локализирана в една точка. Понякога има само периферна болка. Времетраенето е малко 5-10 минути. Прагът на усилие за отключване на болката обикновено е постоянен. Не рядко допълнителни фактори водят до

известен спазъм в областта на стенозата (динамична стеноза), което повишава компонентата R1 или R2 на коронарно съпротивление. По тези причини може да има разлики в нивото на усилие, което я провокира. Това е т.нар. ангина с вариращ праг на болката. Прагът е най-нисък в сутрешните часове, когато има симпатикотония, промени в тромбоцитната функция и др. Една част от пациентите показват т.нар. “walk through” – феномен. Тези пациенти имат ангина само в началото на усилието и тя преминава без то да бъде прекратено. Като обяснение за това явление се обсъждат забавено отваряне на колатерали, закъсняващо отделяне на вазодилатиращи субстанции и др.

Тежестта на стабилната ангина пекторис може да се градира по предложената от Канадското кардиологично дружество скала за функционалния клас.

Клас I: поява на ангинозна симптоматика само при големи и/или продължителни физически усилия. Ходене и качване на стълби не предизвиква болка.

Клас II: леко ограничение на физическата активност – ангина се провокира при усилия, по-големи от обичайните, като бързо изкачване на стълби и склонове, физическо усилие при студ, вятър, психоемоционален стрес, след нахранване, или само в първите часове сутрин.

Клас III: значително ограничаване на функционалния клас – поява на оплаквания при усилия, по-малки от обичайните – изкачване до един етаж, ходене по равно с нормална стъпка 100-500 м.

Клас IV: симптоматика има при минимални физически усилия и/или в покой. [14]

е. Лечение

Лечението на болните със стабилна ангина пекторис включва комплекс от профилактични и общи мерки, фармакотерапия и реваскуларизация.

Лекарственото лечение включва повлияване на ангинозния пристъп и поддържане в извънпристъпния период.

По време на пристъп основно средство е сублингвалното приложение на нитроглицерин. Той се резорбира бързо – начало на действие след 1 минута. Обикновено дозата му се движи 0.4-0.8 мг сублингвално. Лекарствените форми

могат да бъдат таблетки или капсули с течно съдържание – перли, които трябва да се пробият преди приема или чрез дозиран спрей. Дозата може да се повтори, но не трябва да предизвиква хипотония или главоболие. Ако оплакванията не преминат от 2-3 дози, приети през 5-10 мин, се налага лекарска помощ. Нитроглицерин може да се взима и профилактично преди физическо натоварване, обема на което предизвиква болков пристъп.

В междупристъпния период лечението се провежда с нитрати, бета-блокери, калциеви антагонисти, комбинация с лекарства от 2 или 3 групи, заедно с антиагреганти, най-често аспирин.

Лечение, действащо срещу специфичната причина за заболяването – лекарства за контрол на тромботичния процес. [13]

Антитромбоцитни лекарства

- Ацетилсалицилова киселина

Доказана е изключителната полза на ацетилсалициловата киселина (АСК) за лечение на ИБС поради антиагрегантния ефект и следователно влиянието върху основния патогенетичен механизъм на заболяването. Главното действие на АСК се изразява в частично инхибиране на тромбоцитната активация и необратимо инхибиране на тромбоцитната циклооксигеназна система, респективно на формирането на тромбоксан A_2 . Този ефект се проявява при необратимо инхибиране на една от основните вериги, активиращи тромбоцитните IIb/IIIa рецептори. АСК обаче не може да блокира напълно агонистите, които действат независимо върху активността на циклооксигеназната верига като например тромбин, тромбоксан и активирация тромбоцитите фактор. Още от времето на Veterans Administration Cooperative Study чрез рандомизирано приложение на 325 мг АСК дневно при 1 266 болни с нестабилна стенокардия, става ясно, че аспириновото лечение води до 50% редуция на внезапната смърт в сравнение с плацебо. В същото проучване се посочва, че тази доза намалява честотата на фатален и нефатален миокарден инфаркт от 6,24 на 2,5%; намалението на риска при последните болни е 63% ($p = 0,004$) в ранния хоспитален период (6 + 3 дни).

Подобни резултати представят и Canadian Cooperative Trial, където е сравнено действието на 325 мг АСК, 200 мг сулфинпиразон и тяхната комбинация. Намерено е, че АСК намалява риска от сърдечна смърт или от последващ нефатален инфаркт с 30%. Приложението на АСК в острата фаза на нестабилната стенокардия води до редуциране на риска от фатален и нефатален миокарден инфаркт със 71%, с 60% на третия месец и с 52% до 2-та година от началото на лечението. [15, 13]

- Сулфапиразон

Сулфапиразонът, друг антиагрегантен агент, се оказва, че не е ефективен нито в самостоятелно приложение, нито в комбинация с АСК. Същите резултати в полза на лечението с АСК показват и други многоцентрови проучвания, поради което в момента приложението на АСК е общоприето като основно лечение при ИБС. Препоръчаните дози варират от 160 до 325 мг. Някои автори намират, че по-ниски дози от 160 мг също могат да бъдат полезни. Например данните от RISK Group проучване (1990 г.) сочат, че 75 мг АСК при болни с нестабилна стенокардия или non-Q-миокарден инфаркт, намалява честотата на последващ фатален или нефатален миокарден инфаркт от 5,7% на 2,5% на 5-тия ден и на 90-тия от 17% на 6,5%. Този благоприятен ефект се поддържа до 1 година от проследяването на болните (29,2 до 20,8%, съответно $p < 0,008$). Някои проучвания като Dutch Trial заключават, че доза от 30 мг/дневно е достатъчна и може би е по-подходяща от по-големите дозировки поради това, че води до блокиране на тромбоцитната синтеза на тромбоксан A_1 , без да въздейства върху синтеза на простаглицин, осъществявана от еднотелните клетки. Антитромбоцитната активност се проявява до 15 минути от приложението на АСК. Пиковите плазмени нива се достигат до 1-2 часа след орално приложение. Поради всичко казано дотук, се препоръчва всички болни да бъдат лекувани с АСК, с изключение само на тези, със сериозни противопоказания: големи хеморагии, свързани с гастроинтестиналния тракт или с ясна анамнеза за свръхчувствителност към ацетилсалицилова киселина. [13]

- **Тиклопидин**

В случай на контраиндикации, което е особено рядко, може да се използва тиклопидин в доза 250 мг два пъти дневно. Тиклопидинът е инхибитор на биохимичната верига, активираща тромбоцитите, медирана от аденозин дифосфат (АДФ), но различна от циклооксигеназния път. Тиклопидин селективно и необратимо свързва АДФ с неговите рецептори, разположени върху тромбоцитите, инхибирайки по този начин АДФ зависимата активация на на IIb/IIIa рецепторите. Възможно е също така да блокира свързването на рецепторите с фибриногена, което от своя страна води до инхибиране на тромбообразуващия процес. Тромбоцитна агрегация се индуцира от АДФ дори когато той присъства във високи концентрации. Максималният антитромботичен ефект на препарата обикновено се извява след 3-ия ден от лечението, а инхибицията на тромбоцитната агрегация може да персистира повече от 3 дни след прекъсване на лечението. Мултицентрови проучвания са доказали, че приложението на тиклопидин при нестабилна стенокардия води до редукция на общата сърдечносъдова смъртност с 47%, както и редукция на честотата на нефаталните инфаркти с 46% в периода на следващите 6 месеца. Независимо от потенциалните възможности на лекарството, неговото широко приложение е ограничено поради сериозните му нежелани реакции, включително диария, кожни реакции, значими хематологични отклонения. Около 2% от пациентите развиват обратима неутропения и 1% – агранулоцитоза. Следователно тиклопидин в доза 250 мг два пъти дневно е подходяща алтернатива за болни, които не понасят или са алергични към АСК.

[13]

- **Клопидогрел**

Клопидогрел е нов тиенопиридинов дериват, химически подобен на тиклопидина. Той интерферира с АДФ медираната активация тромбоцитните гликопротеинови IIb/IIIa-рецептори. Това лекарство е 6 пъти по-активно от тиклопидин по отношение на възможностите за инхибиране на АДФ индуцираната тромбоцитна агрегация. В проучванията се наблюдава намаление на исхемичните инсулти, на миокардния инфаркт и на съдовата

смъртност с 7,8% при болните, лекувани с клопидогрел. Поносимостта е по-добра при болните, лекувани с лекарството, както и е налице по-малка честота на гастроинтестинални хеморагични усложнения. Хематологичният профил на пациентите, лекувани с клопидогрел е аналогичен на този при пациентите, лекувани с АСК. До този момент обаче липсват големи сигурни постмаркетингови клинични проучвания, доказващи ефикасността и безопасността на клопидогрел при болни с нестабилна стенокардия. [13]

Антитромбинови лекарства

- Хепарин

Приложението на хепарин е абсолютно показано, специално при болните с висок или интермедиерен риск за развитие на усложнения. Доказано е чрез множество проучвания, че интравенозното приложение е изключително ефективно, тъй като хепаринът е активен антитромботичен агент. Неговият основен ефект се състои в инактивиране на циркулиращия тромбин и фактори XIIa, XIa, IXa и Xa чрез формиране на комплекс с антитромбин III. Освен това той може да прекъсне генерирането на фибрин и да подтисне индуцираната от тромбина агрегация на тромбоцитите. Хепаринът се свързва с ендотелните клетки и възстановява нормалния им електронегативитет спрямо увредената зона. Доказано е също, че хепаринът води до намаляване на левкоцитите, до активация на комплемента, до промени в имунния отговор, както и до ендотелна и гладкомускулна пролиферация и миграция. Независимо от изредените благоприятни ефекти на хепарина, изглежда той не е перфектното лекарство, тъй като въпреки приложението му, не винаги е възможно овладяване на нестабилния синдром и/или предотвратяване на усложненията му. Някои автори допускат, че хепаринът има по-благоприятен ефект върху прогнозата от АСК. Други препоръчват хепарин като начална монотерапия, когато се предвижда спешна сърдечна операция, тъй като антикоагулационните ефекти на хепарина са лесно обратими и честотата на постоперативното кървене е по-малка в сравнение с АСК. Общо взето мнението на повечето автори е, че хепарин и АСК са еднакво ефективни в лечението на нестабилна

стенокардия. Препоръчаната начална доза е 80 U/kg посредством интравенозен болус или 5 000 U, последвана от интравенозна инфузия на 18 U/kg/h. Спадането броя на тромбоцитите изисква проследяване за наличие на индуцирана от хепарин тромбоцитопения. Проучвания при болни с нестабилна стенокардия доказват, че комбинираното лечение с хепарин и АСК има определени предимства пред самостоятелното приложение на всяко едно от лекарствата, което доведе до рутинното приложение на подобна схема. Основно предимство на тази комбинация се състои във факта, че по-рядко се наблюдава възстановяване на стенокардията в периода след прекратяване на хепариновата инфузия. Причината за този rebound феномен е вторичното повишаване на тромбиновата активност след спиране на хепариновата инфузия. Постепенното намаляване на дозата на хепарина би довело до потискане на този отговор и се препоръчва като задължителна необходимост. Продължителността на лечението с хепарин не е точно установена: варира от 3 до 5-7 дни, в зависимост от клиничното протичане на заболяването. След прекратяване на хепариновата инфузия се преминава на продължителна терапия с АСК.

- **Нискомолекулен хепарин (НМХ)**

Резултати от последни проучвания показват, че като алтернатива на хепарин в лечението на нестабилната стенокардия могат да се използват и нискомолекулните хепарини. Действието на тези хепарини се осъществява чрез антитромбин III – медирана инхибиция на фактор Ха (специфичен антифактор Ха-ефект), но е налице и до голяма степен вариабилно директно блокиране на тромбина. Тази вариабилност обяснява разликите в антитромботичните ефекти между различните типове нискомолекулни хепарини. Подобно на хепарина, те освобождават инхибитор на тъканния активатор, което води до увеличение на антитромбозния ефект. Нискомолекулните хепарини проявяват също така антифактор IIa активност, взаимодействие с LDL холестерол и със съдовия ендотел, инхибиция на активацията на тромбоцитите. Притежават по-високо отношение на антифактор Ха/антифактор IIa в сравнение с високомолекулния хепарин. Резистентни са на инактивиращото действие на активните

тромбоцити. За разлика от стандартния хепарин, нискомолекулните хепарини имат почти пълна бионаличност след субкутанно приложение, показват ниска степен на свързване с протеините и имат предвидим антикоагулантен отговор за дадена доза без необходимостта от лабораторен контрол. Проучване показва първи положителни резултати от приложението на нискомолекулен хепарин: честотата на възстановяване на стенокардната симптоматика, на тихата исхемия и на реваскуларизацията е значимо редуцирана. Получават се сериозни доказателства, че рискът от миокарден инфаркт или смърт се редуцира с 63% на 6-ия ден при болни с нестабилна стенокардия, лекувани с нискомолекулен хепарин (проучване FRISK I - Fragmin). Прибавянето на АСК води до значимо намаление на риска от внезапна смърт.

Друго голямо (3371) мултицентрово, рандомизирано, контролирано с плацебо проучване е т.нар. ESSENSE студия (1997), което проследява ефекта от приложението на клексан (Clexane) до една година от началото на лечението с нискомолекулен хепарин в острата фаза на заболяването. Схемата на приложение изисква субкутанно приложение на 1 мг/кг еноксапарин (Clexane) два пъти дневно или продължителна интравенозна инфузия на нефракционарен хепарин по стандартния начин. Общата крайна цел, включваща смърт, миокарден инфаркт или възстановяване на стенокардната симптоматика, е по-ниска при болните, получаващи еноксипарин (16,6%) в сравнение с болните, лекувани с нефракциониран хепарин (19,8%). На 14-ия и 30-ия ден от проследяването тази разлика между двете групи се запазва непроменена. Липсва също така и разлика в честотата на хеморагичните усложнения. При едногодишно проследяване се оказва, че рискът от смърт, миокарден инфаркт и рекурентна стенокардия е сигнификантно по-нисък при пациентите, лекувани с Clexane, в сравнение с пациентите, лекувани с нефракциониран хепарин ($p=0,022$). Впечатляващ е фактът, че по-голяма ефективност от приложението на Clexane се открива при болни с нестабилна стенокардия и с клинични данни за значим коронарен риск: възраст над 65 години, анамнеза за предшестваща стенокардия, анамнеза за предшестващ миокарден инфаркт, след коронарна операция или след ангиопластика, пациенти с персистираща депресия на ST-сегмент в ЕКГ. [13]

- **Директни инхибитори на тромбина**

Хирудин

Поради някои сериозни органичения от приложението на хепарин, много кардиологични центрове проучиха възможността за лечение на болни с нестабилна стенокардия с хирудин (65-аминокиселинен полипептид). Той е изолиран от слюнчените жлези на пиявиците, синтезиран е чрез технология, използваща рекомбинантна ДНК. Хирудинът има изключителен ефект върху нивото на тромбина, блокира формирането на фактори V, VIII и XIII, и притежава някои предимства пред хепарина: инхибира други протеази от коагулантната система, не се неутрализира от хепариназа, фибрин-мономер или от плазмени протеини, като например тромбоцитния фактор 4, директно формира комплекс 1:1 с тромбина, чрез карбоксилен остатък – с каталитичния център на тромбина, не реагира с ендотелните клетки. Хирудинът и хирулогът (20-аминокиселинен синтетичен пептид), както и други малки тромби-инхибитори са независими от антиромбин III и тяхното локално действие, неутрализиращо тромбина, не е засегнато от свързването му с фибрина. Хирудинът се прилага интравенозно, добре се адсорбира и при субкутанно или интрамускулно приложение. Това води до бърза, свързана с дозата, репродуцируема пролонгация на аРТТ. Дозата на хирудина, използвана при болни с нестабилна стенокардия за поддържане на аРТТ в граници 60-85 секунди е 0,1 мг/кг за час (GUSTO Trial II).

Хирулог

Хирулогът е синтетичен 12-пептиден аминокиселинен продукт, съставен от същите аминокиселини, разположени в остатъците 53-64 на хирудина, с допълнително сулфиране на тирозина в позиция 63, за да се увеличи способността за свързване с тромбина. Хирулог се свързва към субстрат-разпознаващия център на тромбина, така полученият комплекс реагира с каталитичния център. Хирулог обаче е вероятно по-малко ефикасен от хирудина, тъй като тромбин може да разцепи аргилин-пролин и да го трансформира в по-слабия тромбинов инхибитор. За разлика от хирудин, хирулог има полуживот само 35-40 минути. Началните резултати от лечението с хирулог при болни с нестабилна стенокардия са обещаващи. [14]

Рекомбинантен хирудин

Приложението на рекомбинантен хирудин (r-Hirudin) при болни с нестабилна стенокардия все още няма ясни индикации, но предварителни резултати (OASIS PILOT STUDY) показват положителен ефект върху сърдечно-съдовата смъртност, появата на нов миокарден инфаркт и върху честотата на случаите на рефрактерна стенокардия. Използваните дози включват: ниска доза – 0,2 мг/кг болус, следван от 0,10 мг/кг на час; средна доза 0,4 мг/кг болус, с последваща инфузия на 0,15 мг/кг на час в първите 3-5 дни от началото на симптоматиката. [14]

- **Индиректни антикоагуланти**

Пероралните индиректни антикоагуланти нямат специално място за лечение на острата фаза на нестабилната стенокардия. Липсват и проучвания, засягащи продължителното лечение с тези лекарства по време на един по-дълъг период след стабилизирането на болните. Някои автори предлагат включването на индиректни антикоагуланти в комбинация с АСК при селектирана група пациенти в продължение на три месеца след хоспитализацията. Предпочитат се болни с многоклонова коронарна болест, при които провеждането на реваскуларизация носи определен риск от усложнения. До този момент обаче не е ясно предимството на използването на индиректни антикоагуланти пред конвенционалната терапия. Препоръчаната доза на АСК в тази комбинация е 80 мг дневно. Трябва да се има предвид, че лечението с индиректни антикоагуланти и аспирин изисква строг хемостатичен контрол поради по-голямата честота на трудно контролируеми хеморагични усложнения. [14]

Антиангинозно лечение

- **Нитрати**

Нитроглицерин. Интравенозното приложение на нитроглицерин се използва рутинно като начална терапия за стабилизиране на болните, главно от високорисковата група и отчасти от групата с интермедиерен ранен риск за

сърдечно-съдови усложнения. Неговото използване позволява постоянен контрол на исхемичните епизоди, особено през първите 24 часа от лечението. Предимството на това лекарство е, че намалява честотата на ангинозните епизоди и необходимостта от приложение на обезболяващи средства при болни, които предварително са лекувани със стандартна антиангинозна терапия. Началната доза на интравенозното приложение е 5-10 гр/мин чрез продължителна инфузия. Началната цел на лечението изисква намаление на средното артериално налягане с 10% или понижаване на систолното артериално налягане с около 15%. За да се постигне целта, е необходимо постепенно повишение на дозата през 3 до 10 минути интервал. Ако се появят нежелани ефекти (главоболие, хипотензия със спадане на систолното артериално налягане под 90 mmHg или спадане на средното артериално налягане с повече от 30% в сравнение с началните стойности) скоростта на инфузията се намалява или прекратява.

Преимствата на венозното приложение на нитроглицерин включват:

- Постигане на стабилна системна концентрация на лекарството в кръвта;
- Бързо постигане на необходимата ефективна доза;
- Бързо повлияване на прояви на белодробен застой;
- Възможност за спешно прекратяване на лечението при влошаване на статуса на болния поради краткия полуживот на венозната форма на нитроглицерина – 3 минути.

Точният механизъм на действие, чрез който нитроглицеринът изявява своя благоприятен ефект при болни с нестабилна стенокардия, е неизвестен. Ясно е, че той намалява преднатоварването и следнатоварването, предизвиква коронарна вазодилатация, освобождава вазоспазма и насочва кръвотока към исхемичните зони. Нитроглицеринът е екзогенният еквивалент на свързания релаксиращ фактор (EDRF), освен това той повишава вътрецелуларното ниво на цикличния гуанозин монофосфат (ГМФ).

Благоприятният ефект от приложението на нитроглицерин може би е свързано с инхибиращото действие върху тромбоцитната агрегация. Не трябва да се забравя обаче, че венозната инфузия на нитроглицерин води лесно до

възникване на толеранс. Хемодинамичният отговор може да се подобри чрез увеличение на дозата или краткотрайно прекратяване на инфузията. В случай че пациентите няма болкови епизоди за период от 24 часа, може да се прекарти венозната апликация и да се премине към перорално приложение на нитрати от групата на изосорбид динитрат или изосорбид мононитрат в съответната схема.

За поддържане на хемодинамичен ефект изосорбид динитрат се приема в дози 20, 40 или 60 мг през 4-6 часа. Ако се появят симптоми на толеранс, препоръчва се да се моделира схемата на приемане, така че да се получи поне 6-8 часов свободен от прием интервал. Тъй като изосорбид 5-мононитрат е по-дълго действащ метаболит, може да се приложи в доза 20 мг два пъти дневно – в 8 и 15 часа. Аналогична схема се използва и в случаите на лечение с ретардна форма на изосорбид динитрат, подходяща за профилактика срещу възникване на толеранс. [14]

- **Бета-блокери**

Въпреки че няма големи проучвания, които да тестват специално полезния ефект на бета-блокерите за редуциране на честотата на големи усложнения при нестабилна стенокардия, те са част от стандартната терапия. Използват се за профилактика и контрол на миокардната исхемия. Прилагат се при всички болни, които нямат противопоказания за това. Ако се приложат при болни, които предварително не са били лекувани с тях или се комбинират с нитрати, се стига до потискане на болковата симптоматика и се редуцира риска от поява на миокарден инфаркт с 13%. При пациенти, които са на предшестващо лечение с нитрати и/или калциеви антагонисти, добавянето на бета-блокери намалява честотата и продължителността на симптомите и на епизодите на “тиха” исхемия. Основният ефект се постига чрез намаляване на кислородните нужди и миокарден протективен ефект. В случай че болните са били на антиангинозно лечение с бета-блокери преди нестабилитета, те остават в основната схема и ако е необходимо, дозата се повишава до постигане на адекватно редуциране на сърдечната честота между 50 и 60 удара за минута. Трябва да е ясно, че бета-блокерите не трябва да се спират, ако са налице

белези на белодробна конгестия, тъй като повишеното белодробно венозно налягане може да се дължи на исхемично индуцирана редукция на левокамерния комплекс или на левокамерната систолна функция. Пациенти, които имат специални индикации за лечение с бета-блокери, са тези с белези за хиперадренергично състояние, изявено със синусова тахикардия и хипертония. Когато е необходимо постигането на бърза бета-блокада, ефикасно и безопасно е венозното приложение на пропранолол, атенолол или есмолол, дори и ако болните са с компрометирана левокамерна функция. Приложението на бета-блокери може да съвпадне с изявена алфа-адренергична вазоконстрикция и поради тази причина макар и рядко да се стигне до екзацербация на коронарен спазъм. [14]

- **Калциеви антагонисти**

По принцип се счита, че калциевите антагонисти са по-назад в избора на лечение при болни с нестабилна стенокардия в сравнение с нитратите и бета-блокерите. Резултатите от проучванията на калциевите антагонисти като монотерапия при нестабилна стенокардия са вариабилни. Общо е мнението, че калциевите антагонисти от дипиридиновата група (нифедипин) нямат благоприятния ефект на бета-блокерите. Съобщава се, че монотерапия с нифедипин е асоциирана с повишаване на сърдечната честота и увеличаване на честотата на усложненията, специално на честотата на нефаталните миокардни инфаркти в първите 48 часа от началото на лечението. Комбинацията от бета-блокери и нифедипин и на бета-блокери, нитрати и нифедипин, главно при болни с повишено периферно съдово съпротивление, не се изключва, тъй като има благоприятен ефект: намалява симптоматиката, както и краткосрочния риск от смърт и миокарден инфаркт. Самостоятелното използване на забавящите сърдечната честота калциеви антагонисти изоптин (40-80 мг) и дилзем (60-180-270 мг) е проучено доста широко. Добри резултати са получени при лечение с дилтиазем, но при болни без значителна левокамерна дисфункция. Монотерапия с дилтиазем е препоръчителна в случаи на контраиндикации за приложение на бета-блокери.

При тежки и трудноповлияващи се епизоди на стенокардия може да се приложи комбинация от бета-блокери и дилтиазем, но е необходимо да се контролира отблизо динамиката в сърдечната честота и артериалното налягане поради наслагването на хемодинамичните ефекти от двете лекарства. Ако са налице достатъчно клинични индикации, може да се започне с венозна инфузия на дилтиазем до момента на изчезване на симптоматиката. [14]

- **Фибринолитично лечение**

Ранните малки клинични и ангиографски проучвания намират известна полза от приложението на тромботични средства при болни с нестабилна стенокардия. Тези благоприятни ефекти обаче не се потвърждават в по-късни изследвания на голям брой пациенти. Не се отбелязва значима разлика в подобряване на диаметъра на артерията в зоната на виновната плака между болните, лекувани с фибринолитици и хепарин. Ако се получи клинично подобрене след приложението на фибринолитици, то продължава кратко, обикновено ограничено в първите 24 часа след лечението. Ролята на тромболитичната терапия при нестабилна стенокардия остава несигурна. Необходими са допълнителни проучвания за диференциране на индикациите и групата болни, които биха имали полза от нея. В момента, според общоприетото мнение, не се препоръчва провеждане на лечение с фибринолитици при болни с нестабилна стенокардия. Нещо повече – парциалната лиза, индуцирана от тромболитичното лечение, може да стимулира генерирането на тромбин и да утежни още повече клиничното състояние.

Ефектите на най-често използваните лекарства в лечението на нестабилна стенокардия за контролиране на болката и за профилактиране на миокарден инфаркт са представени в таблица 4. [14]

Доказана полза на терапевтичните възможности				
Лечение	Ранна полза ↓ исхемия	Ранна полза ↓ МИ, смърт	Поддържан ефект ↓ от ранна полза	Дългосрочно ↓ смърт, МИ
Бета-блокери	A	B	B	A
Нитрати	C	-	-	-
Ca ²⁺ антагонисти	B	B	-	-
Аспирин	-	A	A	A
IIb/IIIa-блокери	A	A	A	A*
НФХ	C	B	-	-
НМХ	A	A	A	C+

A – данни, получени от множествени рандомизирани клинични проучвания или от метаанализи
 B – данни, получени от единични рандомизирани проучвания или от нерандомизирани проучвания
 C – консенсус между експерти
 + - при селектирани болни
 * - без допълнителна полза

Таблица 4. Ефекти и значение на основните лекарства при лечение и профилактика на миокарден инфаркт. [14]

Болни с клинична картина на нестабилна стенокардия, с нисък ранен риск за усложнения, или болни с малка вероятност за наличие на коронарна болест могат да бъдат лекувани и изследвани в амбулаторни условия.

Лечението започва с АСК 160-35 мг, бета-блокери в доза, поддържаща сърдечната честота 50-60 удара/мин и нитрати. Според общоприет план за период от 72 часа трябва да се изяснят някои основни опорни точки за диагнозата: контрол на лечението, ЕКГ, изследвания за доказване на ускоряващи фактори, рентгенография, ехокардиограма. За оценка на риска се предвижда тест с натоварване и/или фармакологичен стрес-тест. Съобразно данните от тестовете, болните могат да продължат фармакологично лечение или да бъдат насочени за извършване на коронарография. При наличие на индикации се провежда реваскуларизация.

Острата фаза на нестабилна стенокардия приключва за 4 до 6 седмици от началото на симптоматиката. Целта на лечението при болни, определени за лекарствено лечение, след дехоспитализация главно е продължение на антиангинозната терапия и на приема на АСК.

ПОДХОДИ И ЗНАЧЕНИЕ НА ПРОУЧВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНАТА УПОТРЕБА

Употребата на лекарства трябва да бъде контролирана с въвеждането на определени стандарти, които ще позволят изграждането на систематична рамка и предприемането на качествени мерки за подобряване. Процесът има характер на цикъл, при който след провеждането на анализите и достигането до конкретни изводи изисква поставяне на нови цели и т.н. Този цикъл може да бъде приложен на повечето от нивата на проучване на лекарствената употреба, започвайки от местните или регионални и се стигне до национално и международно ниво.

Една важна техника, която може да се използва заедно с този цикъл е т.нар. „Benchmarking”. Чрез сравненията на данните на употреба на лекарства от различни локални звена, много често се установяват големи различия, които по-нататък изискват своя анализ и оценка, които ще допринесат до промоция и идентифициране на най-пълноценните и рационални практики. Тези сравнения обикновено са точни и достоверни защото данните са събирани по предварително изграден стандартен формат и унифициран начин.

Различни видове данни са необходими при проучване на лекарствената употреба в зависимост от същността на изучавания проблем. Това може да включва информация за цялостната употреба на лекарства, данни по фармакологични и/или терапевтични групи, данни по международно непатентно наименование, по търговска марка и т.н. Много често профилите на предписване и отпускане на лекарствата дават ясна картина на навиците и предпочитанията в практиката.

Лекарствено базирана информация

Знанията за тенденциите в употребата на лекарства могат да бъдат много полезни, но по-детайлната информация, която показва разпределението на данните на различни нива и информация за индикациите, дозите и дозирането е необходима за получаването на отговори на клинично важни въпроси.

Нива на употреба на лекарства

Нивата, на които данните за употребата на лекарства се разпределят ще зависят от зададените изследователски въпроси. Например въпроса може да се отнася на относителните данни за употреба на терапевтичните групи в терапията на

хипертония. Също така подобен подход може да бъде подходящ при разпределението на данните за диуретици, бета-блокери и АСЕ инхибиторите. Когато въпроса се отнася на употребата на бета-блокери за хипертония, данните за количеството на използваното активно вещество също така ще бъдат необходими. Понякога е необходима информация за употребата на конкретни лекарствени продукти, както е например употребата на генерични срещу иновативни лекарства. Подобна информация, която се отнася до препоръчителната доза е необходима при определянето на тенденциите към използване на по-високи дози при антибиотиците или за антидепресантите.

Показание

За лекарствата с повече от едно показание за приложение е много важно да се определи консумацията по всяка индикация, което ще позволи да се анализират водещите тенденции и доминиращите показания за приложение. Пример може да бъде даден с употребата на лекарства за хипертония. По-голяма част от данните могат да предполагат, че употребата на диуретици е сравнима с тази на АСЕ инхибиторите и по-висока отколкото употребата на калциеви блокери.

При детайлен анализ тези данни, показват че 75% от АСЕ инхибиторите се използват в терапията на хипертония, докато само 43% от диуретиците се използват за това показание. Това показва, че картината, която се очертава при използването на двете лекарствени групи в терапията на сърдечните заболявания е изменена.

Още един пример от същата ситуация, в която индикацията е важна е употребата на антибиотици. При взимането на решение дали даден антибиотик се използва рационално, примерно амоксиклин, е ясно че е необходимо да се провери какви нежелани реакции би могъл да причини. За това би било необходимо, ако разглеждаме данните за амоксицилин, при използването му по определена индикация и сравняваме с терапевтичните ръководства. Ако бъде доказано, че амоксицилин се използва при лечение на възпалено гърло, това трябва да предизвика съответните решения. Причината е поради факта, че тясно спектърните антибиотици (или липсата на лекарствена терапия) би било по-подходящо за повлияване на възпаление на гърлото, но ако амоксицилин е

използван за терапия на мононуклеоза, която се манифестира като възпалено гърло би следвало да очакваме висока честота на нежелани реакции.

Предписвана дневна доза

Предписваната дневна доза (ПДД) е средната доза, която се предписва, взета от представителна извадка или анализ на рецепти. Използването на ДДД/1000 души/ден позволява сегментирането на данните по лекарствени групи и сравнения между държави, райони и лечебни заведения.

Използването на подхода и матрицата ДДД може да не повлиява актуалната ПДД, и това трябва да се има предвид когато се правят сравнения. ПДД се различава в различните страни и етнически групи, дори и в различните лечебни заведения в една и съща страна. ПДД също така се различава за различните индикации на лекарството, затова понякога е важно да се достигне до детайлно ниво на анализа за да бъдат интерпретирани цялостно данните.

Данните от употребата на трициклични антидепресанти и селективните инхибитори на обратното връщане на серотонина в Австралия са показани в Таблица 2. Те имат различни ДДД. Двата показателя имат различни стойности за двете групи антидепресанти, защото за тях има различна връзка между ПДД и ДДД. Обикновено ПДД е по-ниска от ДДД за трицикличните антидепресанти, а по-висока за SSRI. В този случай е нужно да имаме достатъчно информация за ПДД за точното интерпретиране на данните. ДДД/1000 души/ ден много често се използва при грубите изчислявания на данните за употребата на лекарства от населението, а за хронични заболявания дори могат да се интерпретират индикациите на лекарството. Тези оценки са валидни само ако ДДД и ПДД се еднакви.

Проблем-базирана информация или данни въз основа на водещ симптом

Вместо да задаваме въпроси, как дадена група на лекарства се използва, по-добре е въпроса да се формулира по отношение как определен проблем (болки в гърлото, хипертония или гастрит) може да бъде разрешен. Различните видове информация, които можем да търсим са дадени по-долу. Един такъв пример би бил проблема на базовата информация при терапията на хипертония. Отначало може да бъде достигнат определен контрол от кръвното и други високо специфични фактори. Когато се използва фармакотерапия, дела

на пациентите използващи всяко едно лекарство, дава картината на предпочитанията при терапията на нозологичната единица. Това е много по-директна информация, за това как хипертонията се лекува в практиката, отколкото търсенето на информации за това как различните лекарства повлияват заболяването, както вече беше обсъдено по-горе.

Други въпроси, които също така може да са насочени към този проблем са:

- Дали вредата от хипертонията влияе на избора на моно или комбинирана терапия?
- Дали терапията на ново диагностицираните пациенти се различава от терапията на вече заболелите в предходни периоди и дали има промени в терапията на тези пациенти?
- Дали е възможно да има други лекарствени взаимодействия с вече преписаното лечение?
- Дали избора на лекарство е под влияние на наличната база-данни?

За някои болести би било важно да се проучи относителното използване на фармакотерапия спрямо други терапевтични подходи. Това дава цялостен преглед и позволява да бъдат маркирани и разбрани фармакотерапевтичните традиции и други лечебни подходи. Един такъв пример е проучването на използването на лекарства в Естония, където е показано че съществува реципрочна връзка между, използването на хормонални контрацептивни средства и броя на абортите от 1989 до 1997 г. Друг пример е установеното прекалено приложение на хирургичен подход при терапия на язва в Естония, сравнено с Швеция. Това може да бъде обяснено с наблюдаваното различие в достъпността до новите и модерни лекарства за лечение на язва в Естония по това време.

Информация за пациента

Информацията за демографските фактори и други данни за пациента често са много ценни. Например, информацията за възрастта на пациента може да бъде от особено значение, за предвиждане на възможността за поява на нежелани реакции и странични ефекти при използване на противовъзпалителни лекарства и също така има разлики за това как трябва да

бъдат третирани пациентите при диагностицирането на клинични състояния, в зависимост от възрастта им. Смъртността при дадена група пациенти, може да бъде важна при предпочитанията и избора на терапия и предвиждането на възможни нежелани реакции. Например, при лекуването на хипертония, при пациентите с астма не трябва да се използват бета-блокери, а АСЕ инхибитори се предпочитат за терапия на пациенти със сърдечно-съдови проблеми. Качествена информация, свързана със знанията, вярванията и възприятията на пациентите и техното отношение към лекарствата, ще бъдат важни в много случаи, примерно в регулацията на натиска от пациентите към лекарите за предписване на определен антибиотик, или в изграждането на консуматорска информация и програми за обучение.

Информация за лекарите

Лекарят играе много важна роля при избора на лекарства. Съществуват изводи че, различията между лекарите са много по-големи, отколкото различията между пациентите, и че понякога не съществуват рационални решения за големите разлики между лекарствата които се предписват. Факторите, които определят предписването на лекарства, затова се класифицират на централно място, заради разбирането за това как едно лекарство се предписва и/или използва.

Някои от въпросите, които могат да бъдат задавани са насочени към изясняване на т.нар. профил на предписване и факторите, които го формират. Например, въпросите могат да са адресувани към получаване на данни:

- Дали предписването на лекарството е повлияно от нивото на медицинското образование на лекаря?
- Дали профила на лекар-специалист се различава, от този на фамилия лекар?
- Дали възрастта и пола на лекаря влияят върху профила му на предписване на лекарства?
- Дали съществуват разлики в лекарските навици между градските и селските райони, както и между големите и малките лекарски практики и

медицински центрове? Дали тези различия могат да иницират поставянето на нова цел в образованието в дадения сектор?

- Кои се лекарите, които най-бързо усвояват практиката да предписват най-новите лекарства на пазара?
- В изграждането на рационална употреба на лекарство от лекара дали трябва да се взима предвид неговата практика?
- Могът ли да бъдат идентифицирани факторите, които определят и изменят профила на лекаря и практиката му?

Изследване на различните видове употреба на лекарства

Проучването на лекарствената употреба може да бъде насочено към една от следващите етапи и стъпки при осигуряването и доставка на лекарства за пациента:

- системи и структури, които показват профила на осигуряване на лекарства (как лекарствата са поръчани, доставени и разпределени в болниците или други лечебни и здравни заведения);
- процес на използване на лекарства (какви лекарства се предпочитат, как се използват и дали техното използване е подходящо съобразно поставените критерии, упътвания и ограничения);
- крайната употреба /консумация/ на лекарства (ефективност при употребата на дадено лекарство и използването на основни и допълнителни ресурси, като лекарства, лабораторни тестове, болнични легла и процедури).

Източници на данните за употреба на лекарства

Употребата на лекарства включва процеса на придобиване на лекарството, неговото място на съхранение, дистрибуцията, предписването, използването от пациента и проследяването на крайния изход от терапията. Всеки един от тези аспекти е важен за използването на лекарството и повечето държави имат регулация и нормативни документи, които покриват тези аспекти. Данните се съхраняват или са достъпни на национално, регионално или локално ниво на здравните/лечебни заведения и/или могат да бъдат придобити в резултат на количествени или качествени изследвания. Количествените данни могат да бъдат използвани при описването на

моментната ситуация и тенденциите в предписването на лекарствата и лекарствената употреба на различни нива в здравната система. Количествените данни могат да бъдат също така част от събираните данни или получени от научни и пазарни изследвания. Качествените проучвания са свързани с достъпността при употребата на лекарството и в най-масовия случай свързват предписването с индикацията (показанието). Тези изследвания се наричат „преглед (review) на употребата на лекарства“ или „оценяване на лекарствената употреба“. Този процес се базира на вече дефиниран критерий и е насочен към подобряване на качеството на самата терапия. Също така има висок интерес към оценяването на икономическата част от клиничните грижи и използваната медицинска технология. Това по-късно дава основата за развитие на самостоятелна научна област, която е посветена на проучването на това как фармакотерапията влияе върху медицинските грижи, известна като фармакоикономика. Данните от употребата на лекарства варират между отделните страни в зависимост от степента на сложност и комплексност на подходите, с които се събират, съхраняват, анализират и представят данните и резултатите пред здравните системи и обществото.

Големи база-данни

Засиленият интерес за по-ефективна употреба на лекарствата доведе до изграждането на компютърна база-данни за изследванията на употреба на лекарства. Някои от базовите данни могат дори да генерират статистически анализи за методите на употреба и появата на нежелани реакции. Данните могат да бъдат събирани от фармацевти в аптека на различни нива по веригата на дистрибуция на лекарства, от здравни и медицински записи, извадки или рецепти от пректиката. Базата-данни може да бъде интернационална, национална или локална. Могат да бъдат диагностично или недиагностично базирани и свързани. Диагностично базираните бази-данни позволяват употребата на лекарства да бъде анализирана в зависимост от характеристиките на пациента, терапевтичната група, заболяванията или условията на използване, но в най-добрия случай от постигнатия клиничен резултат. Полезните анализи търсят разбиране на причините и резултатите за организиране на базите-данни.

Данни от лекарствените регулаторни агенции

Тези агенции имат законово регламентирана отговорност за допускане до пазара и проследяване качеството, ефикасността и безопасността на лекарствата. Затова те съхраняват данни, за това какви лекарства са разрешени или регистрирани за употреба, показали проблеми в постмаркетинга или забранени за използване в дадена държава. Тези агенции също така имат права за инспекции върху функциите на лечебните/здравните заведения и са отговорни за проследяването на вноса на лекарства. На този начин е възможно да се събере информация за регистрираните лекарства в страната. Чрез тези агенции могат да бъдат събирани бази-данни за лекарствата; големината на партидите и количеството достъпно на пазара, мястото на произход, партиден номер, срок на годност и др. Също така могат да бъдат събрани данни за общия внос и производство на лекарства в страната, за различните терапевтични групи и подобни справки. Ако документацията е недостатъчно добре комплетувана и всички данни не се записват своевременно би било много трудно да се направят точни анализи и калкулации. Информацията за нелегално внесените стоки в страната, фалшивите лекарства и подобни практики няма да бъдат налични в тези бази-данни.

Разпределение на наличните данни

Данни за производителите могат да бъдат получени от обикновено от вносителите на лекарства, местните представителства или търговци на едро. В страните, където са необходими лицензи от регулаторните агенции и/или министерство на здравеопазването преди да се внасят лекарствата търсените данни ще бъдат достъпни от тях. Данни за лекарствата могат да бъдат получени и от службите за подмагане на пациентите. Каквито и да са изискванията, които се прилагат те не са достатъчно сигурни за да обхванат цялата информация. Националните агенции отговорни за събирането на такива информация също така могат да предоставят данни за големината на производството и за дистрибуцията от локалните търговци. Данни от тези източници по принцип могат да бъдат използвани за описване на всички видове лекарства или лекарствени групи, произхода на производителя и техния вид. В отсъствие на национален механизъм за директно събиране на базата данни от

производителя или вносителя, търговците стават важен извор на информация при проучването за лекарствата. Тази база-данни ще бъде истинска, тогава когато търговците ще бъдат единствените вносители на лекарства. В някои страни медицинските, денталните и ветеринарните лекари, както и фармацевтите могат да внасят лекарства. В тези случаи е много трудно да се събират точни данни. Необходимо е публичния сектор да има точна документация, която може ще бъде от голяма полза при проучването на лекарствената употреба.

Настройки на данните

Данните от лечебните/здравни заведения могат да бъдат използвани в оценяването на специфичните аспекти при употребата на лекарства и да генерират индикатори, които правят възможно получаване на информация за всички характеристики на пациента. Тези индикатори могат да бъдат използвани при определянето на това къде се формира проблем при употребата на лекарството, в усвояването на механизми за мониторинг и контрол и в мотивирането на лекарите за приложение на повече клинични стандарти и добри практики.

Данни за предписването на лекарства

Тези данни обикновено се събират от формулярите при предписването на лекарства. Тези данни могат да бъдат лесно намерени, защото повечето болниците използват компютеризирани системи. В отсъствие на електронни база данни търсените данни се събират от записи на лекарите или от досието на пациента. Информацията, която може да се получи от рецепти включва: демографски данни на пациента – възраст, пол и др., името на лекарството, дозата, силата (концентрацията), честота на прием и продължителността на терапията. Когато диагнозите се записват на рецептата, като код по МКБ е възможно да се прави връзка с индикациите на лекарството. Могат да бъдат установени и тенденциите за употреба на дадено лекарство за дадена болест. Един пример за това е, че може да бъде установена възможна връзка на терапия на емпирична инфекция с терапия, базирана на микробиологичен подход. Това може да се постигне чрез взимане на важни данни от досието на пациента, но само в случай когато това досие е в добро състояние и е

качествено попълнено. Рецептите са добър източник на информация при детерминирането на някои от индикациите при употребата на лекарства, препоръчани от WHO, като:

- средната бройка на лекарства по една рецепта;
- процент на лекарства, предписвани по генерично име;
- процент на предписване на антибиотици;
- процент на предписване на инжекционни форми;
- процент на лекарства, предписвани според указания на терапевтично ръководство;
- средната цена на лекарството.

Данните от рецептата правят възможно и определянето на ПДД, която може да е различна от ДДД. Докато ДДД се базира на дози, одобрени от стандартните характеристики на лекарството, получени от контролирани клинични изследвания, ПДД варира и е зависима от фактори, като сериозност на болеста, тежест в състоянието на пациента, различия в метаболизма и практическите умения и подходи на лекара. Използвайки ДДД е възможно да правим сравнения между лекарствените групи и тяхното влияние върху различните пациенти, на които се предписват. В някои страни съществува изискване при предписването на лекарства, лекарите да се придържават до минималната граница на препоръчвана цена на лекарствата. Тази регулация също така може да прилага и за рецептите, като в много развиващи се страни тези норми не се запазват. В страните, където компютеризирани данни се съхраняват, същите могат много лесно да бъдат възстановени независимо от важността на информацията.

Данни при отпускане на лекарства

Отпускането на лекарства е процеса, при който се извърша предоставянето на лекарството и необходимата информация за него на пациента. Количествените характеристики на процеса зависи от достъпността до лекарства. По този начин информацията може да включва:

- предписаното лекарство;
- предписаната доза;
- среден брой на предписани лекарства на един пациент;

- процент на предписани лекарства, които са отпуснати;
- процент на лекарства по търговско име;
- количество на отпуснатите лекарства;
- стойност на всяко едно лекарство.

Тези данни могат да бъдат получени от всеки източник на информация за предписвано лекарство, било на електронен или хартиен носител.

Обобщени данни

Голяма част от източниците на данни в лечебните/здравни заведения дават обобщените справки за употребата на лекарствата. Тези източници включват придобиване на данни от налични досиета, фармацевтична и медицинска документация, съобщения за поява на нежелани реакции на лекарството и др.

Източниците на тази информация може да бъдат използвани за данни за различни аспекти на лекарствената употреба, които включват:

- стойността на едно лекарство и терапевтичния клас, в който попада;
- най-често и най-рядко употребяваните лекарства;
- най-скъпите лекарства;
- употребата на дадено лекарство, като цяло;
- сравнения на две или повече лекарства с една или съща индикация;
- нежеланите реакции на лекарството;
- медицинските грешки;
- процент на разходите от бюджета за дадено лекарство или група лекарства.

Обобщените данни са също така полезни при сравняването на употребата на дадено лекарство с употребата на друго в други болници, райони или държави.

Оценяването на употребата на лекарства, понякога може да бъде дефинирано както преглед или проучване за самото лекарство. Това е системна и продължителна оценка, базираща се на критерии, които осигуряват информация за точния профил на употреба на лекарството. Този метод на придобиване на информация позволява идентифициране на проблеми свързани с употребата на лекарството и ако се провежда правилно позволява коригиране на проблемите и от тук рационалната лекарствена терапия.

Оценяването на лекарството може да включи и актуалния процес на администриране (включвайки точната индикация, подбора на лекарството, дозата, продължителността на терапията, действието на лекарството) и също така крайния резултат. Оценката на употребата на дадено лекарство включва:

- доказателства, че терапията се провежда съгласно всички актуални стандарти;
- контролиране на разходите на лекарството;
- идентифициране на проблеми, свързани с терапията;
- оценка на ефективността на терапията;
- идентификация на областите, където е необходимо обучение на медицинските специалисти.

Най-добрият източник на данни за оценка на употребата на лекарството е досието на пациента. Една правилно идентифицирана група от въпроси, както за лекарството и терапевтичната единици, както и дадените указания за употреба от пациента могат да подпомогнат проучването. Създаването на работна група трябва да има отговорността за изграждането на насоките, критериите и индикаторите за оценката. Оценката на употребата на лекарството може да бъде базирана на данни, съхранявани проспективно (как лекарството се предписва и администрира) или ретроспективно (базиращо се на преглед на съществуващи данни). Типичните критерии за проспективни изследвания включват:

- индикации;
- подбор на лекарството;
- предписаната доза;
- формата на дозата и начина на администриране;
- продължителност на терапията;
- разходите;
- наличие на дублиране;
- контраиндикации;
- крайния терапевтичен резултат;
- нежеланите реакции от лекарството.

В ретроспективните проучвания критериите включват:

- оценка на индикациите;
- мониторинг на лекарствата, изискващи високи разходи;
- сравнения на предписанията между отделни лекари, лечебни заведения и т.н.;
- разходи на пациента;
- нежелани реакции от лекарството;
- взаимодействия на лекарството.

Понякога е възможно някои от по-горе дадените критерии да бъдат включени в база данни и на този начин да има възможност експертите да оценяват всяко лекарство, което не покрива предварително зададените параметри. За бъдат достигнати достоверни резултати от оценката на лекарствата е необходимо да бъдат събрани възможно най-голяма част от лекарствените досиета на пациентите. Извадка от минимален брой 50-75 досиета за всяко лечебно заведение се считат за достатъчни за подобно проучване. Би следвало броя на проучваните досиета да се съобразява с големината на лечебното заведение и броя на практикуващите лекари.

**ПРЕГЛЕД НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ РЪКОВОДСТВА ЗА ПОВЕДЕНИЕ
ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ИБС**

За целите на проучването са подбрани последните издадени на български език и от български автори ръководства:

- **КАРДИОЛОГИЯ** – под редакцията на акад. д-р Илия Томов;
- **ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ**, Том II, под редакцията на Константин Чернев;
- **Лечение на острите коронарни синдроми при пациенти без елевация на ST-сегмента.** 2004, издание на Работна група при Европейското дружество по кардиология за острите коронарни синдроми при пациенти без елевация на ST-сегмента. Председател: Майкъл Е. Берtrand; [Приложение 2]
- **Указания за мениджмънт и мониторинг на пациенти с хронична стабилна ангина пекторис.** Американска сърдечна асоциация. 2002. [16]

КАРДИОЛОГИЯ – под редакцията на акад. д-р Илия Томов. Вторична профилактика.

1. АСК (най-малко 75 мг/ден) – при всички пациенти с КБС или друга атеросклеротична болест.
2. Бета-блокери – при подбрани пациенти след миокарден инфаркт, специално при тези с електрични и механични усложнения.
3. АСЕ инхибитори – при подбрани пациенти след миокарден инфаркт с данни за левокамерна систолна дисфункция с или без данни за сърдечна недостатъчност.
4. Антикоагуланти – след миокарден инфаркт при подбрани пациенти с повишен риск от системна емболия.
5. Нитрати – от “Стратегия за лечение и изследвания в амбулаторни условия.” [14]

ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ, Том II, под ред. К. Чернев. Поведение след острата фаза на инфаркт.

1. Лечение на хиперлипидемията.
2. Бета-блокери – приемат се най-малко две години.
3. АСЕ инхибитори при болни с изявена сърдечна недостатъчност, или с намалена левокамерна функция.
4. Амиодарон – намалява ритъмната смъртност, но не намалява общата смъртност.
5. Нитрати – не подобряват прогнозата, но са стандарт в антиангинозната терапия.
6. Са-антагонисти – при противопоказания за бета-блокери.
7. АСК – задължително – подобрява преживяемостта и намалява реинфарктите, както и мозъчно-съдовите атаки.
8. Индиректни антикоагуланти – при левокамерни, тромбози, при обширни предни инфаркти с ремоделиране на камерата, емболизъм. [13]

ЕВРОПЕЙСКО РЪКОВОДСТВО. Лечение на острите коронарни синдроми при пациенти без елевация на ST-сегмента. Работна група при Европейското дружество по кардиология за острите коронарни синдроми при пациенти без елевация на ST-сегмента. Председател: Майкъл Е. Берtrand, 2004.

А. Дългосрочно лечение:

1. АСК – поне 9 месеца (75-150 мг) в комбинация с клопидогрел (75 мг). След това се продължава с АСК (75-100 мг) до живот. Комбинацията може да е повече от 9 месеца.
2. Бета-блокери подобряват прогнозата при пациенти, преживели инфаркт на миокарда и трябва да бъдат продължени след овладяването на острите коронарни синдроми.
3. Без отлагане трябва да се включи понижаваща липидите терапия и особено инхибитори на HMG-CoA редуктазата, които в значителна степен намаляват смъртността и коронарните инциденти при пациенти със заболяване на коронарните артерии.
4. АСЕ-инхибитори при пациенти с висок риск. [Приложение 2]

Американска сърдечна асоциация. 2002.

1. АСК (Клопидогрел)
2. Бета-блокери
3. АСЕ-инхибитори
4. Лечение на хиперлипидемията [16]

	КАРДИОЛОГИЯ	ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ, Том II	ЕВРОПЕЙСКО РЪКОВОДСТВО	Американска сърдечна асоциация, 2002
АСК (клопидогрел)	+	+	+	+
Нитрати	+	+	-	-
Бета-блокери	+	+	+	+
Са-антагонисти	-	+	-	
АСЕ инхибитори	+	+	+	+
Лечение на хиперлипидемията	-	+	+	+
Индиректни антикоагуланти	+	+	-	-
Амиодарон	-	+	-	-

НАУЧНА ХИПОТЕЗА – ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Посочените данни в обзорната част, както и тенденциите в развитието и разпространението на ССЗ предопределиха интереса ни към критична оценка на лекарствената терапия на ИБС в амбулаторни условия в България.

Водеща научна ХИПОТЕЗА на проучването е проверката за наличие на съответствие между използваната в практиката лекарствена терапия на ИБС в амбулаторни условия в страната и клиничните ръководства и стандарти, по метода на т.нар. benchmarking. Допълнително развитие на хипотезата се явява факта, че в значителна степен амбулаторната терапия включва неоправдано много лекарства, поради което тя се оскъпява и несъответства в пълна степен на нуждите и възможностите за заплащане от пациента и здравноосигурителните фондове.

Изхождайки от тази хипотеза, **ЦЕЛТА** на настоящото проучване е:

Да направи преглед и анализ на амбулаторната терапия на исхемична болест на сърцето, чрез извадка от пациенти, като данните се съпоставят с възприетите клинични ръководства и стандарти в страната и се изведе примерна стойност за всеки един от терапевтичните подходи.

Реализираните **ЗАДАЧИ** се свеждат до:

1. Обобщение и анализ на съвременните схващания и проучвания за терапевтично поведение при ИБС;
2. Проучване на наличните източници за стандарти и ръководства за поведение при терапия на ИБС;
3. Формиране на ретроспективна извадка от пациенти с терапия на ИБС за едногодишен период – анализ на здравно-демографските характеристики;
4. Систематизация и анализ на лекарствената терапия, остойностяване и измерване на лекарствената употреба;
5. Идентифициране на разлики и съвпадения на преобладаващите терапевтични схеми в практиката с препоръките и възприетите ръководства.

МЕТОДОЛОГИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО

Въз основа на представения преглед на литературата и ръководствата за поведение и лечение ние изградихме работен консенсус за целите на проучването, който включва:

1. АСК (-/+ клопидогрел)
2. Бета-блокери (Са-антагонисти)
3. АСЕ-инхибитори
4. Нитрати
5. Антилипедимични средства
6. Индиректни антикоагуланти

1.1 Материали и данни от:

- Международни и национални кардиологични асоциации;
- Ръководства за поведение и консенсуси за терапия на ИБС;
- Данни за пациенти, лекувани амбулаторно за ИБС и други съпътстващи

ССЗ от кардиологичен кабинет.

1.2 Приложени методи:

1.2.1 ОБЩИ:

- Документен анализ и Internet справка;
- Графично и таблично представяне на резултатите
- Статистически анализ – SPSS v17.

1.2.2. СПЕЦИФИЧНИ:

- Формиране на **ретроспективна не-систематична гнездова извадка** сред пациенти на кардиологичен кабинет.

За пациентите в проучването е приложен случаен подбор по критерии, независими от изучаваните променливи. Пациентите за участие в проучването са подбрани от всички пациенти посетили кардиологичен кабинет в рамките на 2009 г.

Входящи критерии:

- да са с диагностицирано ССЗ;
- водещата диагноза да е ИБС;

- да имат предписано лекарствено лечение;
- предписанието да е изпълнено и конкретния пациент да е осъществил поне един контролен преглед в рамките на годината.

Съгласие от пациенти за участие в проучването не е искано, както и решение на местната комисия по етика поради ретроспективния и неинтервенционален характер на проучването.

Общият брой на преминалите пациенти през кардиологичния кабинет през 2009 г. е 3372.

Броят на пациентите отговарящи на посочените входящи критерии е 326.

Формирана е извадка с обем 326 (9.6%) пациенти, от които след валидиране в анализа са включени 217 (6.4%).

За целите на остойносттаване на терапията следвахме схемата:

1. Непрекъсната терапия с Аспирин – препоръчва се от всички.
2. Продължителна терапия с бета-блокери. Са-антагонисти при противопоказания или като допълнение при съпътстващи заболявания.
3. ACE-инхибиторите при усложнения и/или пациенти с повишен риск – включат се към скъпоструваща терапия.
4. Нитрати – борба с ангинозната болка – за инцидентно лечение.
5. Антилипидемично лечение – прилага се като скъпо лечение.
6. Индиректни антикоагуланти – прилага се като скъпо лечение.

СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

f. Анализ на данните за преминалите болни през кардиологичен кабинет през 2009 г.

Кардиологичните кабинети, в които е направена извадката отговорят на изискванията на медицински стандарт "Кардиология", глава 2. [17] и покриват изискванията на НРД 2010 за сключване на дгвор с Националната здравно-осигурителна каса. [18] Броят на регистрираните пациенти в кардиологичните кабинети за периода е общо 3372. В тази цифра се включват прегледи по здравна каса, платени прегледи, първични и вторични прегледи и лекарски комисии (ЛКК). От тези пациенти с кодове на диагноза ИБС са преминали 326. В тази число влизат и пациенти, за които ИБС не е водещо заболяване. Някои от пацентите са регистрирани неколкократно през годината. Това са вторични прегледи и явяване на ЛКК. ИБС е хронично заболяване и всички пациенти се лекуват непрекъснато, като през цялата година имат контролни прегледи. От броя на преминалите с тази диагноза в базата-данни сме извадили повтарящите се имена на пациенти. Има пациенти, които са преминали многократно и се повтарят 9, 10, 11 и 12 пъти. Така общият брой на пациентите е сведен до 217. Няма данни за отпаднали пациенти поради смърт, както и за нови пациенти, които да смущават по някакъв начин обработката на данните. Разпределението на пациентите по пол с диагноза ИБС е следното: мъже 144 и жени 73. Съотношение почти 2:1, което съответства на реалната заболеваемост и статистическите данни.

Пол	Брой	%
Мъже	144	66
Жени	73	34
Общо	217	100

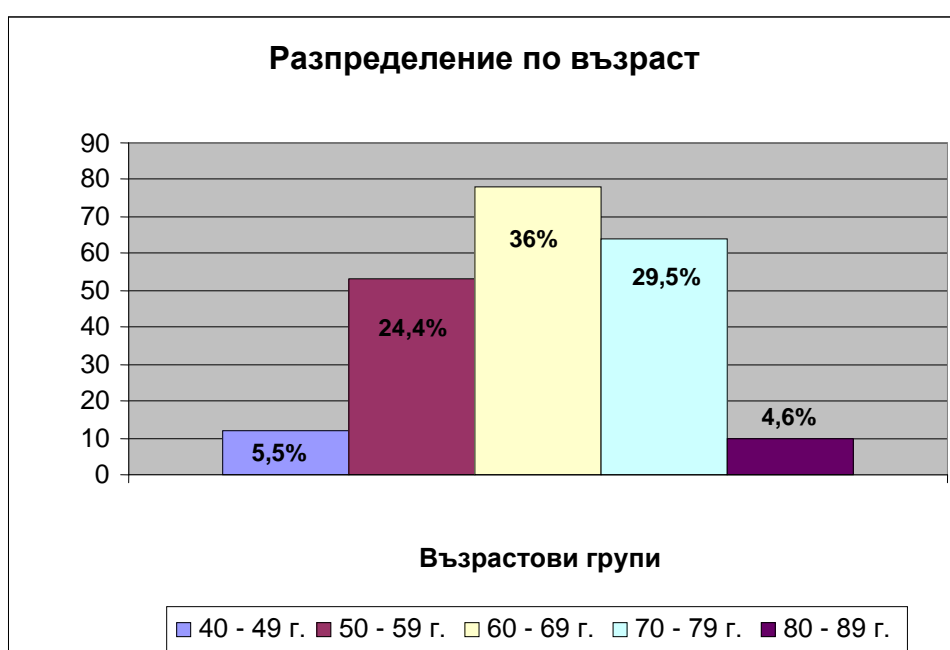
Таблица 5. Разпределение на пациентите по пол

Разпределението на пациентите по възраст показва, че няма пациенти под 40 годишна възраст. Възрастовите групи показват очаквано разпределение: най-голяма е групата 60-69 г., последвана от групата на 70-79 г. Групата на 80-89

годишните е най-малка, следвана от 40-49 годишните – група, в която заболяването се появява най-рано.

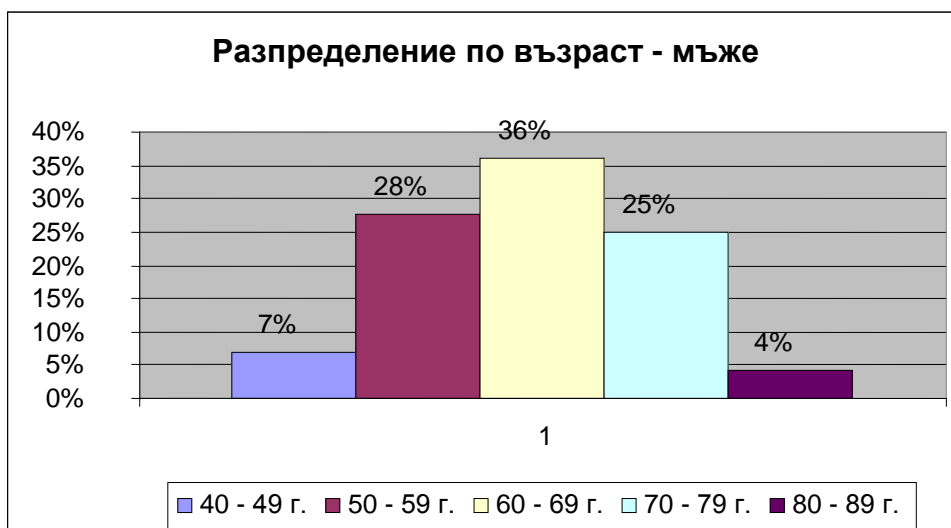
Възрастови групи	Мъже	Жени	Общо
40 – 49	10	2	12
50 – 59	40	13	53
60 – 69	52	26	78
70 – 79	36	28	64
80 – 89	6	4	10

Таблица 6. Разпределение на пациентите по възрастови групи



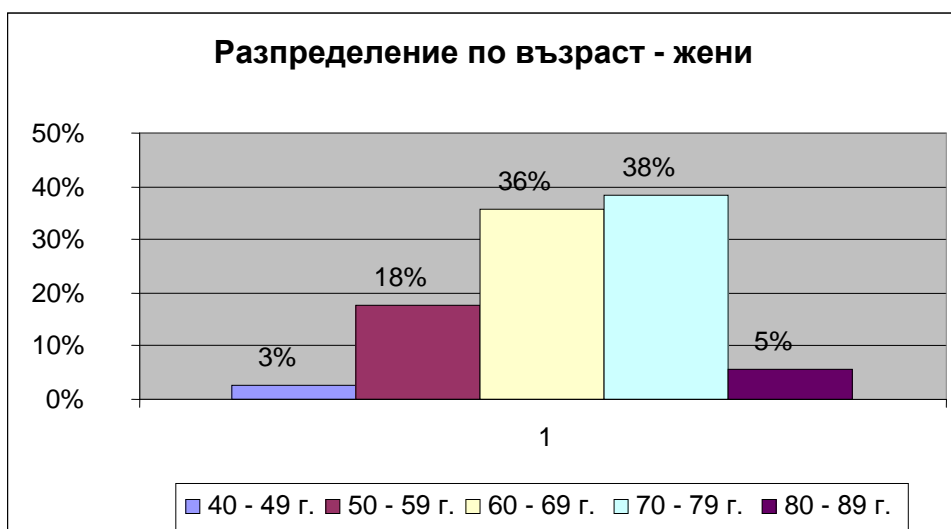
Фигура 6. Дялово разпределение на възрастовите групи (%)

Разпределението на пациентите по пол и възраст в настоящото проучване потвърждава статистическите данни за болестността и общата тенденция. Основно засегнати от ИБС са мъжете, следвани от възрастовата група на 60-69 годишните пациенти. Тези резултати наложиха стратифициран анализ по възраст сред двата пола и данните са представени на фигури 7 и 8. При мъжете пикът на заболяването е 60-69 г.



Фигура 7. Дялово разпределение по възраст – мъже (%)

При жените се наблюдава изместване на преобладаващата подгрупа пациентки с ИБС поради протективния ефект на половите хормони в по-горна възрастова група. Общите изводи се потвърждават в тази извадка с данни, че групата на 40-49 годишните е най-малко засегната – само 2 случая от общо 73. Тенденцията се запазва и в следващата група на 50-59 г., като съотношението с мъжете е вече 1:3. За разлика от мъжете най-многобройна е групата на 70-79 годишните жени с диагноза ИБС. При мъжете и при жените се наблюдава рязък спад на броя пациенти след навършване на 80-та година, поради ниската преживяемост на населението след тази възраст. Последното съвпада със статистическите данни за страната от НСИ.



Фигура 8. Дялово разпределение по възраст – жени (%)

Разпределение на пациентите по диагноза

С водеща диагноза ИБС или единствена такава диагноза са 154 души, от които 111 мъже и 33 жени. Всички диагнози от групата на ИБС попадат в три кода по МКБ – I20 – Стенокардия, I25.2 Стар инфаркт и I25.5 Ишемична кардиомиопатия. Същите три диагнози са и водещи при съпътстващите заболявания. Вариантите на комбинация на ИБС с другите кодове са: I21 Остър инфаркт на миокарда, I22 Повторен инфаркт на миокарда, I23 Някои текущи усложнения на острия инфаркт на миокарда и I24 Други форми на остра ишемична болест на сърцето са диагнози, които се поставят в спешна помощ или болнични условия поради своята внезапност на настъпване или усложнения на вече настъпил инфаркт. Разбира се може да се регистрира и такъв болен, но със сигурност на него няма да му бъде изписана рецепта за лечение и да бъде за амбулаторно лечение въкъщи. През 2009 г. е имало един случай на остър инфаркт на миокарда в кабинета като на болния е оказана помощ и е извикана Спешна помощ за транспортиране в лечебно заведение за стационарна помощ, но този пациент не е включен в анализирания база-данни.

Вид на диагнозата	Общо	Мъже	Жени
Водеща диагноза ИБС	154	111	33
• I20 – Стенокардия	34	31	3
• I25.2 Стар инфаркт	39	33	6
• I25.5 Ишемична кардиомиопатия	81	47	24
Друга водеща диагноза	63	34	29
• I11- Хипертонична болест на сърцето	55	29	26
• I48 - Предсърдно мъждене и трептене	4	3	1
• I50 – Сърдечна недостатъчност	4	2	2

Таблица 7. Разпределение на пациентите по МКБ на диагноза/и

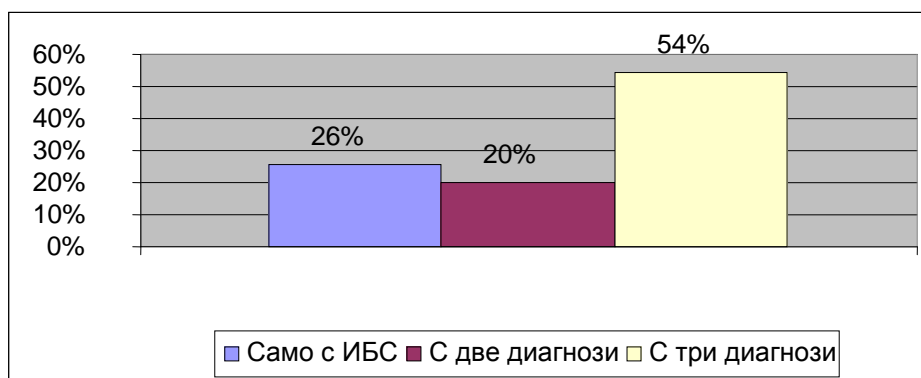
Разпределението на пациентите според поставената диагноза показва, че наличието само на ИБС е диагностицирано само при 56, преобладаващата част пациенти са с три диагнози – 118. Тези данни предполагат назначаването на многокомпонентна и разнообразна лекарствена терапия за дългосрочно лечение. С оглед на поставената цел и задачи, терапията на другите заболявания не е анализирана. Трябва също така да се отчете и факта, че кардиологичните заболявания често се лекуват със сходни лекарства. Например

АСЕ-инхибитор може да се приложи както при ИБС, така и при хипертония и сърдечна недостатъчност. Дори при започнато лечение на хипертония, в последствие при настъпила ИБС за пациента вече има ефект и върху това заболяване. От групата болни с две диагнози само 7 са с две диагнози с кодове на ИБС.

Само с ИБС	56
С две диагнози	43
С три диагнози	118

Таблица 8. Разпределение на пациентите според броя на диагнозите

Данните от таблица 8 и фигура 9 показват, че преобладава комбинацията от три диагнози сред пациентите от извадката на проучването. Този факт е водещ при назначаването на терапия и очевидно пациентите са с мултисимптомни увреди и съответстващо лечение. За постигане на поставените задачи е важно избягването на повторения и отчитане на терапията за ИБС, което играе ролята на смущаващ фактор при анализа на резултатите.



Фигура 9. Дялово разпределение на пациентите според броя на диагнозите (%)

Анализ на съпътстващите заболявания за пациентите в извадката

Най-честата диагноза при пациентите от извадката, независимо дали е основна или съпътстваща е хипертоничната болест – в 53% от случаите. На следващо място е предсърдно мъждене/трептене, наблюдава се в 12% от болните. На трето място по честота е сърдечна недостатъчност, като самостоятелна диагноза в 9 % от случаите. В 55% от случаите с хипертония, тази диагноза е водеща. Следващата група диагнози също често свързани с ИБС са от групата на мозъчно-съдовите болести. С други болести на сърцето са 12 души. Захарен диабет – 3 души, други разстройства на обмяната на веществата – също 3. Общо в над 25 различни кодове на МКБ X попадат посочените съпътстващи заболявания. Данните са представени на таблица 9.

Други диагнози	Брой
Хипертония	123
Предсърдно мъждене/трептене	25
Сърдечна недостатъчност	19
Мозъчно-съдови болести	15
Други болести на сърцето	12
Хронични болести на долните дихателни пътища	6
Диабет и обмяна на веществата	6
Злокачествени заболявания	2
Полиневропатии и други увреждания на ПНС	1
Болести на хранопровода	1
Кожни болести	1

Таблица 9. Разпределение на пациентите със съпътстващи диагнози

Представеното разпределение на пациентите със съпътстващи заболявания сочи недвусмислено връзката и взаимната обвързаност на ИБС с множество други заболявания с различна тежест. Очевидно хипертонията е най-често срещана при тази група пациенти – повече от половината от всички болни. Останалите ССЗ са с много по-ниска честота на разпространение сред извадката. Единичните случаи на неврологични и кожни заболявания приемаме по-скоро като изключения. Настоящото проучване няма претенции за изчерпателност и национална представителност, но може да бъде своеобразен ориентир при вземането на решения и поведение в практиката. Би следвало да се очаква, че всеки втори болен с ИБС ще има поне още едно допълнително заболяване.

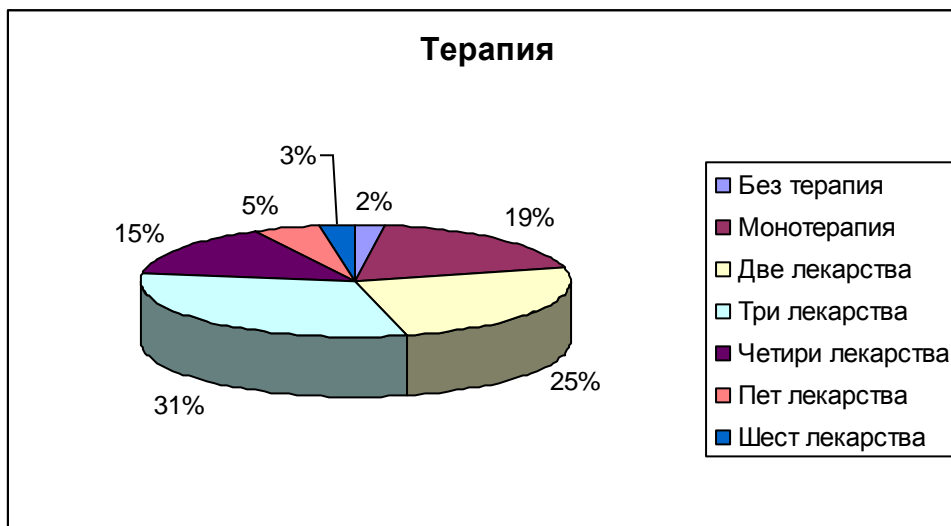
Анализ на лекарствената терапия

При общият анализ на терапията прави впечатление преобладаването на комбинациите от две и/или три лекарства, които са предписани в повече от половината случаи. На второ място е монотерапията. Затова сме избрали за основа на проучването лечението с комбинации от лекарства. Като самостоятелна дискусия ще бъде анализирана и терапията с едно лекарство. Оказва се, че по-рядко е предписвана ацетилсалициловата киселина, а съгласно стандартите тя трябва да се употребява от по-голямата част от болните. От терапевтичните схеми са извадени всички лекарства, които са за лечение на съпътстващите заболявания поради поставената цел за анализ на терапията на ИБС. Трябва да подчертаем, че много от лекарствата за ИБС служат за лечение и на други ССЗ като например АСЕ-инхибиторите за хипертония, бета-блокери за ритъмни нарушения и др. Такива лекарства са оставени в терапевтичните схеми обект на проучването, тъй като без тях би могло да се очаква негативно влияние върху терапията на ИБС.

Терапията с повече от три лекарства се отнася предимно за пациенти с тежка форма на заболяването. Техният брой се съотнася към терапията с две лекарства. При един по-ефективен модел на извънболнично лечение тази група би трябвало да е значително по-малка. Разбира се в проучването нямаме за цел да отчитаме рисковите фактори и ефекта на първичната профилактика върху последващата терапия.

Терапия	Брой
Без терапия	5
Монотерапия	41
Две лекарства	55
Три лекарства	66
Четири лекарства	33
Пет лекарства	11
Шест лекарства	6
	217

Таблица 10. Разпределение на пациентите според броя на приеманите лекарства



Фигура 10. Дял на пациентите според броя лекарства в терапевтичната схема (%)

г. Честота на предписване на лекарствата при терапия на ИБС

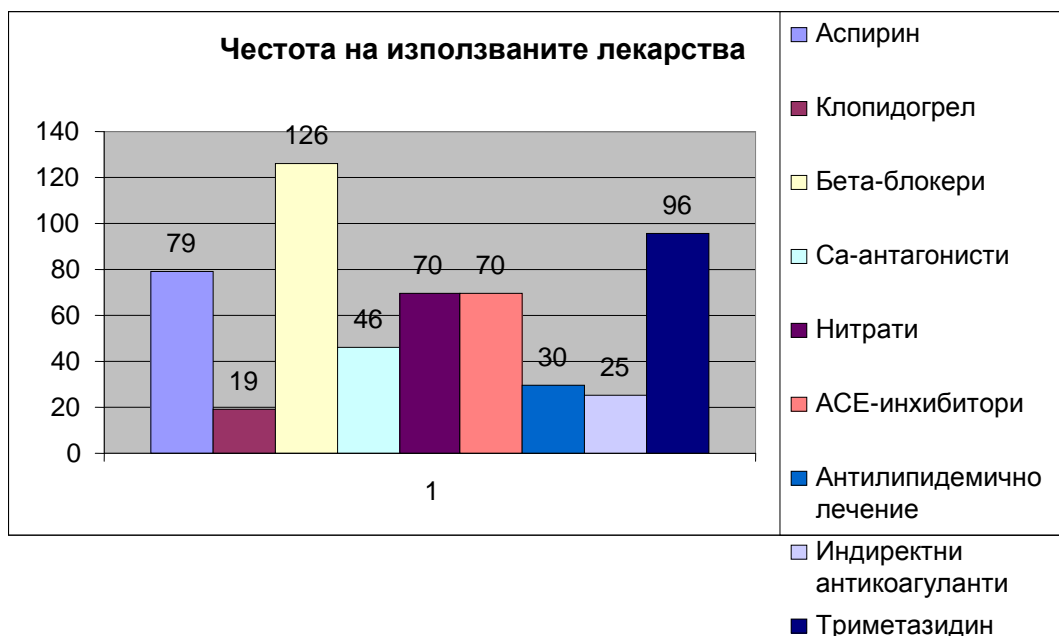
В таблица 11 са групирани лекарствата съобразно приетите за целите на проучването референтни ръководства за лечение. Ацетилсалициловата киселина и клопидогрел са разгледани в една група, като само в три случая те са приемани едновременно в комбинация.

Следваща е групата бета-блокери с Са-антагонисти. Тези две лекарства са събрани в една група, тъй като в ръководствата се препоръчва, че ако има противопоказания за приложение на бета-блокери се прилагат Са-антагонисти. При някои показания могат да се употребяват и едновременно. Следват: нитрати, АСЕ-инхибитори, антилипидемични, антикоагуланти (различни от АСК/клопидогрел) и триметазидин.

Последното лекарство не се препоръчва от нито един консенсусен документ, но в извадката пациенти в нашето проучване това е най-често предписваното лекарство. Прави впечатление високият брой на пациентите, на които са предписани АСЕ-инхибиторите – едно сравнително ново приложение за тази група в терапията на ИБС. На същото ниво по честота са нитратите, лекарства предписвани традиционно в лечението на ИБС, които обаче не се препоръчват съгласно последните международни консенсусни документи.

Лекарство	Брой пациенти с терапия
Ацетилсалицилова киселина	79
Клопидогрел	19
Бета-блокери	126
Са-антагонисти	46
Нитрати	70
АСЕ-инхибитори	70
Антилипидемично лечение	30
Индиректни антикоагуланти	25
Триметазидин	96

Таблица 11. Разпределение на пациентите с терапия, по съответни лекарства

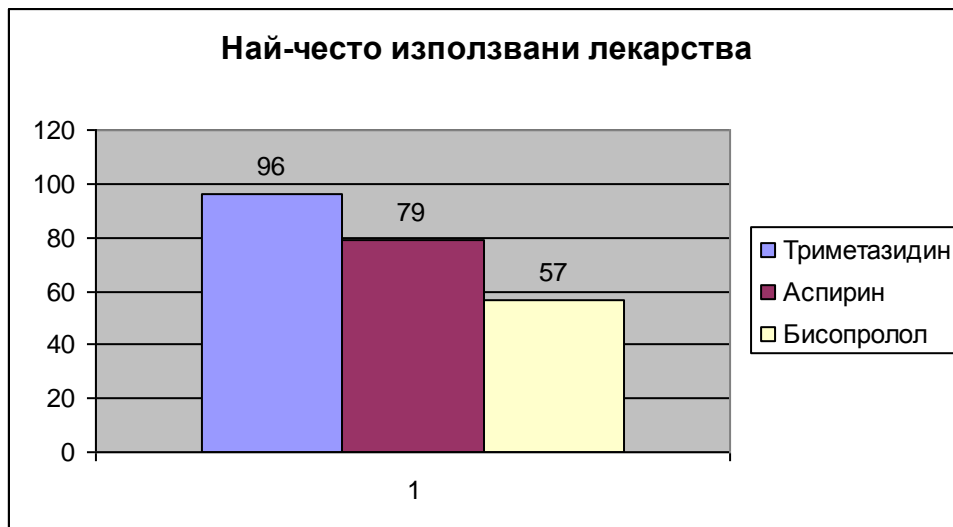


Фигура 11. Честота на предписване на лекарствата в извадката пациенти с ИБС (%)

Общият анализ на най-често използваните лекарства показва, че това са триметазидин, ацетилсалицилова киселина и бисопролол (бета-блокери). Съгласно ръководствата АСК трябва да приемат всички болни, а когато са налице абсолютни противопоказания терапията трябва да включва клопидогрел или друг антиагрегант. Най-често изписваното лекарство е триметазидин, който не е включен изобщо в ръководствата и няма достоверни проучвания за неговата терапевтична ефикасност при ИБС. Това не е изолиран случай на подобни данни, т.к в друго по-мощно проучване направено през

2008 г. в България е показано изключителната честота на използване на триметазидин и нитрати при ССЗ. (19).

Данните са представени графично на фигура 12.



Фигура 12. Водещи лекарства по честота на предписване в терапията на ИБС

h. Стойностен анализ на терапевтичните схеми при ИБС

В таблица 12 са представени остойностените терапевтични схеми за всички комбинации от по три лекарства, предписвани на пациентите с ИБС от формираната извадка за проучването през 2009 г. за едномесечен курс на лечение.

№	Лекарствена комбинация	Брой пациенти (Водеща ИБС)	Минимална стойност	Максимална стойност	Средна стойност
1	АСК, бета-блоккер, триметазидин	10 (9)	25,82	50,51	36,65
2	АСК, бета-блоккер, нитрат	6 (6)	14,89	17,97	16,03
3	Бета-блоккер, АСЕ-инхибитор, антикоагулант	6 (6)	12,58	41,58	30,24
4	АСК, бета-блоккер, АСЕ-инхибитор	5 (4)	12,34	35,28	25,49
5	Бета-блоккер, нитрат, триметазидин	4 (1)	39,00	56,03	44,54
6	АСК, нитрат, триметазидин	3 (3)	32,54	49,58	38,33
7	АСК, бета-блоккер, антилипидемичен	3 (3)	17,80	24,92	22,55
8	Нитрат, АСЕ-инхибитор, триметазидин	3 (2)	31,63	34,32	33,29
9	Бета-блоккер, Са-антагонист, АСЕ-инхибитор	3 (2)	26,71	54,84	36,82
14	Бета-блоккер, антилипидемичен, антикоагулант	3 (3)	27,92	28,13	28,03
12	Са-антагонист, нитрат, триметазидин	3 (1)	39,60	47,01	43,31
10	АСК, АСЕ-инхибитор, триметазидин	2 (2)	41,50	61,92	57,71
11	Бета-блоккер, АСЕ-инхибитор, триметазидин	2 (1)	33,79	46,98	40,39
13	Са-антагонист, АСЕ-инхибитор, триметазидин	2 (2)	41,50	61,92	51,71
15	АСК, АСЕ-инхибитор, антилипидемичен	1 (1)	27,68	27,68	27,68
16	АСК, нитрат, АСЕ-инхибитор	1 (0)	11,48	11,48	11,48
17	АСК, клопидогрел, АСЕ-инхибитор	1 (1)	123,68	123,68	123,68
18	Клопидогрел, бета-блоккер, триметазидин	1 (0)	139,36	139,36	139,36
19	Клопидогрел, бета-блоккер, АСЕ-инхибитор	1 (1)	147,08	147,08	147,08
20	Клопидогрел, бета-блоккер, Са-антагонист	1 (1)	132,68	132,68	132,68
21	Бета-блоккер, Са-антагонист, антилипидемичен	1 (1)	22,00	22,00	22,00
22	Бета-блоккер, Са-антагонист, антикоагулант	1 (1)	22,73	22,73	22,73
23	Бета-блоккер, Са-антагонист, триметазидин	1 (1)	44,05	44,05	44,05
24	Бета-блоккер, антилипидемичен, триметазидин	1 (1)	44,18	44,18	44,18
25	Са-антагонист, нитрат, антикоагулант	1 (0)	14,15	14,15	14,15
	Средна		44,75	53,60	49,14

Таблица 12. Стойност (лв.) на трикомпонентна лекарствена терапия при ИБС

Данните представени в таблицата показват, че за пациентите от извадката са предписвани общо 25 най-различни комбинации от по три лекарства. Най-евтината усреднена стойност на месечната терапия по цени на едро на лекарствата е за комбинацията АСК, нитрат, АСЕ-инхибитор, а най-високата за Клопидогрел, бета-блоккер, АСЕ-инхибитор. Съответно тези комбинации са

предписвани само при един пациент всяка. Най-често е предписвана комбинацията АСК, бета-блоккер, триметазидин на стойност 36,65 лв. при 10 пациенти. Отчитайки влиянието на ценовите разлики може да се обобщи, че е налице възможност за спестяване на публични средства и поставяне на лимити за разходи за лекарства при терапията на ИБС.

Най-често предписваната комбинация от АСК, бета-блоккер и триметазидин не съответства на нито един от подбраните референтни източници, като лекарството триметазидин не се препоръчва при терапия на ИБС, докато другите две лекарства са препоръчвани от всички избрани ръководства.

Двете втори по честота комбинации: АСК, бета-блоккер, нитрат и бета-блоккер, АСЕ-инхибитор и антикоагулант са препоръчвани само от българските референтни литературни източници. Нитратите и антикоагулантите не са посочени от Европейското ръководство и Американската кардиологична асоциация. Четвъртата по честота комбинация: АСК, бета-блоккер и АСЕ-инхибитор е комбинация съвпадаща, както в българските учебници така и с международните консесуси. При петата комбинация съответствие намира бета-блоккер във всички източници, нитрат от българските източници, а триметазидин не се препоръчва в нито един от източниците.

Ако погледнем честотата на използваните лекарства в комбинациите виждаме, че първите две: бета-блоккер и АСК се препоръчват от всички източници. Следва триметазидин – изключението от всички. Четвъртото лекарство АСЕ-инхибитори се препоръчва от всички, а нитратите, които са на пето място, но само с една комбинация по-малко се препоръчва от български източници.

Многото групи лекарства предполага и разнообразието от комбинации в трикомпонентните схеми. Това дава на лекарите голям избор от възможности за постигане на терапевтичен резултат. Наличието на пазара на лекарства от различни производители и често със значителна разлика в цените благоприятства избора на комбинация, чиято цена да е поносима за пациента. Така първата комбинация има разлика от най-евтина и най-скъпа комбинация почти два пъти. Следващите две по честота комбинации, които са препоръчвани от български източници са по-приемливи като цена: съответно най-евтини комбинации 14,89 лв. и 12,58 лв. Четвъртата по честота комбинация, която е

приета от всички източници е 12,34 лева. Това е цена почти най-ниска от групата с трикомпонентна терапия. Това прави тази комбинация най-препоръчвана и с най-ниска цена. Така комбинацията: АСК, бета-блокери и АСЕ-инхибитор заема първо място по показател цена/ефективност, защото за целите на проучването сме приели наличието на терапевтична еквивалентност между предписваните комбинации от лекарства. Разбира се тази комбинация не е приложима за всеки пациент, но и другите две по честота и приети от български източници имат близки стойности. Може да се направи извода, че производителите предлагат разнообразие в цените на препоръчваните и най-често използвани лекарства, като е налице засилена ценова конкуренция. Въпреки това, най-ниските цени за лечение с комбинация от три лекарства е далеч под средната изчислена цена за извадката 49,14 лв.

Изводът който се налага от представените данни по остойносттаване на лекарствената терапия на ИБС е, че съществува практическа възможност за намаляване разходите за лечение, както за пациентите, така и за здравно осигурителните фондове.

Комбинация от две лекарства

При комбинациите от две лекарства за терапия на ИБС за пациентите от извадката са приложени 20 различни схеми на лечение – таблица 13.

№	Лекарствена комбинация	Брой пациенти (от тях с ИБС)	Минимална стойност	Максимална стойност	Средна стойност
1	АСК, триметазидин	8 (6)	28,91	29,56	28,10
2	Бета-блоккер, триметазидин	7 (6)	24,89	41,82	30,56
3	Бета-блоккер, АСЕ-инхибитор	5 (4)	12,25	31,71	23,79
5	Нитрат, триметазидин	5 (3)	21,63	45,58	33,05
4	Бета-блоккер, Са-антагонист	4 (3)	21,56	26,84	25,06
6	АСК, бета-блоккер	3 (3)	8,00	20,26	12,89
7	АСК, нитрат	3 (1)	6,98	8,42	7,46
12	Нитрат, АСЕ-инхибитор	3 (2)	6,01	15,67	10,84
8	Антилипидемичен, триметазидин	3 (3)	29,92	35,36	32,57
9	Бета-блоккер, нитрат	2 (2)	8,42	10,89	9,66
10	Клопидогрел, антилипидемичен	2 (2)	111,90	117,10	114,50
11	Бета-блоккер, антилипидемичен	2 (1)	20,92	25,23	23,08
13	АСК, АСЕ-инхибитор	1 (1)	37,28	37,28	37,28
14	Клопидогрел, Са-антагонист	1 (1)	119,70	119,70	119,70
15	Клопидогрел, АСЕ-инхибитор	1 (1)	116,50	116,50	116,50
16	Бета-блоккер, антикоагулант	1 (1)	8,26	8,26	8,26
17	Нитрат, антикоагулант	1 (0)	7,46	7,46	7,46
18	АСЕ-инхибитор, антикоагулант	1 (1)	37,52	37,52	37,52
19	Са-антагонист, АСЕ-инхибитор	1 (0)	24,37	24,37	24,37
20	Са-антагонист, антилипидемичен	1 (0)	26,89	26,89	26,89
	Средна		33,97	39,32	36,98

Таблица 13. Стойност (лв.) на двукомпонентна лекарствена терапия при ИБС

В първите две по честота комбинации отново е използвано лекарството триметазидин. При третата по честота комбинации бета-блоккер, АСЕ-инхибитор намираме съответствие с всички ръководства. Най-ниската цена е постигната при комбинацията нитрат, АСЕ-инхибитор – 6,01 лв., което представлява комбинация от отпаднало от препоръките средство – нитрат и новия за приложение при това заболяване АСЕ-инхибитор. За най-честата и най-препоръчвана комбинацията – АСЕ-инхибитор и бета-блоккер минималната възможна стойност е 12,25 лв. Тези две стойности са далеч под средната стойност за лечение с двете лекарства от почти 40 лв. по наши изчисления. Освен това най-предписваните комбинации са най-ниските стойности. Те обаче са два пъти по-високи от стойността за комбинацията АСЕ-инхибитор и бета-

блоккер, която е най-препоръчвана. Това показва, че има голямо разнообразие от лекарства и възможности за постигане на стойностно-ефективно отношение на разходите за лечение. При болните, при които вместо АСК се предписва клопидогрел стойността се повишава драстично, поради високата му цена от около 105 лв.

Лечение на ИБС с едно лекарство

С едно лекарство са лекувани 41 пациенти от извадката, като честотата на предписване на отделните лекарства, минималната, максимална и средна стойност на едномесечната терапия са представени на таблица 14.

№	Лекарство	Брой пациенти (водеща ИБС)	Минимална стойност	Максимална стойност	Средна стойност
1	Бета-блоккер	17 (7)	3,48	15,56	9,52
2	Триметазидин	6 (4)	13,91	25,56	19,74
3	АСК	5 (2)	4,00	4,00	4,00
4	Са-антагонист	4 (0)	10,33	12,77	11,55
5	Нитрати	3 (1)	2,98	3,46	3,22
6	АСЕ-инхибитор	3 (2)	9,43	20,30	14,87
7	Клопидогрел	1 (1)	105,30	105,30	105,30
8	Антилипидемично	1 (1)	7,56	7,56	7,56
9	Антикоагулант	1 (1)	4,24	4,24	4,24
	Средно		20,55	39,03	20,79

Таблица 14. Стойност (лв.) на монотерапия при ИБС

Първо място по честота на предписване заемат бета-блоккерите, лекарства препоръчвани от всички ръководства и с най-ниска цена при монотерапия. На второ място е триметазидин, лекарствен продукт който се не препоръчва, но и тук широко е изписван за пациентите от извадката. Триметазидин е предписван в два варианта със стойности на едномесечната терапия съответно 13,91 лв. – минимална и 25,56 лв. – максимална. Неговата най-ниска цена е сравнима с терапията с комбинации от по две и/или три лекарства. Най-висока стойност на терапията се постига за лечение на пациентите с ИБС с клопидогрел.

ОБОБЩАВАЩ КОМЕНТАР НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНЕТО

- При лечението на ИБС са използвани предимно терапевтични схеми, препоръчвани от български ръководства и литературни източници. По-рядко се използват подходи в съответствие с препоръките на Европейското ръководство и Американската кардиологична асоциация. Тук е налице сериозен недостатък поради факта, че препоръките на Европейското ръководство са официално приети от Дружеството на кардиолозите в България, като подход за поведение в практиката.
- Не се предписва АСК при всички болни, или неговия заместител – клопидогрел. АСК се препоръчва да се използва при всички пациенти със ССЗ и ИБС. По всяка вероятност повечето болни приемат АСК, без да е формално предписана, тъй като лекарството е популярен сред пациентите с ИБС, на ниска цена е за опаковка и се отпуска без лекарско предписание.
- Настоящите резултати убедително потвърждават изводи от подобни проучвания, че честотата на предписване на триметазидин е неоправдано висока. Това лекарство не се препоръчва от възприетите водещи източници и обяснение трябва да се потърси чрез анализ на маркетинговите активности на фармацевтичните фирми и/или регулаторни решения, поради липсата на неопровержими доказателства за неговата терапевтична ефективност при ИБС.
- Честотата на предписване на нитрати, които също не се препоръчват от Европейското ръководство и АСА е неоправдано висока. Клиничните консенсуси показват, че нитратите имат значение само в острата фаза и краткотрайно лечение за точно определен период от време. Исторически тези лекарства са били препоръчвани в учебници и ръководства по медицина и кардиология преди 1995 г. и това е доказателство за консервативност и липса на желание за промяна на традиционната терапия.
- Наблюдаваме твърде широк диапазон на стойността на терапевтичните схеми. Отчетените минимални стойности са далеч под средните цени на

лекарствата за едномесечна терапия. Наблюдаваме тенденция на предписване на относително по-скъпи лекарства. Коментар на този факт може да се търси в много посоки: нагласата на пациента, че по-скъпото лекарство е по-добро за здравето, възможност за наличие на икономически интереси на предписващия, преобладаване на пациенти с по-добри финансови възможности сред извадката, които желаят „по-добро лечение“ или подобна преценка от страна на лекарите. Наличните данни не могат да дадат отговор на този въпрос и това изисква провеждането на фармакоикономическо проучване по метода „готовност за заплащане“, социологическо проучване за степента на удовлетвореност от терапията и/или събиране на допълнителни данни за финансовите възможности на пациентите, което поради ретроспективния характер на настоящия анализ не е осъществимо.

ИЗВОДИ

- Представените данни и анализ показват, че не са възприети европейските и световни практики в лечението на ИБС. Причините могат да се търсят в актуалните ръководства на български език, по които се подготвят българските кардиолози, липсата на указания за извънболнично лечение в публикувания стандарт по кардиология, недостатъчното популяризиране на Европейското ръководство, което е възприето като модел за поведение в практиката от Българското кардиологично дружество.
- Налице е липса на консенсус за извънболнично (амбилаторно) лечение на ИБС. Това обективно се възпрепятства от различията в диагнозите в самата група на ИБС, както и от наличието на съпътстващи заболявания сред пациентите от извадката. Тъй като финансирането на извънболничната помощ е отделно от болничната, за здравно-осигурителния фонд е от съществено значение установяването на необходимите средства за финансиране лечението на ИБС с оглед на честотата на поява, социалното значение и причинността за смърт. Затова е необходимо спешното създаване на консенсус за лечение на хроничната ИБС в амбулаторната помощ.
- Създаването на консенсус се налага поради голямо разнообразие на използваните лекарства и цените на лекарствата в България. Подобен консенсус би довел до промени в стойността на лечението и финансирането на това заболяване. Друг ефект е въздействието върху лекарите да предписват по-евтини лекарства за постигане на същия терапевтичен ефект. Пример за това е включването на триметазидин в Позитивния лекарствен списък и реимбурсирането на 25% от стойността на лечението, което противоречи на кардиологичните ръководства.
- Честотата на лечение с комбинации от два и/или три лекарства е по-висока, което не може да бъде оправдано с икономически и медицински съображения.

- Липсата на масовост в предписването на АСК се дължи по всяка вероятност на приемането му без рецепта. Обяснение може да потърси в ниската му цена, познаването на ефектите, традиционната му употреба в страната и отпускането без лекарско предписание.

Използвана литература

- (1) 2733rd Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council Meeting – Luxembourg – 1 and 2 June 2006
- (2) European Cardiovascular Disease Statistics – British Heart Foundation and European Heart Network – 2005
- (3) Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union – European Heart Journal
- (4) Council of the European Union – 9507/04 – 2586th Council Meeting – 1 and 2 June 2004
- (5) Българско кардиологично дружество
- (6) Luxembourg Declaration – 29 June 2005
- (7) EUR/RC56/R2; WHA53.17; EUR/RC52/R12; EUR/RC55/R1; EUR/RC54/R3; EUR/RC55/R6
- (8) Article 152 of the EU Treaty
- (9) 2767th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council Meeting – Brussels – 30 November and 1 December 2006
- (10) European cardiovascular disease 2008 edition
- (11) Национален статистически институт, 6.1.4. Смъртност по причини по пол, статистически райони и области – Данни; <http://www.nsi.bg/otrasal.php?otr=22&a1=548&a2=549&a3=553#cont>
- (12) WHO The global burden of disease: 2004 update: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
- (13) Вътрешни болести Том II. Под редакцията на проф. К. Чернев. 2003.
- (14) Кардиология под редакцията на акад. Д-р И. Томов. Том II. 2007.
- (15) (P. Theroux et al., 1988; L. Wallentin et al., 1991)
- (16) 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/116/23/2762>
- (17) Държавен вестник бр.11 от 9 Февруари 2010г.
- (18) Държавен вестник бр. 102 от 22.12.2009г.
- (19) Детайлен анализ на ефикасността на комплексните терапии на пациенти със сърдечносъдови заболявания в България. Т. Веков, С. Джамбазов Съвременна медицина. 2008. Бр. 3.

Приложение 1.

Декларацията на Св. Валентин от Конференцията на 14. II. 2000.

“Всяко дете родено през новото хилядолетие има правото да живее поне до 65 годишна възраст без да страда от предотвратими сърдечно-съдови заболявания.”

Част I: Цели

Член 1

Целта на Европейската харта за сърдечно здраве е да редуцира значително бремето на ССЗ в ЕС и европейския регион на СЗО, и да намали неравностойното му разпределение между отделните държави.

В този документ термина “Сърдечно здраве” включва сърдечните болести, мозъчно-съдова болест и други атеросклеротични съдови заболявания.

Член 2

Хартата препоръчва подписващите страни да промотират и подкрепят мерките за промяна в начина живот, които ще спомогнат за намаляване на СС заболяемост.

Част II: Подписващите страни признават:

Член 3

ССЗ са многофакторни състояния и е важно всички рискови фактори и детерминанти отговорни за тяхното развитие да бъдат повлияни както на обществено, така и на индивидуално ниво.

Особеностите на сърдечното здраве включват:

Неупотреба на тютюн

Адекватна физическа активност- поне 30 минути на ден пет пъти седмично

Здравословни хранителни навици

Нормално телесно тегло

Кръвно налягане под 140/90

Серумен холестерол под 5mmol/l (190mg/dl)

Нормален глюкозен метаболизъм

Избягване на прекомерния стрес

Член 4

Рисковите фактори за ССЗ могат да бъдат обособени в три категории:

Биологични	Начин на живот	Други	
		Фиксирани	Променливи
Повишено кръвно налягане	Тютюнопушене	Възраст	Доход
Повишена кръвна захар	Нездравословно хранене	Пол	Образование
HDL- холестерол	Злоупотреба с алкохол	Фамилна обремененост	Условия на живот
Наднормено тегло/затлъстяване	Ниска физическа активност	Етнос	Условия на труд

Член 5

Рисковите фактори могат да бъдат повлияни от политиките чрез осигуряване на здравословна среда, данъчни облекчения и други мерки, от самите хора чрез здравословно хранене, неупотреба на тютюн и редовна физическа активност, от здравните специалисти чрез откриване, профилактика и лечение на хората с висок риск.

Член 6

Цялостният подход към рисковите фактори трябва да започне още в детството.

Член 7

Бремето на вече установените ССЗ може да бъде намалено чрез ранна диагноза, подходящо лечение, рехабилитация и превенция, включваща съвети за промяна в начина на живот.

Член 8

Трябва да има подход към полово-свързаните аспекти на сърдечното здраве и болести.

Част III: Подписващите страни са съгласни:

Член 9

Да прилагат политиката и приетите мерките съгласно Европейските договори на високо ниво:

Решенията на Съвета за Сърдечно здраве (юни 2004) (4)

Декларацията от Люксембург (юни 2005) за промоция на сърдечно-съдово здраве

Резолюцията на СЗО за превенция и контрол на незаразните заболявания в Европейския регион (9)

Приложението да става на европейско, национално и регионално ниво.

Член 10

Да подкрепят развитието и прилагането на обширни здравни стратегии, както и на мерки на европейско, национално, регионално и местно ниво за промотиране на сърдечното здраве и превенция на ССЗ.

Член 11

Да създават и укрепват организации посветени на сърдечното здраве, с оглед постигане на възможно най-голяма политическа подкрепа в развитието и координацията на мерките за намаляване на ССЗ.

Член 12

Да се ангажират в обучението на обществото и пациентите, включвайки мас-медията, развивайки обществени стратегии за повишаване здравната култура и подпомагайки създаването на групи за сърдечно здраве.

Член 13

Подобряване на промоцията на здравето чрез пред- и следдипломно обучение с оглед постигане на целите на тази Харта.

Член 14

Да подпомагат създаването на национални стратегии за откриване и профилактика на високорисковите групи, и превенция и грижа за хората с вече установено ССЗ.

Член 15

Да насърчават приемането на най-новите Европейски Препоръки за превенция на ССЗ публикувани от Joint European Task Force. Това включва: превод на Препоръките на местния език; адаптирането им към националните особености, включвайки статистиките за заболяемост и смъртност и съобразявайки ги с локалните специфики на медицинската практика; разпространението им сред всички медицински специалисти и други партньори в опазване на здравето.

Със съдействието на здравните власти да установи предимство на превантивните мерки в здравния сектор, извършването им от добре обучени специалисти и доброто им обезпечаване в рамките националното осигурително законодателство.

Член 16

Да имат за приоритет проучването на ефективността на тази политика и превантивните мерки, включително и техният финансов аспект.

Да започнат проучвания върху епидемиологичните и поведенчески фактори, включващи влиянието на програмите за подобряване и запазване на общественото здраве, в частност тези насочени към младото население и към разясняване на механизмите на стареене на сърдечно-съдовата система и сърдечно-съдовата уязвимост на жените.

Да отнасят резултатите от проучванията за ССЗ на европейско ниво чрез инициране и подпомагане на бъдещо сътрудничество, разширяване и координация.

Член 17

Да оценяват настоящото състояние на сърдечно-съдовото здраве (включително честотата на рисковите фактори), за да се определи прогреса на национално и индивидуално ниво в постигането на целите от Член 2.

Член 18

Да следи редовно изпълнението на националните планове и политика. Да организира в сътрудничество с Европейския съвет и СЗО срещи на Европейска Харта за Сърдечно Здраве, на които да се обменят идеи, опит и да представя постигнатия напредък.

Приложение 2.

Европейско ръководство. Лечение на острите коронарни синдроми при пациенти без елевация на ST-сегмента. 2004.