

**ГИНЗБУРГ**  
**Моисей Львович**

**Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения больных  
острым инфарктом миокарда в рамках регистра**

**14.01.05 – «Кардиология»**

**Автореферат**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**доктора медицинских наук**

Москва 2016

Работа выполнена в отделе профилактической фармакотерапии ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

Марцевич  
Сергей Юрьевич

**Официальные оппоненты:**

Заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 ДЗ г. Москвы»,  
доктор медицинских наук, профессор

Затейщиков  
Дмитрий Александрович

Заведующий отделением кардиологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва,  
доктор медицинских наук, профессор РАН

Шевченко  
Алексей Олегович

Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для кардиологических больных ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗ г. Москвы»  
доктор медицинских наук

Эрлих  
Алексей Дмитриевич

**Ведущая организация:**

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д.10, стр.3).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и на сайте организации: <http://www.gnicpm.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, с.н.с.

Киселева Наталия Васильевна

## Список сокращений и условных обозначений

АГ – артериальная гипертония.	Ож – ожирение.
АК – антагонисты кальция.	ОИМ – острый инфаркт миокарда.
БЛ – больничная летальность	ОКС – острый коронарный синдром.
БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса.	ОН – отягощенная наследственность.
БНПГ – блокада ножек пучка Гиса.	ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.	ОР – относительный риск.
ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка.	ОС – общая смертность.
ГНИЦПМ – Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.	ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность.
ГХС – гиперхолестеринемия.	ПЖ – прогноз жизни.
ДАТ – двойная антиагрегантная терапия.	РФ - Российская Федерация.
ДИ – доверительные интервалы.	СД – сахарный диабет.
ЗАГС – запись актов гражданского состояния.	СД-2 – сахарный диабет 2 -го типа.
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.	СМП - «Скорая помощь»
ИБС – ишемическая болезнь сердца.	СН – сердечная недостаточность.
ИМ – инфаркт миокарда.	СР – синусовый ритм.
ИМ↑ST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.
ИМ↓ST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.	ССО – сердечно-сосудистые осложнения.
КФК – креатинфосфокиназа.	СССУ – синдром слабости синусового узла.
ЛИС – люберецкое исследование смертности.	СОЭ – скорость оседания эритроцитов.
ЛП – лекарственные препараты.	ТИА – транзиторная ишемическая атака.
ЛРБ – Люберецкая районная больница	ФК – функциональный класс.
МОЖ – малоподвижный образ жизни	ФП – фибрилляция предсердий.
НМК – нарушение мозгового кровообращения.	ФР – факторы риска.
неQ-ИМ – инфаркт миокарда без зубца Q.	ХС – холестерин.
	ХСН – хроническая сердечная недостаточность.
	ЧСС - частота сердечных сокращений.
	ЭКГ – электрокардиограмма.
	ЭхоКГ – эхокардиография.
	β-АБ – бета-адреноблокаторы.
	Q-ИМ – инфаркт миокарда с зубцом Q.

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** ИБС стабильно занимает первое место в структуре смертности населения большинства развитых стран мира. В РФ, по данным официальной статистики, на долю ИБС приходится 29,1% всех случаев смерти (Российский статистический ежегодник, 2012 г.). ИБС, однако, может протекать по-разному, ПЖ больных может значительно отличаться (Borden WB et al, 2009; D'Agostino RB et al, 2013). ИМ, являясь одним из самых тяжелых осложнений ИБС, значительно ухудшает ПЖ больных. По данным различных авторов 5-18% больных умирает в острой стадии ИМ (Мазур Н.А., 1975). Больные, выжившие после ОИМ, имеют весьма неблагоприятный ПЖ (Berger CJ et al, 1992; Koek HL et al, 2006).

Давно стало понятно, что прогнозирование течения и исхода заболевания при ОИМ является важнейшей частью клинической науки и практики (Мясников А.Л., 1957; Руда М.Я., 1977). В течение многих лет разрабатывались разнообразные подходы к стратификации таких больных на группы риска (Law M et al, 2002; LaBounty T et al, 2009). Следует отметить, что большинство этих подходов оценивают только риск БЛ или риск осложнений в самое ближайшее время после перенесенного ИМ (Granger CB et al, 2003). Предсказание отдаленного ПЖ больных, перенесших ИМ, непростая задача, в первую очередь потому, что количество исследований, отслеживающих отдаленные исходы ( $\geq 1$  год) у репрезентативных выборок больных, ограничено.

Относительно немногочисленные данные, касающиеся изучения отдаленного ПЖ больных, перенесших ОИМ, существенно различаются по данным разных исследований (Fox KA et al, 2010; Polonski L et al, 2011; Nakatani D et al, 2013). В России исследования по изучению отдаленной выживаемости больных после перенесенного ОИМ немногочисленны (Эрлих А.Д., 2010), их качество не всегда соответствует требованиям доказательной медицины. Крупных отечественных работ, посвященных этой проблеме, не проводили. Официальная медицинская статистика по выживаемости больных, перенесших ОИМ, ограничивается данными БЛ.

Появление новых методов лечения, и, в особенности, современных ЛП:  $\beta$ -АБ, ИАПФ, аспирин, способно значительно улучшить ПЖ таких больных по данным контролируемых, рандомизированных исследований. Однако, эти препараты в реальной клинической практике используются недостаточно и не всегда в соответствии с современными клиническими рекомендациями (Fox KA et al, 2005). Поэтому оценка реальной терапии таких больных в условиях практического

здравоохранения представляет значительный научный и практический интерес.

Не меньшее значение имеет оценка качества назначаемой терапии на всех стадиях ОИМ с течением времени, включая лечение до развития ОИМ, догоспитальную терапию, её соответствие современным клиническим рекомендациям и данным доказательной медицины. В настоящее время такие данные немногочисленны, хотя они в определенной степени могли бы дать ответ на вопрос о причинах изменения смертности таких больных.

Все это свидетельствует о том, что изучение течения ОИМ на всех его стадиях, реального ПЖ, как ближайшего, так и в особенности отдаленного, а также фактически полученного больным лечения, является крайне актуальной научной и практической задачей.

**Цель исследования.** В рамках организованного в одном из районов Московской области госпитального регистра ОИМ оценить течение ОИМ и факторы, влияющие на его исходы в ближайшие и отдаленные сроки, включая лекарственную терапию, назначенную больным на ранних этапах заболевания и ее влияние на исход заболевания. На основании полученных данных создать инструмент стратификации больных с риском неблагоприятного исхода.

### **Задачи**

1. Создать госпитальный регистр ОИМ/ОКС на территории Люберецкого района Московской области на основе данных медицинской документации с 1 января 2005 г. Определить основные демографические показатели, сопутствующие ФР и предшествующие ИМ клинические проявления ИБС у лиц, включенных в регистр за 3-х летний период с 1 января 2005 по 31 декабря 2007 гг.

2. Разработать для больных анкету, отражающую их поведение при возникновении ангинозной боли и особенности принятия решения о вызове СМП, а также анкету, отражающую догоспитальную терапию. С помощью разработанных анкет определить время принятия решения о вызове СМП пациентами с ангинозной болью и факторы, влияющие на него, а также характеристику медикаментозной догоспитальной терапии, в т.ч. перед развитием ОИМ/ОКС.

3. С помощью статистико-математических методов выявить факторы, влияющие на внутригоспитальную летальность у пациентов с ИМ, включенных в регистр.

4. Проследить жизненный статус больных ИМ, включенных в регистр 2005-2007 гг. в течение трех лет после выписки из стационара, определить показатели

смертности и факторы, влияющие на неблагоприятный отдаленный прогноз, включая лекарственную терапию.

5. Проанализировать в динамике изменения в медикаментозной догоспитальной терапии на основании регистра в период 2010- 2012 гг. по сравнению с 2005-2007 гг. и частоту использования ДАТ по данным регистра больных госпитализированных в ЛРБ №2 с диагнозом ОИМ за период с 17.12.2008 г. по 13.12.2009 г. и в последствии выписанных из стационара.

6. На основании полученных результатов разработать доступный для практического врача интегральный индекс риск-стратификации больных ИМ, позволяющий количественно оценивать отдаленный прогноз для использования оптимальной программы лечебно-профилактических мероприятий.

**Научная новизна.** На основании созданного регистра больных, перенесших ОИМ, проведено исследование с длительностью наблюдения пациентов от момента поступления в стационар до 3,9 лет (в среднем 1,75 года), в котором впервые в РФ проанализированы исходы заболевания при отклике 85 - 90% с целью реальной оценки отдаленного ПЖ больных. Выявлено, что доля выживших в течение 3 лет составляла чуть более половины от перенесших ОИМ.

Продемонстрировано, что подавляющее большинство больных умирало от осложнений ИБС, что позволяет рассматривать эти случаи смерти в первую очередь, как последствие перенесенного ОИМ.

Выявлены основные факторы, приводящие к смерти в стационаре: пожилой возраст, наличие СД, МОЖ, неблагоприятные социально-экономические факторы.

Определены главные факторы, определявшие неблагоприятный ПЖ в отдаленном периоде: МОЖ, наличие в анамнезе ранее перенесенного ИМ, наличие СД-2, тахикардия на ЭКГ в остром периоде ИМ, нарушения ритма и проводимости, зарегистрированные на ЭКГ в остром периоде ИМ: атриовентрикулярная и синоатриальная блокады, ФП, БНПГ. Негативное влияние на отдаленный ПЖ оказывали расширение полостей сердца по данным ЭхоКГ, наличие зон гипо- и акинеза, а также факт развития любых осложнений ИМ в остром периоде.

Основываясь на результатах многофакторного регрессионного анализа показано, что такие известные ФР как АГ, ГХС, курение, Ож, влияющие на развитие ИБС и, в частности, на ОИМ, в дальнейшем после перенесенного ИМ перестают играть ведущую роль в определении отдаленного ПЖ больного.

Доказано, что терапия  $\beta$ -АБ, ИАПФ перед ОИМ, положительно влияет не

только на ближайший, но и на отдаленный ПЖ больных.

На основании полученных результатов с помощью математических методов создан оригинальный интегральный прогностический индекс - ЛИС-индекс, учитывающий ряд клинических, инструментальных, лабораторных показателей, а также факт назначения ряда ЛП, позволяющий ранжировать больных, выживших в острой стадии ИМ, на группы риска. На этот индекс получен патент РФ.

**Практическая значимость.** Разработанные анкеты дали возможность "нарисовать портрет" больного ОИМ в одном из регионов РФ, определить основные ФР, ассоциированные с развитием ОИМ, а также факторы, определяющие БЛ и отдаленную смертность.

Эти данные свидетельствуют о необходимости активного поиска лиц с высоким риском ССО: без явных признаков ССЗ, но имеющих несколько традиционных ФР, а также больных, страдающих ИБС, особенно ранее перенесших ИМ. Такой поиск позволит обеспечить своевременное назначение этим пациентам ЛП, снижающих риск ССО, в первую очередь  $\beta$ -АБ и ИАПФ, антиагрегантов и статинов, и снизить показатели смертности.

Полученные показатели по отдаленной смертности больных после перенесенного ОИМ у пациентов, включенных в регистр «ЛИС», существенно превысили аналогичные показатели в западноевропейских странах. Это свидетельствует о необходимости совершенствования системы наблюдения и лечения таких больных. Создание ЛИС-индекса позволяет на основании доступных практическому врачу показателей рассчитать вероятность смерти больного, перенесшего ИМ, после выписки из стационара. Такое стратифицирование больных на группы риска позволит объективно выбрать наиболее приемлемую для конкретного больного стратегию лечения.

Продемонстрировано, что отдаленный ПЖ больных после перенесенного ОИМ определяется не только качеством лечения в острой стадии болезни, но и тем лечением, которое пациент принимал перед развитием ОИМ. Это позволяет рассчитывать на возможность реального улучшения показателей отдаленной выживаемости больных путем совершенствования системы первичной и вторичной профилактики ИБС, а также о необходимости строгой фиксации в историях болезни ЛП, назначенных на момент развития ОИМ.

Созданная «Анкета пациента для оценки причин обращения на СМП и особенностей госпитализации» может использоваться для оценки поведения больных

при возникновении ОИМ/ОКС. Это свидетельствует о необходимости проводить разъяснительную работу с больными высокого риска о симптомах ОКС, о поведении при возникновении ОКС и незамедлительном вызове СМП. Для оценки качества догоспитальной терапии и приверженности к ней может быть использована «Анкета для оценки терапии до развития ОКС и приверженности к ней». Данные этой анкеты позволят проводить пациенту более рациональные профилактические мероприятия и своевременно назначать ЛП, снижающие риск ССО.

Созданный индекс можно использовать в реальной клинической практике для оценки ПЖ у больных ОИМ/ОКС, которым в остром периоде заболевания не проводились интервенционные вмешательства. Выявляя больных со средним, высоким и очень высоким риском практическому врачу следует обратить более пристальное внимание на профилактические мероприятия и активное лечение таких больных.

Оценка динамики догоспитальной терапии перед развитием ОИМ/ОКС за период 2005-2012 гг., показала положительные тенденции, и в первую очередь увеличение доли больных, лечившихся антиагрегантами и статинами.

**Внедрение.** Результаты работы внедрены в работу ГБУЗ МО "Люберецкая районная больница №2 и "Подольская городская клиническая больница"

**Апробация диссертации.** Апробация диссертационной работы на заседании ученого совета ГНИЦПМ МЗ РФ 21 мая 2015 г.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, в т.ч. 18 статей в изданиях, рекомендованных ВАК. Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены на Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2011 и 2012 гг., Санкт-Петербург, 2013 г., Казань, 2014 г.), Областной научно-практической конференции «Современные возможности лечения коронарного синдрома» (Москва, 2012 г.), Международном форуме кардиологов (Москва, 2013 г.), Всероссийской научно-практической конференции "Неинфекционные заболевания и здоровье населения России" (Москва, 2013 г.), 7th Asian Conference on Pharmacoepidemiology (Bengaluru – India, 2012), EuroPREvent 2013 (Rome – Italy, 2013), 30th International Conference on Pharmacoepidemiology (Taipei – Taiwan, 2014), World Congress of Cardiology (Melbourne – Australia, 2014), 29th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, August 25-28, 2013, (Montréal - Canada), 9th Asian Conference on Pharmacoepidemiology, November 14-16, 2015 (Bangkok - Thailand).



**Структура и объем диссертации.** Работа состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов; заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 36 отечественных и 229 зарубежных источников. Работа изложена на 211 страницах компьютерной верстки, иллюстрирована 23 таблицами и 20 рисунками, содержит 4 приложения.

Зарегистрирован патент на изобретение RUS 2502464 24.08.2012. «Способ определения риска смерти в отдаленном периоде после перенесенного инфаркта миокарда».

## **Материал и методы**

### **Планирование исследования**

Для достижения поставленной в исследовании цели был выбран метод регистра. Проведение регистра было начато в 2008 г. в Люберецком районе Московской области и носило ретроспективно-проспективный характер. Регистр получил название "ЛИС" - Люберецкое Исследование Смертности больных, перенесших ОИМ.

### **Создание регистра**

Все основные правила организации, создания и проведения регистров строго соблюдались на протяжении всего исследования. В первую очередь это касалось определения целей всего регистра, или отдельных субисследований, проводимых на основе регистра до начала набора данных и анализа информации, соблюдения принципа непрерывности - набор данных за определенный отрезок времени без пропусков, единообразия сбора данных для всех больных.

Основываясь на правилах проведения регистров, были созданы «Протокол регистра ЛИС» и «Карта больного с острым инфарктом миокарда, поступившего в стационар и повторного визита в постгоспитальном периоде».

Регистр «ЛИС» содержит ретроспективную и проспективную части.

**Ретроспективная часть регистра.** В начале был составлен список больных, у которых за указанный период времени в диагнозе был подтвержден факт перенесенного ОИМ. Затем были получены из архива истории болезни всех этих больных, данные из которых заносились в «Карты больного с ОИМ, поступившего в стационар».

**Проспективная часть регистра.** После внесения данных в электронную базу регистра начиналась проспективная часть регистра; для отдельных проспективных частей исследования создавались специальные анкеты для больных, отвечающим

поставленным задачам.

В дальнейшем для определения исходов заболевания с больными или их родственниками устанавливали контакт, выясняя жизненный статус этих больных. С этой целью использовались предварительно разработанные телефонные интервью. Нередко устанавливали контакт с поликлиникой к которой больной был прикреплен. В случае смерти больных материалы брали либо из историй болезни, если смерть происходила в стационаре, либо из доступных материалов вскрытий.

#### ***Критерии включения больных в регистр***

Все случаи ОИМ, с подтвержденным диагнозом, установленным в одном из трех стационаров Люберецкого района Московской области. За три года 2005 – 2007 гг., в трех больницах отобраны статистические талоны с окончательным диагнозом ОИМ.

#### ***Критерии не включения больных в регистр***

При установленном в стационаре диагнозе ОИМ в случаях отсутствия на ЭКГ патологических зубцов Q, нечетких изменений зубцов T, сегмента ST и отсутствии биохимического подтверждения с помощью кардиоспецифических ферментов, т.е. тогда, когда имели место основания сомневаться в диагнозе ОИМ (следствие слабой диагностической базы), несмотря на то, что официально диагноз ОИМ был выставлен.

#### ***Создание критериев оценки содержания историй болезней***

При создании протокола и карты больного в ретроспективной части регистра данные из истории болезни, заполненные врачами стационаров, вносились в карту регистра по четко разработанным критериям их оценки. С целью единой трактовки ряда показателей было проведено совещание с врачами тех стационаров Люберецкого района, куда поступали больные ОИМ, после чего были подробно описаны критерии оценки данных из историй болезни и создан алгоритм внесения их в карту регистра. Алгоритмы оценки ФР: отрицательные социально-экономические условия, МОЖ, нарушение липидного обмена, АГ, ОН, курение, злоупотребления алкоголем, наличие Ож, показателей лабораторных и инструментальных исследований и трактовки их результатов подробно описаны в работе.

В последующем была сформирована бригада врачей, состоящая из 6 человек (по 2 врача в каждой больнице), с которыми до начала включения больных в регистр проведены стартовое совещание и тренинг по правильному заполнения карт.

#### **Общая схема исследования**

Исследование состояло из нескольких этапов (рисунок 1).

## Регистр ЛИС

(больные, поступившие с ОИМ/ОКС в 2005-2012 гг. в районные больницы №1 и №2, больницу им. А.В.Ухтомского Люберецкого района Московской области.  
Ретроспективная часть регистра - 01.01.2005 г. – 31.12.2007 г.,  
перспективная часть регистра - 01.01.2008 г. – 31.12.2012 г.

	Основное	Дополнительные исследования		
<b>Сроки включения и количество больных</b>	01.01.2005 г. – 31.12.2007 г. 1133 больных с ОИМ	Декабрь 2008 г. – декабрь 2009 г. Больные перенесшие ОИМ (n=158)	Апрель 2010 г. – май 2011 г. Больные ОКС (n=363)	Декабрь 2011 г. – декабрь 2012 г. (272 больных ОКС, из них 181 больной с ОИМ и 91 больной с нестабильной стенокардией)
<b>Основная цель</b>	- Оценка отдаленного ПЖ (смерть – первичная конечная точка). - Длительное наблюдение – в среднем 1,75 лет (n=850).	Телефонный опрос больных для оценки приверженности к терапии антиагрегантами через 1 год (n=98).	Анкетирование больных для оценки особенностей госпитализации (вызов «03») (n=304).	Анкетирование для оценки терапии получаемой до развития ОКС и приверженности к ней (n=173).
<b>Созданные карты, анкеты</b>	Карта больного ОИМ, поступившего в стационар и повторного визита в постгоспитальном периоде.	Анкета для оценки использования ДАТ при лечении больных с ОКС.	Анкета пациента для оценки причин обращения на СМП и особенностей госпитализации	Анкета для оценки терапии получаемой до развития ОКС и приверженности к ней.

Рис. 1 ЛИС. Этапы исследования

### Основное исследование. Оценка отдаленного ПЖ больных, перенесших ОИМ в 2005-2007 гг.

В результате интенсивного контакта с врачами районной поликлиники, звонков домой удалось выяснить жизненный статус 850 больных. О 111 больных не было найдено никаких сведений, их жизненный статус остался неизвестен. Основной причиной, не позволившей найти больного, по-видимому, была их миграция: выезд в

соседние районы, города или республики (рисунок 2).

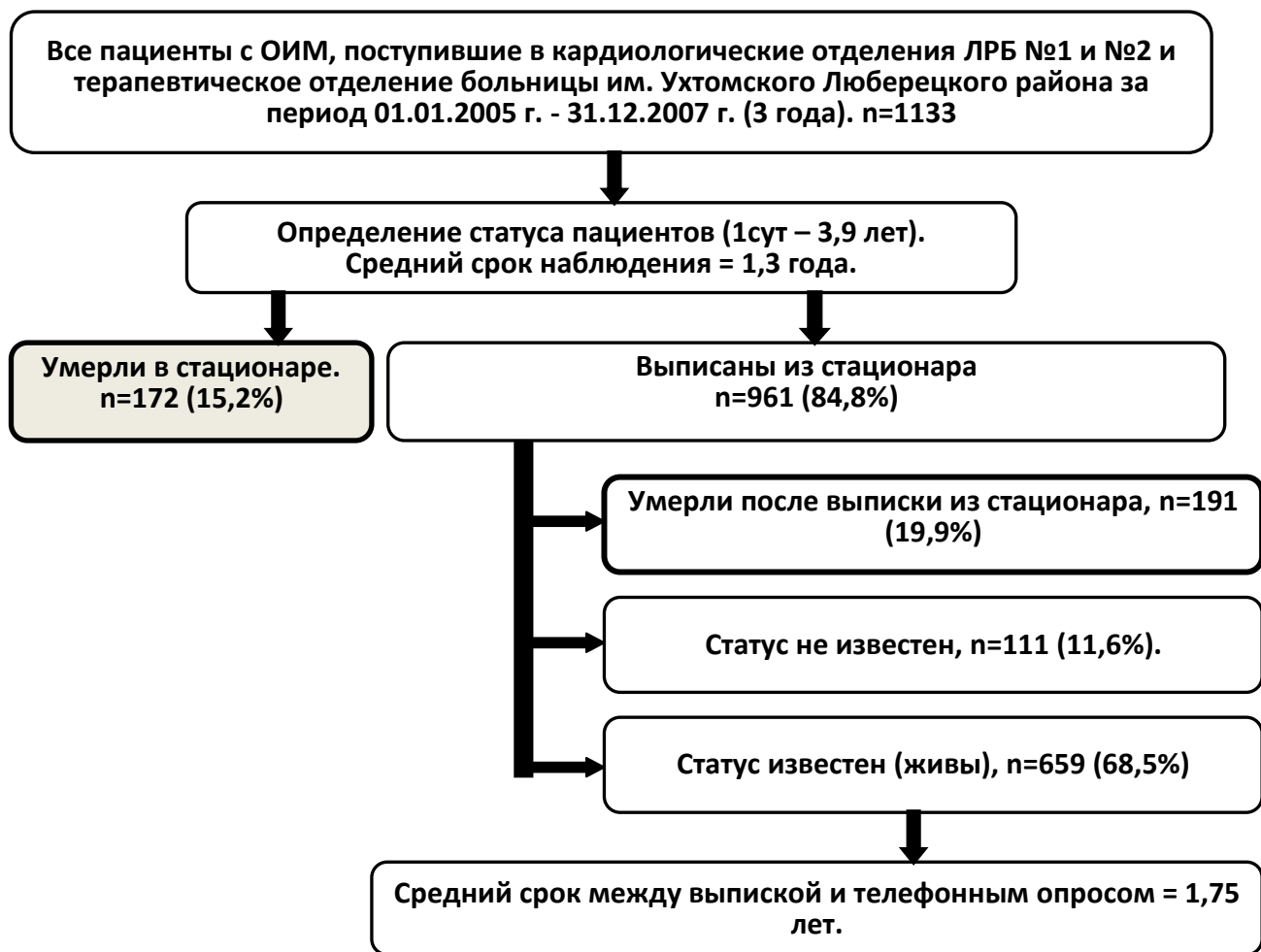


Рис. 2 Общая схема основного исследования ЛИС

### Оценка результатов

Первичной конечной точкой регистра ЛИС была выбрана ОС больных, иными словами при анализе результатов значимость всех факторов или их комбинаций оценивалась именно в отношении их влияния на показатель ОС. Поскольку, включенные в регистр ЛИС больные, могли переносить ИМ как до включения в исследование, так и после этого, ОИМ, возникший у больного впервые за указанный период времени с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г. был обозначен как референсный ИМ.

### Дополнительные исследования

#### Анкетирование больных с ОКС для оценки использования ДАТ

Для изучения приверженности приему ДАТ больными, перенесшими ОИМ и впоследствии выписанные из стационара с рекомендацией принимать вместе с аспирином клопидогрел. Впоследствии с помощью телефонного опроса пытались установить контакт с этими 158 больными и выяснить - принимали ли они ЛП клопидогрел, длительность их приема, а также причины отказа от приема.

Использовали специально разработанную «Анкету для оценки использования ДАТ при лечении больных с ОКС», состоящую из 4 вопросов. В случае смерти больного эту же информацию пытались получить от его родственников. Опрос проводился в течение 2010 г., т.е. в среднем через 1 год после перенесенного ИМ.

#### **Анкетирование больных с ОКС для оценки причин обращения на СМП и особенностей их госпитализации**

После получения предварительных результатов основного исследования ЛИС появилась потребность объяснить ряд полученных в работе результатов, в частности, столь высокие (19,9%) показатели отдаленной смертности. Был выдвинут ряд предварительных гипотез, согласно одной из которых больные поступали в стационар с запозданием. Для её проверки была создана специальная анкета, состоящая из 11 вопросов, отражавших основные причины обращения пациентов за специализированной медицинской помощью и причины, влиявшие на задержку вызова бригады СМП: время от момента появления клинических симптомов заболевания до принятия пациентом решения обратиться за медицинской помощью, время от момента появления симптомов заболевания до поступления в стационар, а также информацию об основных мероприятиях, предпринимаемых пациентом для купирования симптомов заболевания.

#### **Анкетирование для оценки лечения до развития ОКС и приверженности этой терапии**

В это исследование были включены 272 пациента в возрасте 31 – 89 лет, 157 мужчин и 115 женщин, последовательно поступивших в кардиологическое отделение ЛРБ №2 с диагнозом ОКС за период с 20 декабря 2011 г. по 19 декабря 2012 г. У 181 пациента был диагностирован ОИМ, у 91 - нестабильная стенокардия.

Всем пациентам во время пребывания в стационаре предлагалось заполнить специально разработанную анкету «Анкета для оценки терапии, получаемой до развития ОКС и приверженности к ней».

#### **Анализ лекарственной терапии, назначаемой больным в разные периоды наблюдения**

Используя данные основного регистра больных, выписанных из стационара после перенесенного ОИМ в период 2005-2007 гг., проведена оценка изменения терапии на догоспитальном этапе до перенесенного ОИМ, во время лечения и при выписке из стационара.

## **Анализ дополнительных данных**

### **Анализ изменения получаемой до развития ОКС лекарственной терапии за период 2005-2012 гг.**

В заключительной части регистра предпринята попытка оценить, как менялась терапия, получаемая больным перед развитием ОИМ за период 2005-2007 гг. и перед развитием ОИМ/ОКС за период 2008-2012 гг.

#### **Определение ИМ, закончившихся смертью до госпитализации**

Поскольку известно, что часть ОИМ заканчиваются летально до поступления в стационар, пытались оценить, насколько распространен этот вариант течения болезни на территории Люберецкого района. С этой целью изучили статистику смертности и ее официальных причин, предоставленную службой СМП за период 2005-2010 гг., в т.ч. данных об аутопсиях, умерших во время приезда бригад СМП или во время транспортировки больного в стационар. Также были доступны данные органов ЗАГС Люберецкого района о количестве выданных ежегодно свидетельств о смерти без возможности получения более детального описания причин смерти.

#### **Статистическая обработка результатов**

Полученные результаты были внесены в специально разработанную базу данных в формате ACCESS и в дальнейшем подвергнуты статистической обработке в лаборатории биостатистики ГНИЦПМ, руководимом к. ф.-м.н. А.Д. Деевым.

Анализ полученных результатов проводили в соответствии со стандартными методами вариационной статистики с помощью пакета анализа данных SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, а многомерный анализ - с помощью процедур регрессионного анализа, включая пошаговые регрессионные модели.

Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, определялось среднее значение, стандартная ошибка, среднеквадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум). Они представлены как  $M \pm m$ . Результаты первоначально обрабатывали с помощью одномерного дисперсионного анализа и критерия F-Фишера (для двухфакторного - с помощью t-критерия Стьюдента). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Наблюдения за конечными точками были проанализированы на предмет обнаружения прогностически важных показателей с помощью процедур анализа выживаемости: регрессионная модель пропорционального риска Кокса, параметрические модели выживаемости, выживаемость по методу Каплана-Мейера и др.

## **Результаты**

### **Основное исследование**

За 3-х летний период, с 1 января 2005 по 31 декабря 2007 гг., в стационарах Люберецкого района Московской области, ОИМ был диагностирован у 1133 больных. Эти больные составили основную когорту исследования ЛИС. Основной целью было проследить, сколько времени прошло от момента развития ОИМ до смерти больного, а если больной оставался жив, то оценивали его состояние в отдаленные сроки. Период наблюдения колебался от 1 суток, когда больные умирали в стационаре, до 1424 суток, составив в среднем 1,3 года.

Общая схема регистра ЛИС представлена на рисунке 1. Детали этой схемы будут впоследствии отражены в соответствующих разделах.

### **Общая характеристика включенных в регистр больных**

У 936 (82,6%) из 1133 больных, включенных в регистр ЛИС, предварительный диагноз, установленный при поступлении, полностью совпал с окончательным диагнозом. У 145 (12,8%) больных в диагнозе при поступлении нашло отражение наличие ИБС, однако отсутствовали какие-либо указания на нестабильность ее течения. У 52 (4,6%) больных в предварительном диагнозе не было никаких указаний на наличие ИБС. Таким образом, у части больных ОИМ был либо не распознан при направлении в стационар или при поступлении, либо развился в условиях стационара.

### **"Портрет заболевшего" ОИМ**

Средний возраст больных, включенных в регистр составил  $65,3 \pm 0,38$  лет, при этом у 618 (54,5%) мужчин средний возраст был  $60,2 \pm 0,5$  лет и у 515 (45,5%) женщин -  $71,4 \pm 0,44$  лет. Обращает на себя внимание, что мужчин было несколько больше, чем женщин (более чем на 100 человек), а средний возраст женщин с ОИМ был на  $> 11$  лет больше среднего возраста мужчин. Минимальный возраст составил 26 лет, максимальный - 97 лет. Важно, что возраст 399 (35,2%) больных был  $< 60$  лет, из них 320 (80,2%) мужчин и 79 (19,8%) женщин - люди трудоспособного возраста.

765 (67,5%) пациентов имели средние образование, 119 - высшее и 21 - незаконченное среднее образование. У 228 (20,1%) пациентов образовательный статус не известен. Как видно, в основном в регистре были больные со средним образованием.

Из основных сердечно-сосудистых ФР самым распространенным у больных оказалась АГ, которая диагностирована у 76,4% больных. Данные о повышенном уровне ХС в крови до референсного ОИМ для значительной части больных (40%) отсутствовали. Поэтому значимость этого фактора в развитии ОИМ можно оценить с

большой степенью условности. Среди 680 историй болезни, в которых содержались данные об уровне ХС, наличие ГХС было отмечено в 391. Ож зарегистрировано у 40,3% больных (таблица 1).

Таблица 1

*Сведения о наличии ФР ИБС до референсного ОИМ у 1133 больных.*

ФР	Число больных, n (%)
АГ (да/нет/неизвестно)	866/140/127 (76,4/12,4/11,2)
Курение (да/нет/неизвестно)	327/790/16 (28,9/69,7/1,4)
Ож (да/нет/неизвестно)	457/640/36 (40,3/56,5/3,2)
СД -2 (да/нет/неизвестно)	202/926/5 (17,8/81,7/0,5)
ГХС (да/нет/неизвестно)	391/289/453 (34,5/25,5/40,0)
ОН (да/нет/неизвестно)	31/692/410 (2,7/61,1/36,2)
Социально-экономические (да/нет/неизвестно)	541/504/88 (47,8/44,5/7,7)
МОЖ (да/нет/неизвестно)	735/362/36 (64,9/31,9/3,2)

В таблице 2 представлены данные о наличии ИБС в анамнезе и ее течении, а также о наличии других ССЗ. У > 30% больных признаки ИБС ранее отсутствовали. Лишь у относительно небольшого числа больных до перенесенного ИМ были признаки тяжелой стенокардии или ХСН.

Таблица 2

*Сведения о наличии ИБС и прочих ССЗ до референсного ОИМ у 1133 больных.*

Заболевание/осложнение	Число больных, n (%)
ИБС в анамнезе (да/нет/неизвестно)	777/356/0 (68,6/31,4/0)
ИМ в анамнезе (да/нет/неизвестно)	240/454/439 (21,2/40,1/38,7)
Стенокардия в анамнезе (отсутствие/I ФК/II ФК/III ФК)	445/362/313/13 (39,3/32,0/27,6/1,1)
ФП в анамнезе (да/нет/неизвестно)	88/514/531 (7,8/45,4/46,8)
СН (да/нет/неизвестно)	146/511/476 (12,9/45,1/42,0)
Ранее перенесенное НМК (да/нет/неизвестно)	103/554/476 (9,1/48,9/42,0)

На ЭКГ в острую фазу ИМ почти у подавляющего большинства пациентов (91%) регистрировались изменения комплекса ST-T, в дальнейшем Q-ИМ был подтвержден у 87,7% пациентов, у остальных пациентов был диагностирован неQ-образующий ИМ. В период госпитализации осложнения ОИМ различной тяжести наблюдались у 47,4% пациентов.



## Данные, полученные при обследовании в стационаре

### Показатели больничной летальности

Всего в стационаре умерли 172 (15,2%) больных из 1133 поступивших. Средний возраст умерших -  $73,0 \pm 0,8$  лет и был значимо выше ( $p < 0,001$ ) среднего возраста выживших -  $62,6 \pm 0,6$  лет. БЛ существенно возрастала по мере увеличения возраста больных (рисунок 3).

Смертность у женщин была выше, чем у мужчин, однако при введении поправки на возраст половые различия в смертности оказались статистически незначимыми (таблица 3).

Основными причинами смерти в стационаре были: разрыв миокарда, нарушения сердечного ритма (фибрилляция желудочков), кардиогенный шок, ОССН. Их частота отражена на рисунке 4.

#### Анализ факторов, влиявших на БЛ

В таблице 3 представлены данные о распространенности ФР среди всех 1133 больных, включенных в исследование ЛИС, и об их влиянии на БЛ. Влияние каждого фактора было скорректировано по возрасту и полу. Возраст сам по себе оказался независимым ФР смерти в стационаре ( $OR=1,07$ ). Показатели БЛ оказались существенно выше у женщин, чем у мужчин - 18,3% vs 12,6%, соответственно, ( $p < 0,001$ ), но, при введении поправки на возраст эти различия перестали быть значимыми ( $OR=0,81$ ,  $p=0,19$ ). Сравнение частоты выявления таких ФР, как АГ, ГХС,

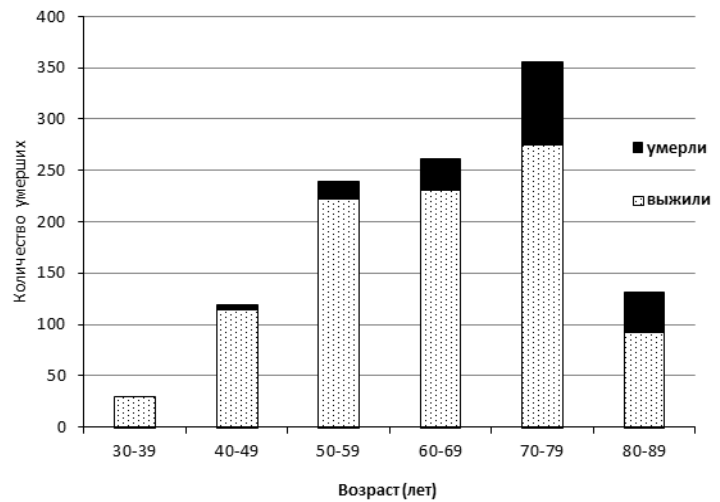


Рис. 3 Распределение по возрасту 1133 больных, включенных в исследование ЛИС и смертность в стационаре.

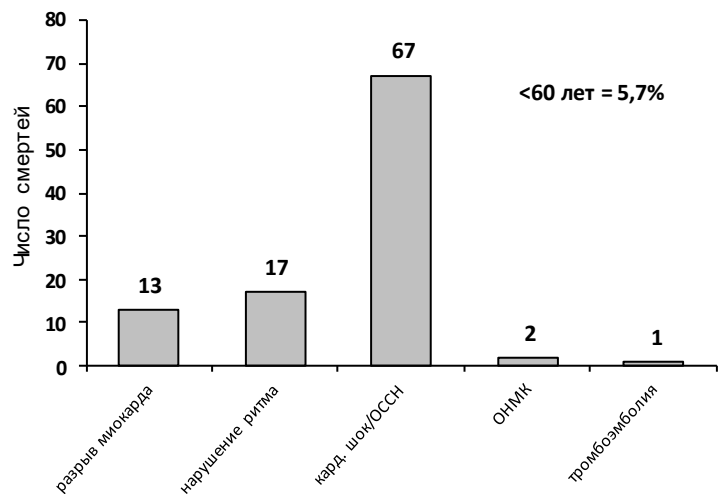


Рис. 4 Основные причины смерти в стационаре у 172 больных

Ож, курение в группе умерших и выживших показало некоторые различия. Однако при введении поправок на возраст и пол эти различия оказались так же незначимыми (таблица 3).

Таблица 3

*Демографические показатели и ФР выживших и умерших в стационаре больных и их влияние на БЛ*

Показатель	Выжившие (n=961)	БЛ (n=172)	Достоверность различий	ОР	ДИ	Достоверность ОР
Возраст (M±SD) (лет)	62,6±0,5	73,0±0,8	<0,001	1,07	1,05-1,08	p<0,0001
Пол м/ж (%)	540/421 (56,2/43,7)	78/94 (45,3/54,7)	<0,001	0,81*	0,58-1,11	0,19
АГ Да/нет/неизвестно(%)	731/122/108 (76,1/12,7/11,2)	135/18/19 (78,5/10,5/11,0)	0,70	0,89**	0,54-1,48	0,65
Курение Да/нет/неизвестно(%)	298/651/12 (31,0/67,7/1,3)	29/139/4 (16,9/80,8/2,3)	<0,001	0,83**	0,53-1,32	0,44
Ож Да/нет/неизвестно(%)	386/553/22 (40,2/57,5/2,3)	71/87/14 (41,3/50,6/8,1)	<0,001	1,23**	0,89-1,69	0,21
СД Да/нет/неизвестно(%)	154/805/2 (16,0/83,8/0,2)	48/121/3 (28,0/70,3/1,7)	<0,001	1,78**	1,26-2,50	p<0,001
ГХС Да/нет/неизвестно(%)	347/252/362 (36,1/26,2/37,3)	44/37/91 (25,6/21,5/52,9)	<0,001	0,98**	0,63-1,53	0,93
Неблагоприятные социально-экономические условия Да/нет/неизвестно(%)	430/464/67 (44,8/48,3/6,9)	111/40/21 (64,5/23,3/12,2)	<0,001	2,09**	1,45-3,01	p<0,0001
МОЖ Да/нет/неизвестно(%)	596/341/24 (62,0/35,5/2,5)	139/21/12 (80,8/12,2/7,0)	<0,001	2,17**	1,35-3,50	0,0015

Примечание: \* - риск, скорректированный по возрасту; \*\* - риск, скорректированный по возрасту и полу.

СД, МОЖ, а также неблагоприятные социально-экономические условия, оцененные с поправками на возраст и пол, были существенно чаще распространены

среди умерших, чем среди выживших, и явились независимыми предикторами смерти от ОИМ в стационаре.

Анализ наличия или отсутствия в анамнезе ИБС и других ССЗ не выявил их влияния на показатели БЛ (таблица 4). Наличие ФП в анамнезе также не свидетельствовало о повышенном риске смерти в стационаре. Наличие признаков ГМЛЖ по данным анамнеза существенно снижало риск смерти больных (ОР=0,47).

Таблица 4

*Наличие предшествующей ИБС и других ССЗ у выживших и умерших в стационаре больных и их влияние на БЛ.*

Показатель (наличие в анамнезе)	Выжившие (n=961)	БЛ (n=172)	Достоверность различий	ОР	ДИ	Достоверность ОР
ИБС Да/нет (%)	665/296 (69,2/30,8)	116/56 (67,4/32,6)	p = 0,65	0,80	0,58 - 1,10	0,17
ИМ Да/нет/неизвестно (%)	200/391/370 (20,8/40,7/38,5)	40/63/69 (23,3/36,6/40,1)	p = 0,57	0,96	0,64 - 1,44	0,85
Признаки ГМЛЖ Да/нет/неизвестно (%)	413/498/50 43,0/51,8/5,2	47/99/26 27,3/57,6/15,1	p < 0,001	0,47	0,33 - 0,67	0,0001
ФП Да/нет/неизвестно (%)	66/443/452 (6,9/46,1/47,0)	22/71/79 (12,8/41,3/45,9)	p = 0,025	1,25	0,77 - 2,04	0,37
СН Да/нет/неизвестно (%)	115/438/408 (12,0/45,5/42,5)	31/73/68 (18,0/42,5/39,5)	p = 0,092	1,24	0,81 - 1,90	

### Результаты отдаленного наблюдения у выживших больных

Из стационаров был выписан 961 больной. Поиск позволил установить судьбу 850 больных, жизненный статус 111 пациентов остался неизвестным.

Из 850 человек с установленным жизненным статусом умерли 191 (19,9%), у остальных 659 больных - основная часть информации об их состоянии, лечении и характере течения заболевания была получена во время телефонного опроса или при визите в поликлинику. Средний срок от выписки из стационара домой и контрольным визитом с повторным осмотром составил 1,75 лет.

Средний возраст выписанных больных составлял  $63,9 \pm 0,4$  лет. Средний возраст 540 (56,2%) мужчин был  $59,0 \pm 0,5$  лет, а 421 (43,8%) женщины –  $70,2 \pm 0,5$  лет. При анализе основных демографических характеристик выписанных из стационара

больных видно, что среди выживших сохранялись примерно те же пропорции между мужчинами и женщинами, и их возрастом, что и среди всей когорты из 1133 больных. Обращает внимание, что из выписавшихся больных 294 (30, 6%) были < 60 лет, причем 262 (27,3%) составляли мужчины трудоспособного возраста (< 60 лет) и только 32 (3,3%) – женщины. Соотношение больных с различным образованием в группе выписанных из стационара было примерно такое же, как и в группе всех больных: незаконченное среднее – 21 (2,2%), среднее – 648 (67,4%), высшее - 108 (11,2%), неизвестно - 192 (19,2%).

В таблице 5 представлены основные клинические характеристики выписанных из стационара больных. У ряда больных, несмотря на пребывание и проведенное обследование в стационаре, данные о некоторых важнейших показателях отсутствовали; у 37,7% больных не было данных об уровне ХС.

Таблица 5

*ФР и сопутствующие заболевания больных, перенесших ОИМ (n=961)*

ФР/заболевание	Да n (%)	Нет n (%)	Неизвестно n (%)
АГ	731 (76,1%)	122 (12,7%)	108 (11,2%)
Курение	298 (31,0%)	651 (67,7%)	12 (1,3%)
Ож	386 (40,2%)	553 (57,5%)	22 (2,3%)
СД-2	154 (16,0%)	805 (83,8%)	2 (0,2%)
ГХС	347 (36,1%)	252 (26,2%)	362 (37,7%)
ОН	30 (3,1%)	589 (61,3%)	342 (35,6%)
Неблагоприятные социально-экономические условия	430 (44,7%)	464 (48,3%)	67 (7,0%)
МОЖ	596 (62,0%)	341 (35,5%)	24 (2,5%)
Наличие ИБС в анамнезе	665 (69,2%)	296 (30,8%)	0 (0%)
Ранее перенесенный ИМ	200 (20,8%)	391 (40,7%)	370 (38,5%)
Ранее перенесенный инсульт или ТИА	83 (8,6%)	482 (50,2%)	396 (41,2%)
Любые сопутствующие заболевания	466 (48,5%)	326 (33,9%)	169 917,6%)

В таблице 6 содержатся сведения об особенностях перенесенного ИМ у этой группы больных. У абсолютного большинства (91,2%) пациентов в острой стадии ИМ регистрировали подъем сегмента ST. Более чем у трети больных (38,9%) в острой стадии заболевания возникали те или иные осложнения. Признаки СН отмечены у 11,9% больных, у 45,6% - СН не диагностирована, при этом у 42,5% больных сведения о наличии СН отсутствовали.

ЭхоКГ, позволяющая объективно диагностировать наличие СН, была выполнена только в 637 (66,3%) случаях. Лишь у 22,6% больных были указаны в заключении признаки увеличения размеров сердца за счет гипертрофии миокарда; при этом у 33,7% данные об этом признаке вообще отсутствовали. Зоны гипо- или акинеза были выявлены у большинства больных, которым выполнена ЭхоКГ у 63,9% из тех, которым это исследование было проведено.

Таблица 6

Данные об особенностях течения референсного ОИМ у 961 больного

Особенности перенесенного ИМ	n (%)
ИМ↑ST / ИМ↓ST Да/нет	876/85 (91,2/8,8)%
Наличие осложнений ОИМ (любых) Да/нет/неизвестно	374/564/23 (38,9/58,7/2,4)%
Признаки СН Да/нет/неизвестно	115/438/408 (11,9/45,6/42,5)%
Признаки увеличения размеров сердца при ЭхоКГ Да/нет/неизвестно	217/420/324 (22,6/43,7/33,7)%
Наличие зон гипо/акинеза при ЭхоКГ Да/нет/неизвестно	407/230/324 (42,4/23,9/33,7)%

### Показатели смертности

Общая динамика смертности среди всех 1133 больных отражена на рисунке 5. 172 больных умерли в стационаре, из стационара был выписан 961 больной. Из них умер 191 человек.

### Анализ причин смертности

В абсолютном большинстве случаев (82%) смерть наступила вследствие различных осложнений ИБС - повторный ИМ, ОССН и др. Причиной еще 9% смертей были ОНМК.

### Анализ факторов, влиявших на отдаленный ПЖ больных

Результаты изучения влияния различных факторов на ПЖ больных

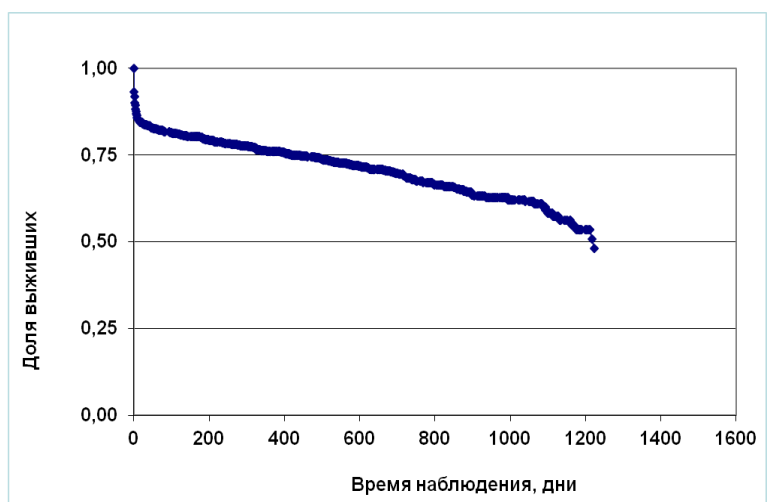


Рис. 5 Общая кривая смертности Каплана-Мейера больных в исследовании ЛИС

представлены в таблице 7.

Таблица 7

*Влияние различных факторов на отдаленную смертность больных, перенесших ОИМ*

Факторы	ОР	95%	ДИ	р
Социально-демографические факторы				
Пожилой возраст	1.039	1,03	1,05	0,001
Мужчины /женщины	0,91	0,66	1,25	0,56
Высшее образование	0,73	0,28	1,93	0,52
Неблагоприятные социально-экономические условия	1,31	0,94	1,82	0,10
ФР ССЗ				
АГ	0,88	0,6	1,27	0,49
ГХС	1,01	0,68	1,49	0,97
Курение	0.89	0,57	1,40	0,62
Ож	1,18	0,88	1,59	0,26
МОЖ	1,44	1	2,09	0.05
Перенесенные заболевания				
ИБС в анамнезе	0,99	0,72	1,34	0.96
ИМ	1,68	1,23	2,28	0,001
НМК	0.81	0,48	1,36	0,43
Сопутствующие заболевания и осложнения				
СД-2	1,8	1,26	2,56	0,001
СН	1,52	0,97	2,38	0,066

*Примечание: данные скорректированы по возрасту (кроме самого возраста) и полу (для пола - только по возрасту).*

Возраст оказывал достоверное негативное влияние на отдаленную выживаемость: увеличение возраста на 1 год увеличивало риск смерти на 3,9%. Влияние пола на смертность было статистически незначимым. Тем не менее, влияние всех остальных показателей на отдаленный ПЖ больных оценивалось с обязательной поправкой не только на возраст, но и на пол.

При изучении влияния традиционных ФР ССЗ на исход болезни, обращает внимание, что ни один из этих 4 ФР - АГ, ГХС, курение, Ож достоверно не влияли на отдаленный ПЖ больных, лишь МОЖ отчетливо ухудшал исход болезни (ОР = 1,44, р=0,05). Из перенесенных ССЗ наличие в анамнезе ИМ до перенесенного референсного ИМ очевидно повышало вероятность смерти (ОР = 1,68, р = 0,001). Наличие СД-2 значительно увеличивало вероятность смерти на 80% (ОР = 1,8, р=0,0012).

Существовавшая на момент развития ИМ СН оказывала негативное влияние на

ПЖ на грани статистической достоверности ( $OR = 1,52$ ,  $p = 0,066$ ).

Ряд показателей, зарегистрированных в острой стадии заболевания (прежде всего ЭКГ), продемонстрировали значимое влияние на отдаленный ПЖ: это касалось в первую очередь различных видов блокад (таблица 8), а также тахикардии. Брадикардия, напротив, ассоциировалась с более благоприятным ПЖ, однако ее влияние на этот показатель не было статистически значимым ( $OR = 0,67$ ,  $p = 0,13$ ). Обращает внимание, что наличие ФП в острой стадии ИМ имело отрицательную прогностическую значимость.

Таблица 8

*Влияние факторов, зарегистрированных в острой стадии ИМ на ПЖ больных*

Факторы, отражающие состояние в момент острой стадии ИМ	OR	95%	ДИ	p
Наличие СР на ЭКГ	0,47	0,32	0,7	0,0002
Тахикардия на ЭКГ	2,08	1,51	2,86	0,0001
Брадикардия на ЭКГ	0,67	0,4	1,13	0,13
Признаки ГМЛЖ на ЭКГ	1,07	0,77	1,47	0,69
Атриовентрикулярная блокада на ЭКГ	3,5	1,1	11,13	0,034
Синоатриальная блокада на ЭКГ	6,96	1,7	28,57	0,007
СССУ	1,42	0,65	3,07	0,377
ФП	2,28	1,37	3,79	0,002
БНПГ	1,91	1,32	2,77	0,0006
Расширение полостей сердца по ЭхоКГ	1,87	1,21	2,89	0,005
Наличие гипо/акинеза на ЭхоКГ	1,69	1,03	2,77	0,004
Признаки ГМЛЖ на ЭхоКГ	0,88	0,55	1,44	0,62
Любые осложнения ИМ в остром периоде	2,0	1,46	2,74	0,0001

*Примечание: данные скорректированы по возрасту и полу.*

Несмотря на то, что ЭхоКГ была выполнена далеко не всем больным, ее данные имели важную прогностическую значимость. О неблагоприятном ПЖ свидетельствовали признаки нарушения сократимости миокарда, а также наличия зон гипо- или акинеза. Интегральный показатель, учитывающий наличие или отсутствие любого осложнения в остром периоде ИМ, обладал высокой прогностической значимостью в отношении риска смерти: те, кто имел такие осложнения, впоследствии умирали в 2 раза чаще ( $OR = 2,0$ ,  $p = 0,0001$ ).

## Лечение

### Лечение на догоспитальном этапе

Хотя многие больные до развития референсного ИМ уже имели очевидные признаки заболевания: 68,5% страдали ИБС, 24,2% больных перенесли ранее

ИМ, у 12,9% были явные признаки СН, у 7,8% была ФП, 76,5% имели АГ, большинство на догоспитальном этапе не получало никакой терапии или получаемая ими терапия не соответствовала современным клиническим рекомендациям. Так антикоагулянты не назначались вообще никому, а статины получали только 2% больных. Антиагреганты (16%), диуретики (13%) и АК (7%) назначены таким больным несколько чаще. И только ИАПФ получали 36% пациентов и  $\beta$ -АБ -21%.

Несмотря на низкую частоту использования основных классов ЛП с доказанным влиянием на исходы заболевания, некоторые классы ЛП, принимавшихся до ОИМ, подтвердили при анализе положительное влияние на отдаленный ПЖ. Это в первую очередь касается  $\beta$ -АБ и ИАПФ (таблица 9).

Таблица 9

*ЛП, принимавшиеся перед референсным ОИМ и их влияние на отдаленный ПЖ*

Группа препаратов	Выжившие	Умершие	p (%)	ОР	ДИ	p
Диуретики	14,0%	10,5%	0,196	0,67	0,41-1,10	0,11
$\beta$ -АБ	23,9%	16,8%	0,034	0,70	0,50-1,03	0,07
ИАПФ	36,9%	30,4%	0,092	0,66	0,47-0,93	0,017
Антиагреганты	16,2%	13,6%	0,373	0,76	0,48-1,19	0,23
Статины	2,2%	1,1%	0,302	0,68	0,17-2,72	0,58
АК	8,2%	5,8%	0,261	0,52	0,26-1,02	0,058

*Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.*

#### **Влияние терапии, назначенной в стационаре, ПЖ больного**

Доля больных, перенесших ОИМ, которым назначались основные классы ЛП при лечении в стационаре отражена в таблице 10.

Таблица 10

*Основные классы ЛП, которые получали больные, перенесшие ОИМ, в стационаре и после госпитализации.*

Группа препаратов	Частота назначения	
	В стационаре	После госпитализации
Антиагреганты	86%	85%
Статины	38%	67%
Антикоагулянты	63%	4%
Диуретики	47%	47%
ИАПФ	85%	81%
$\beta$ -АБ	83%	81%
АК	5%	14%



Результаты анализа, оценивающего прогностическую значимость терапии, назначенной в стационаре, на отдаленный ПЖ больного, представлены в таблице 11.

Таблица 11

*Влияние терапии, назначенной в стационаре, на отдаленный ПЖ больных*

Терапия, получаемая в стационаре	ОР	95%	ДИ	р
Проведение тромболизиса	0,42	0,19	0,97	0,043
Антикоагулянты	1,13	0,82	1,55	0,46
Диуретики	1,34	0,95	1,88	0,92
$\beta$ -АБ	0,65	0,44	0,96	0,03
ИАПФ	0,96	0,59	1,55	0,86
Антиагреганты	0,58	0,39	0,86	0,0067
Статины	0,88	0,64	1,23	0,46
АК	1,42	0,8	2,52	0,23

Три класса препаратов: тромболитики, антиагреганты и  $\beta$ -АБ достоверно улучшали отдаленную выживаемость больных. АК и диуретики, напротив, продемонстрировали тенденцию к ухудшению ПЖ, но она не была статистически значимой. На рисунке 6 представлены кривые Каплана-Мейера, отражающие влияние проведенного тромболизиса на смертность в отдаленном периоде. Различия в выживаемости появляются в самые ранние сроки, однако они сохранялись в течение всего периода наблюдения.

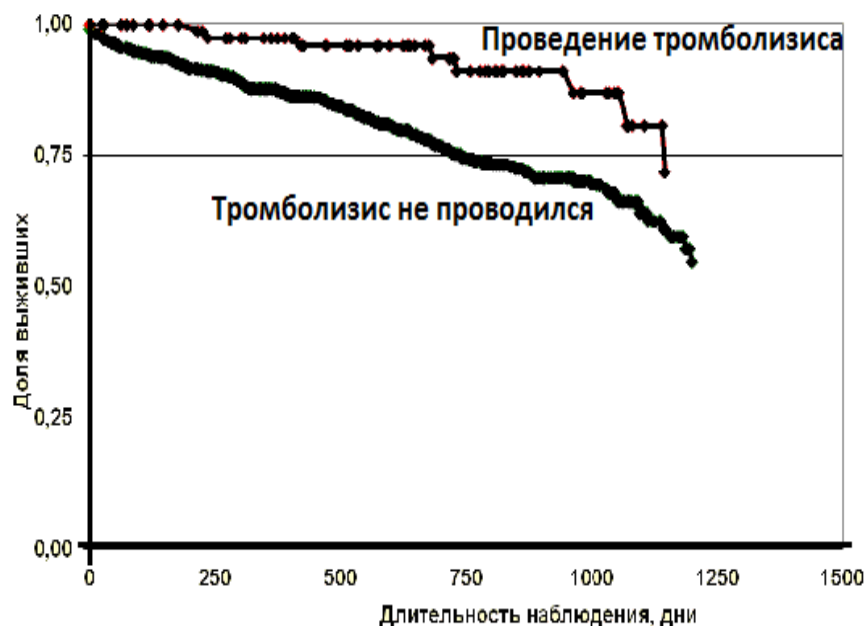


Рис. 6 Кривые Каплана-Мейера, отражающие влияние тромболизиса, выполненного в остром периоде ИМ, на отдаленную выживаемость больных ( $p=0,043$ ).

На рисунке 7 приведены аналогичные кривые для больных, принимавших антиагреганты и не принимавших их. Влияние антиагрегантов на отдаленный ПЖ оказались не менее очевидными, чем влияние тромболитика.

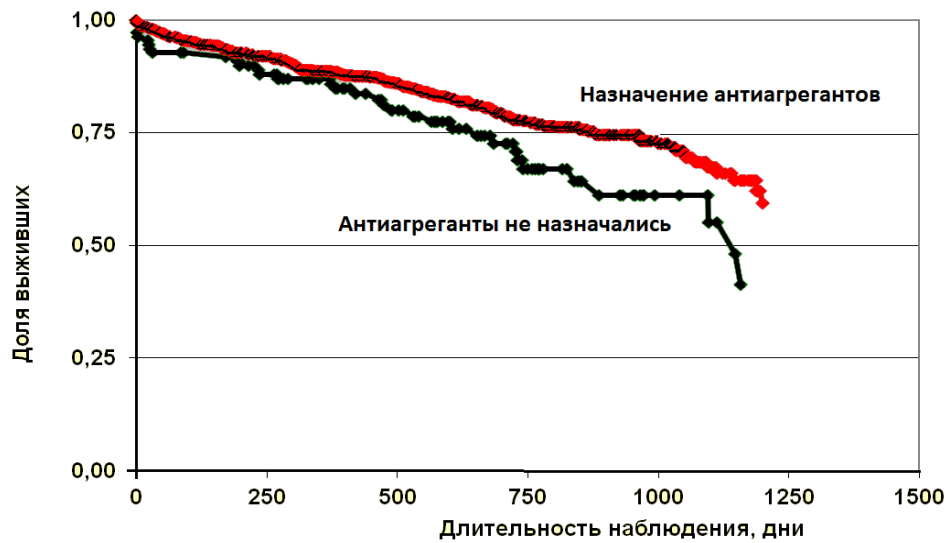


Рис. 7 Кривые Каплана-Мейера, отражающие влияние антиагрегантов, назначенных в остром периоде ИМ, на отдаленную выживаемость больных ( $p=0,0067$ ).

#### Изменение назначения ЛП в различные сроки наблюдения до и после перенесенного ИМ

Было изучено назначенное больным лечение на различных этапах болезни – на догоспитальном этапе до развития ОИМ, во время лечения в стационаре по поводу ОИМ и при выписке из стационара.

На догоспитальном этапе ЛП, влияющие на ПЖ больных - антиагреганты,  $\beta$ -АБ, ИАПФ и статины, назначались крайне редко (рисунок 8).

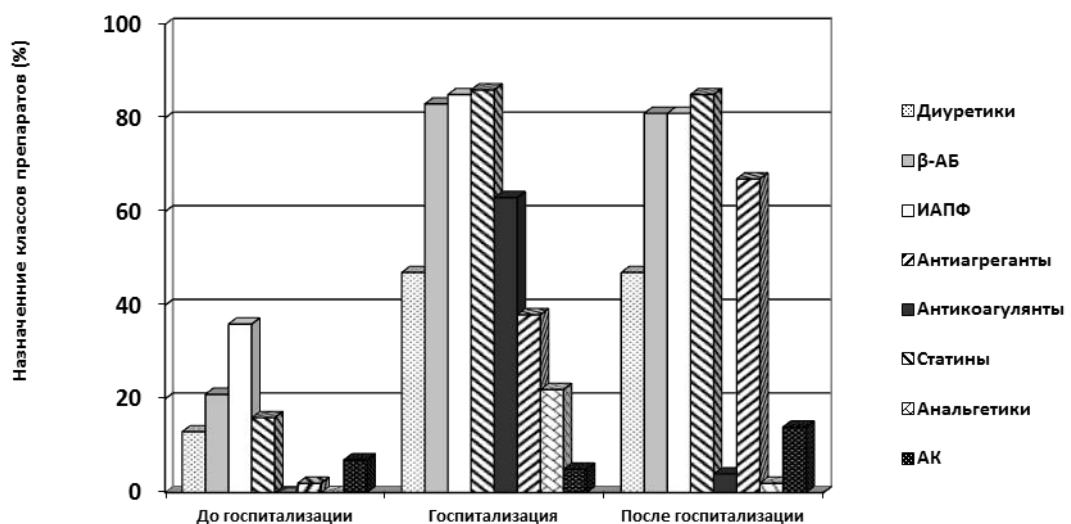


Рис. 8 Назначение различных классов ЛП больным, перенесшим ОИМ в различные сроки наблюдения.

В острой стадии ОИМ частота назначения этих классов ЛП значительно увеличивалась. При выписке из стационара эти ЛП рекомендовали большинству больных.

### Создание индекса оценки ПЖ больного

Материалы исследования ЛИС позволили создать модель оценки риска смерти у данной категории пациентов, получила название ЛИС-индекс. Для вычисления прогностически значимых факторов был выполнен пошаговый многофакторный анализ методом логистической регрессии; изучаемые факторы включались в анализ в дискретном виде. Были выделены 15 переменных (значения  $p = 0,1-0,001$ ) (таблица 12).

Таблица 12

Параметры категорий для вычисления прогностически значимых факторов.

	Показатель	Значение	ОР	95%ДИ	p
ЭКГ	Тахикардия	0,44	1,56	1,11-2,18	0,01
	ГМЛЖ	0,39	1,47	1,06-2,05	0,02
	ST-T	0,45	1,57	0,94-2,62	0,09
	БЛНПГ	0,53	1,70	1,17-2,46	0,005
Лек. анамнез	β-АБ	-0,60	0,55	0,36-0,83	0,004
	ИАПФ	-0,42	0,66	0,47-0,92	0,015
	АК	-0,56	0,57	0,30-1,07	0,08
	Антиагреганты	-0,55	0,58	0,39-0,86	0,007
Анамнез	ИМ в анамнезе	0,53	1,80	1,30-2,49	0,0004
	Осложненный ИМ	0,52	1,70	1,27-2,27	0,0004
	СД	0,40	1,68	1,18-2,40	0,004
	Низкий соц.-экон. статус	0,59	1,50	1,11-2,03	0,009
Кл.-лаб. данные	↑ СОЭ	0,34	1,80	1,18-2,75	0,007
	Отк. от нормы $K^+$	0,59	1,63	1,19-2,23	0,002
	↑ ЧСС	0,49	1,41	0,99-1,99	0,05

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ST-T – изменения сегмента ST, зубца T.

Выделенные переменные были объединены в следующие категории:

4 параметра ЭКГ покоя: ЧСС > 77 в мин<sup>-1</sup> – для мужчин или ЧСС > 80 в мин<sup>-1</sup> – для женщин, наличие признаков ГМЛЖ, наличие изменений ST-T и наличие полной БЛНПГ;

4 параметра лекарственного анамнеза: прием следующих ЛП до развития ИМ (β-АБ, ИАПФ, АК), прием антиагрегантов во время госпитализации;

4 анамнестических параметра: ИМ в анамнезе, осложненное течение ИМ, наличие СД, наличие неблагоприятных социально-экономических условий;

3 клинико-лабораторных параметра: повышение СОЭ ( $>15$  мм/ч для мужчин и  $>21$  мм/ч для женщин), измененный калий ( $5,3 < K < 3,5$  ммоль/л), пульс в положении сидя  $>90$  уд. мин<sup>-1</sup> во время физикального осмотра.

Наличие любого из перечисленных ниже параметров оценивали в 1 балл.

Значение индекса риска смерти в отдаленном периоде после перенесенного ИМ (ЛИС-индекс) вычисляли путем суммирования всех набранных баллов по определенным ранее категориям, при этом баллы лекарственного анамнеза вводились с отрицательным знаком, поскольку факт приема данных ЛП оказывал положительное влияние на отдаленный ПЖ. Таким образом, формула для вычисления риска смерти ЛИС-индекса получила следующий вид:

$$\text{ЛИС-индекс} = (\Sigma \text{sum ЭКГ}) + (\Sigma \text{sum анамнез}) + (\Sigma \text{sum лабораторно-клинические показатели}) - (\Sigma \text{sum лекарственный анамнез}),$$

где  $\Sigma \text{sum}$  – сумма, которая соответствует числу набранных баллов для каждой категории параметров.

На рисунке 9 представлены данные, отражающие выживаемость пациентов после перенесенного референсного ИМ в зависимости от вычисленного показателя ЛИС-индекса, соответствующего определенным квинтилям.

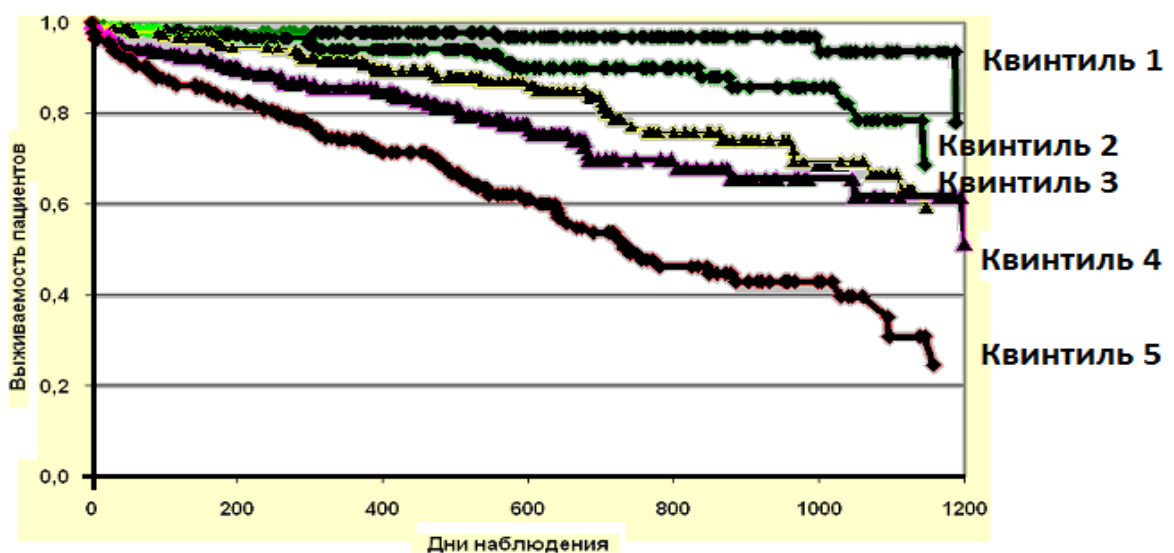


Рис. 9 Выживаемость пациентов после перенесенного референсного ИМ в зависимости от вычисленного показателя ЛИС-индекса, соответствующего определенным квинтилям.

В соответствии с проведенным анализом ОР для 2-й квинтили равен 3,01 (95% ДИ = 1,26 – 7,16), для 3-й – 4,77 (95% ДИ = 2,12 – 10,75), для 4-й – 7,20 (95% ДИ = 3,24 – 15,97) и для 5-й квинтили – 13,84 (95% ДИ = 6,39 – 29,99).

Очевидно, что чем выше расчетный показатель ЛИС-индекса, тем хуже для

пациента отдаленный ПЖ. Для практического использования была разработана балльная шкала, риск смерти в отдаленном периоде после перенесенного ИМ было принято расценивать как очень низкий при ЛИС-индексе  $\leq 1$  баллу, как низкий – при ЛИС-индексе = 2 балла, как средний – при ЛИС-индексе = 3 балла, как высокий при ЛИС-индекс = 4-5 баллов и как очень высокий при ЛИС-индексе  $\geq 6$  баллов.

Если в 1-ой группе регистрировался низкий риск смерти в отдаленном периоде после перенесенного ИМ и эта группа расценивалась как референсная, то во 2-ой группе этот риск возрастал ~ в 2 раза, в 3-ей группе – в 3 раза, в 4-ой – в 5 раз, а в 5-ой – в  $\geq 9$  раз по сравнению с 1-ой группой (таблица 13).

Таблица 13

*Балльная шкала риска смерти в отдаленном периоде после перенесенного ИМ*

Баллы	Группа	ОР	(95% ДИ)	Риск
$\leq 1$	1	1,00		очень низкий риск
2	2	2,14	(1,26 – 3,64)	низкий риск
3	3	3,46	(2,09 – 7,73)	средний риск
4-5	4	4,98	(3,14 – 7,88)	высокий риск
$\geq 6$	5	9,78	(5,67 – 16,89)	очень высокий риск

На рисунке 10 представлены данные, отражающие кривую выживаемости больных после перенесенного референсного ИМ, в зависимости от рассчитанного на момент выписки (ретроспективно) интегрального индекса ЛИС-индекс.

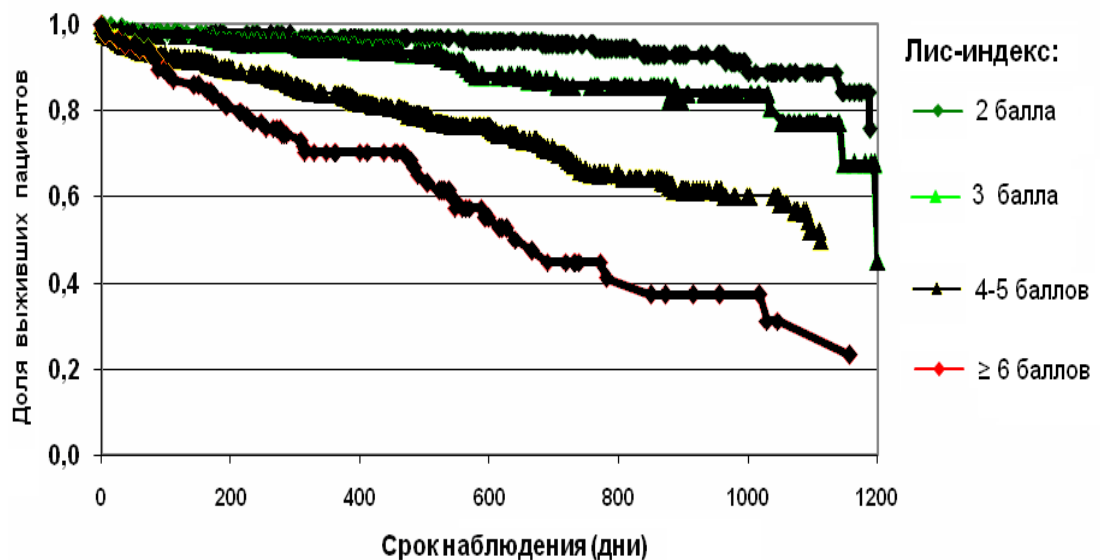


Рис. 10 Кривая выживаемости больных после перенесенного референсного ИМ, в зависимости от рассчитанного на момент выписки интегрального индекса ЛИС-индекса.

В таблице 14 представлены показатели, отражающие прогностическую значимость показателя ЛИС-индекса, который был определен у всех (n=961) выписанных из стационара пациентов.

Таблица 14

*Показатели, отражающие прогностическую значимость показателя ЛИС-индекса, у пациентов (n=961) выписанных из стационара*

Статус/баллы	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Пациент жив n (n=770) %	2 0,26	17 2,21	50 6,49	124 16,10	171 22,21	161 20,91	118 15,32	81 10,52	37 4,81	9 1,17	0 0,00
Пациент умер n (n=191) %	0 0,00	0 0,00	2 1,05	11 5,76	21 10,99	37 19,37	45 23,56	35 18,32	24 12,57	11 5,76	5 2,62

Различие по показателю ЛИС-индекса между умершими и выжившими пациентами носило достоверный характер (p=0,001).

На основании полученных данных была построена ROC-кривая (receiver operating characteristic) с целью оценки качества полученного прогностического индекса (рисунок 11).

Созданный индекс можно использовать для выбора оптимальной тактики ведения пациента, решения вопроса о необходимости и экстренности выполнения инвазивных вмешательств, для выбора тактики дальнейших диагностических мероприятий и разработки индивидуального плана лечения пациента.

Использование ЛИС-индекса позволяет определить риск смерти в отдаленном периоде после перенесенного ИМ, может быть рекомендован при выборе лечения и приоритетности выбора высокотехнологичных методов лечения при наличии для этого соответствующих показаний.

Ограничением предлагаемого индекса является то, что он создавался на данных больных, которым в остром периоде ИМ не проводились интервенционные вмешательства. По-видимому, для такой категории больных потребуется

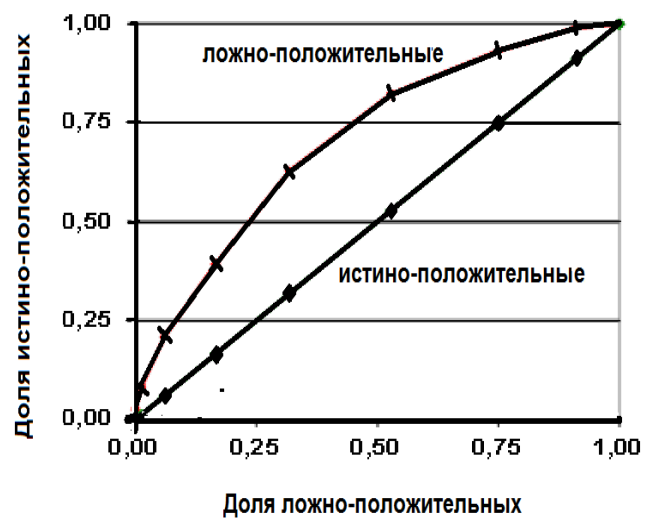


Рис. 11 ROC-кривая (receiver operating characteristic) для оценки качества полученного прогностического индекса

модификация индекса, что планируется сделать в дальнейшем при накоплении материала регистра ЛИС (с 2014 г. в ЛРБ создан сосудистый центр, где проводятся интервенционные вмешательства в остром периоде ИМ).

### **Дополнительные исследования**

#### **Частота использования ДАТ, назначенной в стационаре при лечении больных с ОКС**

Из больных, госпитализированных с диагнозом ОИМ в ЛРБ №2 за период с декабря 2008 г. по декабрь 2009 г., были отобраны 158 больных, 62 женщины и 96 мужчин, которым при выписке из стационара рекомендовали ДАТ.

С помощью телефонного опроса установлен жизненный статус 98 больных, 60 не отвечали на повторные телефонные звонки. Из этих 98 больных к моменту телефонного звонка 84 больных были живы, 14 умерли. Согласно данным опроса из выживших клопидогрел и аспирин принимали 14 (16,7%) человек, 5 (6,0%) пациентов прекратили принимать клопидогрел досрочно по разным причинам. Точно не принимали клопидогрел 63 (75,0%) пациента, а 2 (2,3%) затруднились ответить на этот вопрос. 11 больных из 14 умерших человек, по словам родственников, клопидогрел определенно не принимали, в отношении 3 - информация о приеме клопидогрела отсутствовала. На вопрос о том, почему пациенты не принимали клопидогрел, из 63 человек 61 ответил, что это не рекомендовал лечащий врач поликлиники. На вопрос о том, знают ли пациенты из числа не принимавших его что-либо о клопидогреле, только 15 ответили утвердительно, причем большинство считало, что клопидогрел и аспирин одновременно назначаются исключительно больным, перенесшим стентирование. Из 84 выживших больных только 15 были информированы о целях использования этих ЛП, при этом 2 из них никогда не принимали клопидогрел.

Больные перенесшие ОКС, далеко не всегда принимают назначенные ЛП, в частности ДАТ- преимущественно по причине низкой информированности о целях их использования.

#### **Результаты исследования по оценке принятия решения больными о вызове СМП и особенностей их госпитализации**

Всего в исследовании приняли участие 363 пациента, женщин – 132 (37%), мужчин – 231 (63%), средний возраст  $63,2 \pm 12,3$  года (24-89 лет). Высшее образование имели 72 (20%) больных, неполное среднее – 37 (10%), среднее-специальное – 101 (28%) и среднее – 92 (25%) пациента, 61(17%) пациент в анкетах не указал статус

образования. В стационар бригадами СМП были доставлены 304 (84%) пациента, остальные больные поступили в стационар по направлению врача поликлиники, либо из дома после вызова участкового врача на дом. Анкеты пациентов, поступивших по направлению участкового врача, не вошли в окончательный анализ. Более половины опрошенных больных (59%) ранее уже обращались к услугам СМП.

Основным поводом для вызова бригады СМП послужил типичный болевой синдром у 276 (87%) пациентов часто сочетающийся со слабостью, головокружением, тошнотой, изменением артериального давления. При этом не связанные с болью симптомы встречались достаточно редко: слабость в 6%, тошнота в 0,5%, повышение артериального давления в 6% и другое в 0,5% случаев.

Примерно у половины пациентов (52%) болевой синдром отмечался впервые, у остальных боли в груди имели место и ранее, но причиной вызова СМП послужило изменение характера болевого синдрома: увлечение его продолжительности (20%), интенсивности (17%), сочетание с другими симптомами, отсутствующими ранее (11%).

На рисунке 12 представлены данные, отражающие основные мероприятия, которые предпринимали пациенты для снятия

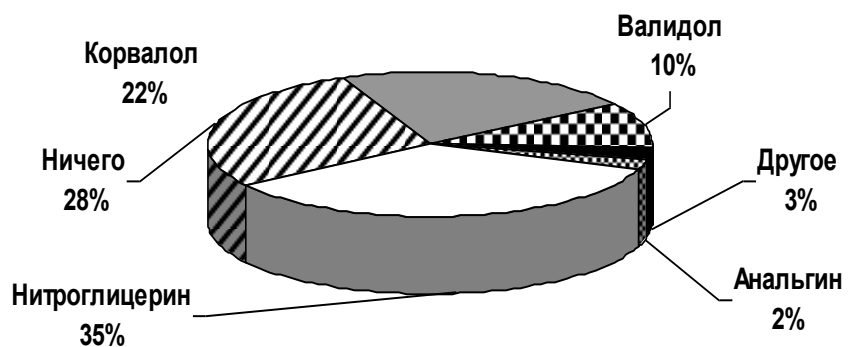


Рис. 12 Самостоятельные мероприятия для снятия симптомов заболевания (n=346).

болевого синдрома, при этом  $\sim 1/3$  (28%) больных ничего не делали, чтобы облегчить свое самочувствие, всего треть пациентов принимали нитраты короткого действия.

Значительная доля пациентов использовала в качестве неотложной помощи корвалол, валидол, анальгин или но-шпу.

В ходе проведенного опроса по выявлению причин, по которым вызов бригады СМП был отложен был получен ответ 70,6% респондентов. Установлено, что в 20% случаев задержка вызова бригады СМП происходила из-за сомнений в необходимости ее вызова, кроме того 56% пациентов продолжали надеяться, что возможно «все пройдет самостоятельно» и без вмешательства врача. Для 13% больных причиной отсрочки вызова СМП была боязнь госпитализации как таковой. Такие причины, как нежелание беспокоить медицинский персонал или врача, наличие



различных домашних обстоятельств, нежелание, чтобы о проблемах со здоровьем узнали на работе и др. назвали 11% пациентов.

Результаты анкетирования свидетельствовали о том, что СМП приезжала по вызову достаточно быстро; ~70% пациентов отметили, что время ожидания составило 10-30 мин. Половине

пациентов на принятие решения о вызове СМП потребовалось <40 мин, однако почти треть пациентов обратилась за медицинской помощью спустя  $\geq 1$

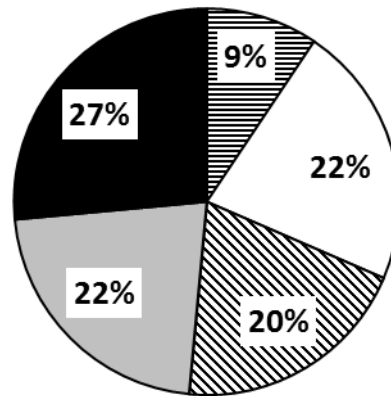


Рис. 13 Время от появления симптомов болезни до госпитализации.

час после развития болевого синдрома, ставшего причиной госпитализации с диагнозом ОКС (рисунок 13).

Женщины обращались за медицинской помощью позднее, чем мужчины, и реже принимали нитроглицерин для купирования болевого синдрома ( $r \leq 0,25$ ). Наличие в анамнезе перенесенного ИМ ненамного уменьшало время вызова СМП, но повышало частоту использования нитроглицерина до приезда СМП.

#### **Анкетирование для оценки догоспитальной терапии и приверженности к ней**

В эту часть исследования включены 272 пациента, последовательно поступавшие в кардиологическое отделение ЛРБ №2 в 2011-2012 гг. Всем во время пребывания в стационаре предлагали заполнить специально разработанную «Анкету для оценки терапии до развития острого коронарного синдрома и приверженности к ней». Информацию о принимаемой терапии до референсной госпитализации сообщили только 173 пациента:  $\beta$ -АБ получали 39% больных, ИАПФ - 47%, антиагреганты - 37%, статины - 15%, диуретики - 15% больных.

На рисунке 14 представлены данные, отражающие частоту назначения жизненно важных препаратов пациентам с высоким риском ССО перед развитием референсного ИМ.

Значительная доля пациентов получала  $\beta$ -АБ, ИАПФ, антиагреганты, заметно меньше больных получали статины, АК и диуретики.

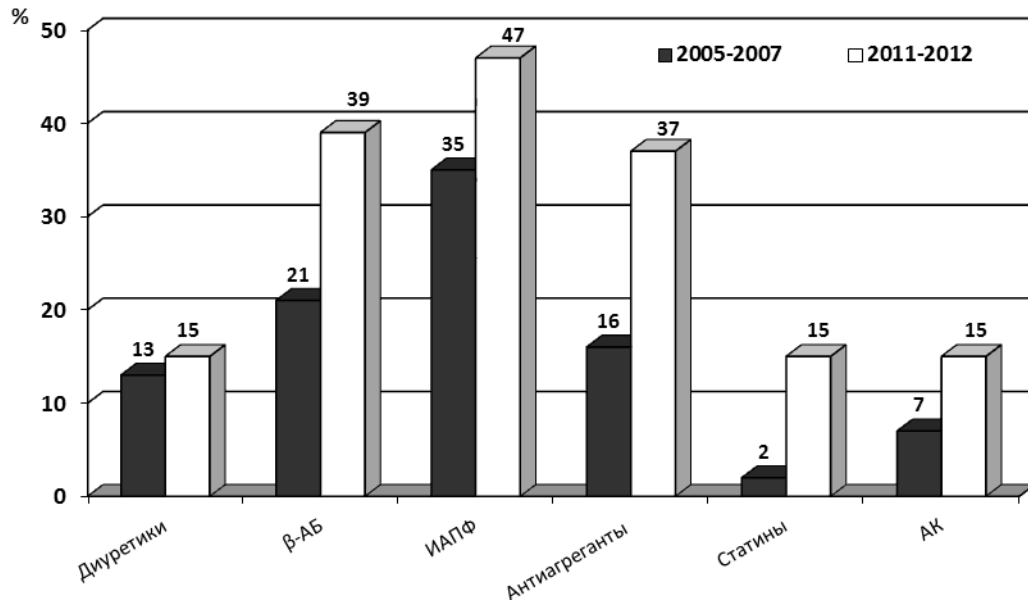


Рис. 14 Частота назначения ЛП на догоспитальном этапе в разные периоды регистра «ЛИС».

#### Оценка изменения догоспитальной терапии за период 2005-2012 гг.

Прямое сравнение включенных в анализ групп больных в разные периоды исследования по всем показателям, включая тяжесть перенесенного ОИМ, по ряду причин было затруднено. Тем не менее, по самым общим характеристикам – общее количество включенных за год больных, возрастной и половой состав, образовательный уровень – группы оказались вполне сопоставимыми между собой. В таблице 15 представлены основные демографические характеристики больных, включенных в исследование на разных его этапах.

Таблица 15.

*Характеристика пациентов, вошедших в анализ оценки терапии, назначаемой пациентам до развития референсного ОКС*

Исследование	Год	n	Муж/жен, n(%)	Возраст, лет	Образование, (%) Неполное среднее/среднее/ высшее/неизвестно
ЛИС	2005	349	193(55)/155(45)	67 [54;74]	1/60/11/28
	2006	298	177(59)/121(41)	64 [53;72]	1/69/9/20
	2007	314	170(54)/144(46)	67 [56;76]	4/74/14/8
ОКС	2012	272	157(58)/115(42)	62 [31;89]	10/61/28/1

*Примечание: данные представлены в виде Me [25%;75%], если не обозначено иное*

Кроме того, показания к госпитализации больных острой коронарной патологией за эти годы практически не изменились. Поэтому считали возможным

провести сравнительный анализ терапии, получаемой этими больными на догоспитальном этапе в разные годы исследования.

На рисунке 14 представлены данные, отражающие динамику частоты назначения жизненно важных препаратов пациентам с высоким риском ССО перед развитием референсного ИМ.

Этот анализ выявил позитивные изменения в частоте назначений жизненно важных препаратов (рисунок 14): статистически значимое увеличение доли пациентов, получавших  $\beta$ -АБ ( $p<0,001$ ), ИАПФ ( $p<0,01$ ), антиагреганты ( $p<0,05$ ), статины ( $p<0,001$ ), АК ( $p<0,01$ ), доля пациентов, получавших диуретики, существенно не изменилось.

#### **Выявление ИМ, закончившихся смертью до госпитализации**

В таблице 16 представлены данные официальной статистики смертности, предоставленные службой СМП Люберецкого района за период 2005-2010 гг. Очевидно, что число официально установленного диагноза "ОИМ" составило очень небольшую долю от всех случаев смерти, произошедших до приезда бригады СМП и во время транспортировки больного в стационар.

*Таблица 16.*

*Смертность по данным службы СМП Люберецкого района за период 2005-2010 гг.*

Годы	ЗАГС Всего выдано свидетел. о смерти	Смерть до прибытия СМП (любые причины)	Смерть при СМП (любые причины)	Проведено вскрытие	Диагноз ОИМ установлен при вскрытии	Диагноз ОИМ установлен СМП
2005	4443	2456	55	28	0	3
2006	4396	2420	56	40	6	7
2007	4294	2572	62	40	2	3
2008	4410	2277	59	40	6	10
2009	4031	2157	48	34	5	6
2010	4087	2147	60	47	4	4

Количественные результаты совсем не свидетельствуют о том, что внебольничная летальность от ОИМ невысока. Они лишь подтверждают точку зрения, что большинство ИМ, заканчивающихся летально вне больницы, остаются нераспознанными в силу объективной невозможности посмертной диагностики ОИМ. Возможно этим объясняется относительно невысокая доля смертности от ОИМ среди всех смертей от ИБС, которую приводит официальная статистика (Демографический ежегодник РФ. Официальное издание. Москва. Росстат, 2010).

## Заключение

Таким образом, регистр ОИМ, созданный в Люберецком районе Московской области, показал, что заболевание возникает, как правило, предсказуемо: либо у больных уже имеющих ИБС и ее осложнения, либо у больных с набором классических ФР. Несмотря на это, большинство больных перед развившимся ИМ не наблюдались у врачей и не принимали лекарственной терапии, направленной на вторичную профилактику болезни. Основными анамнестическими признаками, определяющими смерть в стационаре, являются пожилой возраст, МОЖ, СД- 2, неблагоприятные социально-экономические факторы. Почти половина больных, выживших после острой стадии заболевания, в условиях существующей практики умирает в течение первых трех лет после перенесенного ИМ. Основными признаками, определяющими неблагоприятный отдаленный ПЖ являются пожилой возраст, ранее перенесенный ИМ, СД-2, а также различные осложнения, наблюдавшиеся в остром периоде ИМ, в первую очередь, нарушения проводимости. ФП явилась неблагоприятным прогностическим признаком.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости создания системы отслеживания отдаленной выживаемости больных после перенесенного ОИМ, отсутствующей в настоящее время.

Ряд ЛП, в первую очередь  $\beta$ -АБ и ИАПФ, принимавшихся перед ИМ, продемонстрировали позитивное влияние в отношении смертности не только в острой стадии ИМ, но и в отдаленный период. Это позволяет сделать вывод о том, что неблагоприятный отдаленный ПЖ, выявленный в исследовании ЛИС, в значительной степени определялся качеством лечения перед ОИМ на догоспитальном этапе.

Разработанный по данным исследования ЛИС прогностический индекс (ЛИС-индекс) позволяет ранжировать выживших после ИМ по степени риска и предсказывать вероятность смерти.

Регистр «ЛИС» показал не только возможность получения данных о реальной клинической практике на определенных временных этапах, но также продемонстрировал возможность выполнения анализа происходящих положительных изменений в оказании медикаментозной помощи пациентам с высоким и очень высоким риском ССО.

## Выводы

1. Госпитальный регистр инфаркта миокарда, созданный в Люберецком районе Московской области в 2005 – 2007 гг. показал, что инфаркт миокарда несколько чаще наблюдался у мужчин, чем у женщин - 54,5% и 45,5% соответственно, при этом мужчины были достоверно моложе (60,2 года), чем женщины (71,4 года). 35% пациентов всей группы были < 60 лет со значительным преобладанием лиц мужского пола (80%). Среди известных факторов риска преобладала артериальная гипертензия – 76,4%. У 68,3% пациентов в анамнезе была диагностирована ишемическая болезнь сердца в основном в виде стенокардии I-II функционального класса (59,6%), перенесенный ранее инфаркт миокарда отмечен у каждого пятого (21,2%) пациента.
2. Среди всех пациентов, включенных в регистр инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома только 27% опрошенных больных, по данным созданных анкет, обратились за медицинской помощью в течение первых 20 мин от начала болевого синдрома. Большинство больных при возникновении ангинозного приступа принимали решение о вызове «Скорой помощи» с задержкой из-за сомнений в целесообразности обращения к врачу. Это приводило к тому, что 24% пациентов вызывали «Скорую помощь» через 40 мин, а 31% спустя  $\geq 1$  час после появления болевого синдрома.
3. На догоспитальном этапе у пациентов регистра «Люберецкого исследования смертности» (до 2005-2007 гг.) выявлена крайне низкая частота назначения препаратов, обладающих доказанным положительным влиянием на исходы заболевания – антиагреганты - 13,5% и статины 1,7%. При этом лица, включенные в регистр и принимавшие до возникновения инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома бета-адреноблокаторы (21%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (36%) имели достоверно лучший прогноз как в ранние, так и в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда в сравнении с пациентами, не принимавшими указанные группы препаратов.
4. Среди всех пациентов, включенных в регистр «Люберецкое исследование смертности» большинство смертей (91%) за весь период наблюдения было обусловлено сердечно-сосудистой патологией, при этом в 82% от различных проявлений и осложнений ишемической болезни сердца и в 9% - от острого нарушения мозгового кровообращения.

5. С помощью многофакторного анализа было установлено, что основными факторами риска, определяющими смертность в стационаре, являются возраст > 60 лет (относительный риск = 1,07), малоподвижный образ жизни (относительный риск = 2,17), сахарный диабет 2-го типа (относительный риск = 1,78) и неблагоприятные социально-экономические факторы (относительный риск = 2,09). При этом такие известные факторы риска, как ожирение, артериальная гипертония, курение и гиперхолестеринемия, хотя и встречались у умерших достоверно чаще, чем у выживших, но их влияние на относительный риск госпитальной летальности не имело статистической значимости.
6. Основными факторами риска, способствующими неблагоприятному отдаленному прогнозу больных регистра, по результатам многофакторного анализа, были возраст > 60 лет (относительный риск = 1,039), при этом увеличение возраста на 1 год увеличивало риск смерти на 3,9%, ранее перенесенный инфаркт миокарда (относительный риск = 1,68), наличие сахарного диабета 2-го типа (относительный риск = 1,80), малоподвижный образ жизни (относительный риск = 1,44) и различные осложнения, наблюдавшиеся в остром периоде инфаркта миокарда (относительный риск = 1,46), особенно нарушения проводимости (относительный риск = 6,96) и фибрилляция предсердий (относительный риск = 2,28). Ситуация с влиянием известных факторов риска на отдаленный прогноз была аналогичной их влиянию на краткосрочный исход.
7. Показана положительная динамика в назначении препаратов, обладающих доказанным влиянием на исходы заболевания, в первую очередь антиагрегантов с 13,5% в 2005 г. до 27,4% в 2012 г. и статинов с 1,7% в 2005 г. до 16,3% в 2012 г.
8. С помощью метода логистической регрессии разработан и предложен интегральный прогностический индекс оценки долгосрочного прогноза – риска смерти пациентов после перенесенного инфаркта миокарда в течение трех лет, которым не проводились интервенционные вмешательства (ЛИС-индекс). Данный индекс позволяет после выписки из стационара ранжировать больных на следующие группы риска: низкий при ЛИС-индексе в 2 балла, средний – 3 балла, высокий – 4-5 баллов и очень высокий –  $\geq 6$  баллов.

## Практические рекомендации

Для снижения показателя сердечно-сосудистой смертности, в т.ч. летальности в остром периоде ИМ необходимо широкое проведение профилактических обследований с целью выявления лиц с высоким риском ССО: без явных признаков ССЗ, но имеющих несколько традиционных ФР, а также больных, страдающих ИБС, особенно ранее переносивших ИМ. Такой подход позволит обеспечить проведение профилактических мероприятий, в т.ч. своевременное назначение ЛП, снижающих риск ССО, в первую очередь  $\beta$ -АБ и ИАПФ.

В связи с тем, что многие больные с большим запозданием принимают решение о вызове СМП при возникновении ОКС, необходима пропаганда знаний, разъясняющая населению и пациентам с ИБС, ССЗ, что такое ОКС. При подозрении возникновения симптомов ОКС следует рекомендовать незамедлительно принимать решение о вызове СМП.

Поскольку реальное представление о качестве лечения ОИМ могут дать только отдаленные данные о выживаемости больных, представляется необходимым создать систему регистрации исходов заболевания в отдаленные сроки после ОИМ ( $\geq 1$  год).

Необходимо наладить систему оценки ПЖ у больных, выживших после ОИМ. С этой целью возможно использование ЛИС-индекса, прогностического индекса, созданного по данным российского регистра ОИМ.

Созданная анкета «Анкета пациента для оценки причин обращения на СМП и особенностей госпитализации» может использоваться для оценки поведения больных при возникновении ОИМ/ОКС. Выявляя больных с низким знанием признаков ОКС, практический врач может более эффективно проводить разъяснительную работу с ними о симптомах ОКС, о поведении при возникновении ОКС и незамедлительном вызове бригады СМП.

Для оценки качества догоспитальной терапии и приверженности к ней может быть использована «Анкета для оценки терапии до развития ОКС и приверженности к ней». Данные этой анкеты позволят практическому врачу проводить более рациональные профилактические мероприятия и своевременно назначать ЛП, снижающие риск ССО.

Создание индекса может использоваться в реальной клинической практике для оценки ПЖ у больных с ОИМ/ОКС, которым в остром периоде заболевания не проводились интервенционные вмешательства. Выявляя больных с средним, высоким и очень высоким риском практический врач должен обратить более пристальное внимание на профилактические мероприятия и активное лечение таких больных.

## Список работ, опубликованных по теме докторской диссертации

1. Марцевич, С.Ю. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС»/ С.Ю.Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П.Кутишенко, А.Д.Деев, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс//Клиницист. – 2011. – №1. – С.24-7.
2. Марцевич, С.Ю. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности/С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко,М.Л.Гинзбург, А.М.Малышева, Ю.Н.Полянская//Клиницист. – 2011. – № 2. –С. 72-9.
3. Марцевич, С.Ю. Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика/С.Ю.Марцевич, М.Л.Гинзбург, А.М.Малышева, Ю.Н.Полянская, Т.Г.Хелия, Н.П. Кутишенко// Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2011. – №7(3). – С. 319-22.
4. Марцевич, С.Ю. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего/С.Ю.Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П.Кутишенко, А.Д. Деев, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10(6). – С. 89-93.
5. Гинзбург, М.Л. Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС – Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) / М.Л.Гинзбург, Н.П.Кутишенко, С.Ю.Марцевич, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс, А.В.Захарова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – №8(2). – С.141-8.
6. Марцевич, С.Ю. Современная терапия антиагрегантами больных с высоким риском тромбообразования и реальная клиническая практика / С.Ю.Марцевич, Воронина, М.Л.Гинзбург, Н.П.Кутишенко, Ю.Н.Полянская, Т.Г.Хелия, А.М.Малышева, С.Н.Толпыгина, Е.А.Кутузова, Е.А.Гофман, А.Д.Деев // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – №8(2). – С.163-7.
7. Марцевич, С.Ю. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ЛИС): анализ анамнестических факторов, определяющих смерть в стационаре / С.Ю.Марцевич, М.Л.Гинзбург, Н.П.Кутишенко, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – №11(1). – С. 45-8.
8. Марцевич, С.Ю. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре / С.Ю.Марцевич, М.Л.Гинзбург, Н.П.Кутишенко., А.Д.Деев, В.П.Смирнов, Л.Ю.Дроздова, Е.В.Даниэльс, А.В.Фокина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – №8(5). – С. 681-4.
9. Марцевич, С.Ю. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз



- жизни больных / С.Ю.Марцевич, М.Л.Гинзбург, Н.П.Кутишенко, А.Д.Деев, В.П.Смирнов, Л.Ю.Дроздова, Е.В.Даниэльс, А.В. Фокина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – №8(6). – С. 738-45.
10. Лукина, Ю.В. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю.В.Лукина, М.Л.Гинзбург, В.П.Смирнов, Н.П.Кутишенко, С.Ю.Марцевич // Клиницист. – 2012. - № 2. – С. 41-9.
11. Марцевич, С.Ю. Дженерикостатинов: все ли так просто с доказательством клинической эквивалентности / С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, В.П.Воронина, М.Л.Гинзбург, А.Ю.Суворов // Клиницист. – 2012. – №2. – С. 54-8.
12. Марцевич, С.Ю. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов / С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, Л.Ю.Дроздова, М.Л.Гинзбург // Клиницист. – 2012. – № 3-4. – С. 4-9.
13. Бойцов, С.А. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А.Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П.Кутишенко, Л.Ю.Дроздова, М.М.Лукиянов, А.В.Загребельный, М.Л.Гинзбург // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №12(1). – С. 4-9.
14. Марцевич, С.Ю. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда / С.Ю.Марцевич, М.Л.Гинзбург, Н.П.Кутишенко, А.Д.Деев, В.П.Смирнов, Л.Ю.Дроздова, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс // Профилактическая медицина. – 2013. – №2. – С. 32-8.
15. Лукина, Ю.В. Изучение факторов, формирующих отношение пациентов к лечению, предшествовавшему госпитализации по поводу острого коронарного синдрома (данные анкетирования в рамках регистра ЛИС) / Ю.В.Лукина, М.Л.Гинзбург, С.Ю.Марцевич, В.П.Смирнов, Н.П.Кутишенко, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2013. – Т. 9. – № 5. – С. 472-481.
16. Марцевич, С.Ю. Динамика догоспитальной терапии больных с острым коронарным синдромом с 2005 по 2014 гг. по данным регистра ЛИС / С.Ю.Марцевич, М.Л.Гинзбург, Н.П.Кутишенко, А.В.Загребельный, И.С.Балашов, Л.Г.Гарькина // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т. 10. – № 6. – С. 631-33.
17. Гинзбург, М.Л. Возможности регистра как инструмента контроля качества фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (регистр «ЛИС-1») / М.Л.Гинзбург, С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, Ю.В.Лукина, А.Д.Деев // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 288-92.
18. Марцевич, С.Ю. Влияние фибрилляции предсердий на ближайший и отдаленный прогноз жизни при остром инфаркте миокарда. Данные исследования ЛИС-1 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда) / С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, М.Л.Гинзбург, Л.Ю.Дроздова, А.Д.Деев, В.П.Смирнов // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 170-3.
19. Гинзбург, М.Л. Изучение факторов, влияющих на отдаленный прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Российский национальный конгресс кардиологов –

- 2011/ М.Л.Гинзбург, С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, А.Д.Деев, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс // Приложение 1 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2011.–№10(6). –С.75.
20. Гинзбург, М.Л. Факторы, определяющие сроки поступления в стационар пациентов с инфарктом миокарда (исследование ЛИС). Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»/ М.Л.Гинзбург, С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс, А.В.Захарова// Профилактическая медицина. – 2012. – № 2 (выпуск 2). –С. 35.
21. Martsevich, S. Influence of Prehospital Cardiovascular Therapy Use on Short-Term and Long-Term Prognosis in Patients With Acute MI. /S.Martsevich, N.Kutishenko, M. Ginzburg, A.Deev, L.Drozdova// 7th Asian Conference on Pharmacoepidemiology. 26-28 October 2012, Bengaluru – India. – 2012. – P.88-9.
22. Martsevich, S. Influence of prehospital and in-hospital cardiovascular therapy use on short-term and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction /S.Martsevich, N.Kutishenko, M.Ginzburg, A.Deev, L.Drozdova // Eur J Preventive Cardiology. - April 2013. - 20 (Suppl 1), 84.-P.482.
23. Гинзбург, М.Л. Способ оценки риска смерти в отдаленном периоде после перенесенного инфаркта миокарда (исследование «ЛИС») /М.Л.Гинзбург, С.Ю.Марцевич, А.Д.Деев, Н.П.Кутишенко, А.В.Фокина, Е.В.Даниэльс// Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки – к практике ». – 2013. – С. 149-50.
24. Martsevich, S.Yu. Influence of Life-Saving Drugs Use before Acute MI and during Acute MI Phase on Mortality: LISS (Lyubertsy Infarct Survival Study) Registry Data / S.Yu.Martsevich, N.P.Kutishenko, L.Y.Drozdova, M.L.Ginzburg, A.D.Deev // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2013. – Volume 22, Issue s1. – P. 419-20.
25. Гинзбург, М.Л. Использование регистра пациентов, перенесших инфаркт миокарда, как инструмента для оценки качества терапии на догоспитальном этапе (Регистр «ЛИС-1») / М.Л. Гинзбург, С.Ю.Марцевич, Н.П.Кутишенко, Ю.В.Лукина // Материалы Российского конгресса кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии». – 2014. – С.127.
26. Martsevich, S.Yu. Influence of medical follow-up prior to ACS on the quality of preventive therapy and ACS outcomes, according to registry data / S.Yu.Martsevich., I.S.Balashov, N.P.Kutishenko, M.L. Ginzburg// Материалы 9th Asian Conference on Pharmacoepidemiology “Observational Studies for Medicine Safety & Clinical Effectiveness: A Public Health Approach” 15-16.11.2015. –P.186.
27. Martsevich, S.Yu. Influence of medical follow-up on the quality of preventive therapy and ACS outcomes, according to registry data / S.Yu.Martsevich,I.S.Balashov, N.P.Kutishenko, M.L.Ginzburg// European Heart Journal. – 2015. - 36 (Abstract Supplement). – P.1151.