

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗОЛОТАРЕВА НАДЕЖДА ПЕТРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ И ОТДАЛЕННЫЕ
ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ
СИНДРОМ, ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Марцевич Сергей Юрьевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Острый коронарный синдром определение. Эпидемиология заболевания. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	11
1.2. Диспансерное наблюдение.....	13
1.3. Медикаментозное лечение при ОКС, согласно клиническим рекомендациям	14
1.4. Регистры.....	17
1.5. Клинико-демографические характеристики пациентов до развития ОКС.....	20
1.6. Отдаленная смертность	21
1.7. Медикаментозная терапия назначаемая, после перенесенного ОКС.....	22
1.8. Приверженность к терапии и посещению ЛПУ после выписки.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Характеристика материала.....	27
2.2. Критерии включения и исключения	28
2.3. Схема и дизайн исследования.....	28
2.4. Контакт	30
2.5. Поиск больных, с которыми не состоялся телефонный контакт	31
2.6. Отклик	31
2.7. Статистический анализ.....	32
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	34
3.1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании	34
3.2. Отдаленные исходы и осложнения	36

3.3.	Характеристика пациентов, госпитализированных в стационар в первые 9 месяцев 2014 и 2018 гг. с диагнозом острого коронарного синдрома, включенных в госпитальную часть регистра ЛИС-3	36
3.4.	Сравнительная характеристика проведения интервенционных методов диагностики и лечения ОКС и структура ОИМ между 2014 и 2018 гг... 38	
3.5.	Анализ догоспитальной лекарственной терапии у больных, включенных в регистр ЛИС - 3	40
3.6.	Лекарственная терапия, рекомендованная при выписке у больных, включенных в регистр ЛИС - 3	41
3.7.	Влияние факторов на отдаленную смертность у больных, перенесших острый коронарный синдром, выписанных из стационара	42
3.8.	Сравнительная характеристика основных демографических показателей в анамнезе у больных, перенесших ОКС между ЛИС и ЛИС3	44
3.9.	Сравнение отдаленной смертности ЛИС-ЛИС3	45
3.10.	Динамика основных групп лекарственных препаратов, получаемых больными до развития ОИМ/НС и рекомендованных при выписке из стационара за 13 летний период.	46
3.11.	Приверженность к посещению ЛПУ после выписки из стационара.....	47
3.12.	Связь терапии, назначенной при выписке из стационара и отдаленный прогноз	50
3.13.	Приверженность к приему лекарственной терапии после выписки из стационара	51
3.14.	Клинический пример отказа от терапии после выписки из стационара .	55
3.15.	Приверженность к приему лекарственной терапии после выписки из стационара и ее связь с приверженностью к посещению ЛПУ.	55
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....		59
4.1.	Положительные стороны примененной методики.	59
4.2.	Сравнительные характеристики «портрета» больного ОКС.....	59

4.3. Догоспитальная и постгоспитальная терапия, у больных перенесших ОКС.....	62
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	65
ВЫВОДЫ	67
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	69
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	72
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Анкета-опросник по оценке статуса пациента, приверженности к приему лекарственных препаратов, приверженности к посещению ЛПУ	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) остается одним из основных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), внося весомый вклад в проблему смертности и инвалидности населения [1]. Лечение больных, перенесших ОИМ и нестабильную стенокардию (НС) остается весьма актуальным.

В последние годы в Российской Федерации были проведены крупные реформы в области здравоохранения, в частности были организованы, так называемые, сосудистые центры, задача которых, в первую очередь, обеспечить своевременную помощь больному с ОИМ и нестабильной стенокардией, основанную на современных клинических рекомендациях и данных доказательной медицины.

В амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения также произошли существенные изменения, направленные на улучшение качества первичной и вторичной профилактики ИБС, предотвращение развития ОИМ или снижение риска повторного инфаркта миокарда. Четких данных, отражающих динамику качества лечебной помощи в стационаре после организации сосудистых центров на сегодняшний момент нет.

Регистры острого инфаркта миокарда лучше всего позволяют оценить реальную ситуацию, отражающую клинико-демографические характеристики больных, данные анамнеза, особенности клинического течения, качество проводимой терапии и исходы больных, как в остром периоде, так и в отдаленные сроки [2-5]. Госпитальный регистр острого инфаркта миокарда в окружной больнице в городе Люберцы (Московская область, Россия, с популяцией 314 850 человек) проводится с 2005 года, а с ноября 2013 года он трансформировался в регистр острого коронарного синдрома; включает всех больных, поступающих в ЛРБ с ОИМ и НС, при этом у выживших больных оцениваются отдаленные исходы болезни [6,7].

Цель исследования – в рамках госпитально-амбулаторного регистра ЛИС - 3 оценить отдаленные исходы и особенности лекарственной терапии больных, выживших после ОКС.

Задачи исследования

1. Разработать и применить анкету-опросник для оценки особенностей лекарственной терапии после выписки из стационара, приверженности к лечению и посещению лечебно-профилактических учреждений и отдаленных исходов.

2. Оценить динамику клинико-демографических характеристик, факторов риска, динамику лекарственной терапии на догоспитальном этапе и назначаемой при выписке из кардиологического отделения за 4-летний период у пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST.

3. Сравнить клинико-демографические характеристики пациентов и оценить динамику лекарственной терапии на догоспитальном этапе и назначаемой при выписке из стационара у больных, перенесших ОИМ в 2005-2007 гг. (регистр ЛИС) а также в 2014 г. и в 2018 г. (регистр ЛИС-3), выписанных из одного и того же стационара (Люберецкой областной больницы).

4. Оценить отдаленные исходы у всех больных, включая динамику отдаленной смертности больных.

5. Оценить приверженность к приему терапии и к посещению ЛПУ у больных, перенесших ОКС в 2014 г. и 2018 г. (регистр ЛИС-3) на отдаленном этапе.

6. Оценить связь между приверженностью больных к посещению лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и приверженностью к приему ими терапии.

Научная новизна

1. Впервые в России в рамках одного и того же регистра пациентов, перенесших инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию за 13-летний период проанализированы и изучены:

- особенности клинико-демографических характеристик пациентов;
- динамика особенностей проводимой догоспитальной лекарственной терапии и рекомендованной при выписке из стационара на основании клинических рекомендаций;
- динамика отдаленной смертности

2. Выявлено, что приверженность к приему лекарственной терапии ухудшилась в обеих группах приверженных и неприверженных к посещению ЛПУ, однако в большей степени у группы пациентов, не посещающих ЛПУ.

3. Изучена ассоциация между терапией, назначенной пациентам при выписке из стационара, и отдаленным исходом основного заболевания.

4. Использованный метод анкетирования позволил выявить больных вообще отказавшихся от лекарственной терапии после перенесенных НС или ИМ на определенном этапе (treatment refusal).

Теоретическая и практическая значимость

Продемонстрирована реальная картина выполнения врачами современных клинических рекомендаций по лечению пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома. Выявлены недостатки в назначении отдельных групп препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз. Это дает возможность организаторам здравоохранения оценить эффективность проводимых современных профилактических мероприятий и принять решение об улучшении их качества;

Смодифицирована и апробирована на практике оригинальная анкета-опросник, с помощью которой можно оценивать постгоспитальную лекарственную терапию и приверженности к ней, приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений и отдаленные исходы;

Разработанная анкета-опросник может быть внедрена в реальную практику для оценки получаемой пациентом лекарственной терапии и приверженности к ней при телефонном опросе.

Данные регистра ЛИС-3 свидетельствуют о том, что часть больных (4,9%) отказываются от лекарственной терапии, что требует внимания организаторов здравоохранения.

Методология и методы исследования.

Данное исследование было частью проспективного регистра ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда), в который включены пациенты, поступившие в кардиологическое отделение ЛРБ №2 с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST». В эту часть исследования для выполнения поставленной задачи были включены пациенты с подтвержденным диагнозом острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия: 104 пациента из поступивших в стационар за первые 9 месяцев 2014 г. и 223 пациента - за первые 9 месяцев 2018 г.

Положения, выносимые на защиту

1. Клинико-демографические и анамнестические характеристики больных за 4 летний период (2014 и 2018 гг.) не изменились за небольшим исключением, отмечается более частое выполнение КАГ + ЧКВ в лечении пациентов в остром периоде в 2018 г. Отмечена некоторая положительная динамика рекомендуемой при выписке терапии за изученный период.

2. Отмечено существенное снижение отдаленной смертности больных, перенесших ОИМ, произошедшее через 9-13 лет после проведения регистра ЛИС.

3. Высокая приверженность к посещению ЛПУ после выписки из стационара связана с лучшей приверженностью к приему лекарств.

4. Терапия, назначенная при выписке из стационара, в целом соответствует современным клиническим рекомендациям.

5. Несмотря на улучшение качества соблюдения клинических рекомендаций, сохраняется процент пациентов (4,9%), которые самостоятельно отказываются от приема лекарственной терапии не зависимо от посещения ЛПУ после выписки из стационара.

Степень достоверности и апробация результатов

Использованы достоверные научные методы обоснования полученных результатов, выводов и рекомендаций. Проанализированы результаты работ российских и зарубежных авторов по вопросам данной тематики. Объем материала (n=327) достаточен для решения поставленных задач.

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 30 марта 2023 года (протокол № 63/1). Диссертация рекомендована к защите. Основные положения диссертации нашли своё отражение в докладах на российских научных форумах и конференциях: Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровья населения России» (Москва, 2019 гг.).

Личный вклад автора заключается в отборе пациентов в исследование, согласно критериям включения и исключения; изучении архива историй болезни в стационаре; интерпретации ЭКГ у пациентов, включенных в исследование; обзвоне пациентов; сборе и анализе клинико-anamnestических данных с помощью статистических баз данных; поиске не ответивших на телефонный звонок больных; заполнении анкет при помощи изучения архива поликлиник и статистических баз данных поликлиник; составлении базы данных для статистической обработки материала; анализе и интерпретации полученных статистических данных; подготовке публикаций и докладов по результатам диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, включённых в Перечень ВАК и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, а также 4 тезисов.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования включены в практическую работу ООО «Скандинавский центр здоровья».

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 95 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и трёх приложений. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 10 рисунками. Список литературы включает 156 источников: 21 отечественных и 135 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Острый коронарный синдром определение. Эпидемиология заболевания. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной в структуре смертности в Российской Федерации (46,3%). Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2018 году составила 52,6% в структуре смертности от БСК, из них ИМ – 6,5% (54427 человек) [8].

ОКС в 3–4 раза чаще регистрируется у мужчин, чем у женщин в возрасте до 60 лет, но в возрастной группе старше 75 лет – чаще регистрируется у женщин [9].

В РФ ежегодно регистрируется в среднем 520 000 случаев ОКС, из них ИМ составляет 36,4%, НС – 63,6%. Лечение пациентов с ОКС связано со значительными расходами со стороны государства. В России в 2009 г. прямые затраты, ассоциированные с ОКС, составили 20,9 млрд руб. Непрямые затраты (связанные с временной нетрудоспособностью и преждевременной смертностью трудоспособного населения, выплатами по инвалидности) составили 53,5 млрд. руб. [10].

Острый коронарный синдром- это любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих предположить острый ИМ или нестабильную стенокардию, т.е. обострение ИБС, объединенных общим патогенетическим механизмом.

Особенности кодирования заболевания по Международной статистической классификации болезней.

I 20.0 Нестабильная стенокардия

I 21. Острый инфаркт миокарда**I 21.0.** Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда.**I 21.1.** Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда.**I 21.2.** Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций.**I 21.3.** Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации.**I 21.4.** Острый субэндокардиальный инфаркт миокарда.**I 21.9.** Острый инфаркт миокарда неуточненный.**I 22. Повторный инфаркт миокарда****I 22.0.** Повторный инфаркт передней стенки миокарда.**I 22.1.** Повторный инфаркт нижней стенки миокарда.**I 22.8.** Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации.**I 22.9.** Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации.**I 24. Другие формы острой ишемической болезни сердца.****I 24.8.** Другие формы острой ишемической болезни сердца.**I 24.9.** Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

ОКС является симптомокомплексом, предварительным «входным» диагнозом, бывает ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST, с помощью которого врач может сориентироваться в дальнейшей тактике ведения пациента, в сроках реваскуляризации миокарда. В зависимости от степени нарушения кровоснабжения в коронарной артерии и выраженности повреждения миокарда сердца, на ЭКГ может сформироваться подъем сегмента ST или ОКС может протекать без подъема сегмента ST. После получения результатов тропонинового теста, диагноз ОКС трансформируется в инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или в не кардиологический диагноз. ОКС, как правило, является следствием тромбоза коронарной артерии (КА). Тромб возникает чаще всего на месте разрыва «нестабильной» атеросклеротической бляшки – с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрышкой, однако возможно образование окклюзирующего тромба

на месте гемодинамически незначимого стеноза КА при дефекте эндотелия КА над атеросклеротической бляшкой, который может быть источником дистальной эмболизации сосудистого русла КА, что может также быть причиной ишемии и некроза миокарда. При ОКС со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ в отличие от ОКС без подъема сегмента ST присутствует длительная окклюзия крупной КА, вызывающая трансмуральную ишемию миокарда.

Также возможны вторичные причины, которые приводят к дисбалансу между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой (ИМ 2 типа по Четвертому универсальному определению), к спазму, диссекции, тромбозу и ишемии, инфаркту миокарда: анемия, гипоксемия, воспаление, инфекция, лихорадка, а также метаболические или эндокринные расстройства (в частности, гипертиреоз), прием запрещенных препаратов.

Зона повреждения после перенесенной НС и ОИМ может быть различной. В следствие обширного повреждения миокарда, развивается процесс ремоделирования сердца, что приводит к нарушению его насосной функции, формированию зон нарушенной сократимости, в следствие чего часть миокарда выпадает из сокращения, неповрежденная сердечная мышца испытывает повышенную нагрузку, что может привести к формированию сердечной недостаточности. Принятые своевременно меры по реваскуляризации миокарда и прием пациентом после перенесенного ОКС групп препаратов, улучшающих прогноз у данной категории пациентов доказанно снижают риски осложнений.

1.2. Диспансерное наблюдение

После выписки из стационара рекомендуется диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими ОКС (ОИМ или НС) для реализации комплекса мер по профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, своевременной коррекции терапии и повышения приверженности к лечению [11, 12].

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.) и приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. №173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми", диспансерное наблюдение пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в течение 12 месяцев после оказания медицинской помощи в стационарных условиях медицинских организаций, осуществляется врачом-кардиологом. Минимальная периодичность диспансерных приемов – не реже 2 раз в год.

1.3. Медикаментозное лечение при ОКС, согласно клиническим рекомендациям

За последние годы принципиальных изменений в рекомендованных лекарственных препаратах после перенесенного ОКС не было.

Бета-адреноблокаторы

Данная группа препаратов рекомендована при сохраняющейся ишемии миокарда для уменьшения выраженности ишемии миокарда и профилактики связанных с ней осложнений, если к препаратам этой группы нет противопоказаний [35-41]. При ХСН с сниженной фракцией выброса после перенесенного ОКС без подъема сегмента ST доказал эффективность прием β -АБ (метопролола сукцината, карведилола и бисопролол) для снижения риска смерти и положительного влияния на прогноз если к препаратам этой группы нет противопоказаний [42-48].

В настоящий момент целесообразность приема бета-адреноблокаторов для улучшения прогноза после ОКС без подъема сегмента ST с ФВ ЛЖ $>40\%$ не доказана.

Блокаторы кальциевых каналов

Рутинное назначение блокаторов кальциевых каналов после перенесенного

ОКС не рекомендуется. [49-61]. При возобновлении ишемии миокарда и противопоказаниях к β -АБ для уменьшения симптомов возможен прием верапамила или дилтиазема, если нет значимого снижения фракции выброса и при отсутствии противопоказаний [62-67]. Также недигидропиридиновые производные могут быть использованы с целью контроля ритма при постоянной форме фибрилляции предсердий, пролонгированные дигидропиридиновые производные (в частности, амлодипин) могут применяться при невозможности контролировать артериальную гипертонию другими средствами.

Ингибиторы АПФ, ангиотензина II антагонисты, антагонисты минералкортикоидных рецепторов

У пациентов после перенесенного ОКС с гипотензивной целью показан прием иАПФ. Положительно влияют на прогноз и препятствуют ремоделированию миокарда иАПФ у пациентов с различными формами ХСН, с наличием в анамнезе сахарного диабета и хронической болезнью почек (ХБП) [68–78]. При побочных реакциях на фоне приема иАПФ рекомендуется переход на ангиотензина II антагонисты, которые также облачают положительным влиянием на прогноз [79-84].

Липидоснижающая терапия

С начала госпитализации с ОКС всем пациентам показан прием статинов в высокоинтенсивных дозах и продолжить прием после [85–89].

После перенесенного ОИМ и НС рекомендуется поддерживать уровень ХС ЛПНП $< 1,4$ ммоль/л и добиваться его снижения как минимум на 50% от исходных значений ХС ЛПНП для снижения риска повторных ишемических событий [90–94].

Антитромботическая терапия

У пациентов с ОКС в начале лечения рекомендуется тройная антитромботическая терапия (сочетание АСК, ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов и антикоагулянта) с последующим переходом на сочетание АСК с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов или на сочетание с новыми

пероральными антикоагулянтами или варфарином под контролем МНО в комплексе двойной или тройной антиагрегантной терапии. [95-130].

Антиагреганты у пациентов, не имеющих показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов

Пожизненно долгий прием АСК рекомендуется всем пациентам после перенесенного коронарного события при отсутствии противопоказаний в качестве вторичной профилактики, для снижения риска суммы случаев смерти. У пациентов после перенесенного ОКС, с высоким ишемическим риском и низким риском кровотечений к сочетанию АСК и клопидогреля рекомендуется рассмотреть возможность добавления ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки сроком на 12 месяцев и более в отдельных случаях с целью снижения риска неблагоприятных исходов [150].

У пациентов после перенесенного ОИМ и НС рекомендуется продолжать двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин в комбинации с клопидогрелем, празугрелем или тикагрелором) на протяжении 12 месяцев вне зависимости от тактики лечения и типа установленного стента для коронарных артерий, если нет высокого риска кровотечений, с целью уменьшить риск ишемических осложнений.

При риске кровотечений выше, чем ишемические риски после перенесенного ОИМ и НС возможно рассмотреть уменьшения длительности двойной антитромбоцитарной терапии используя шкалы рисков, с целью обеспечить наилучший баланс эффективности и безопасности антитромботического лечения [131-143]. При высоком ишемическом риске и низком риске кровотечений возможно продление двойной антитромбоцитарной терапии на более длительный срок для дополнительного снижения риска неблагоприятных исходов. При этом соотношение пользы и риска продления двойной антитромбоцитарной терапии должно регулярно пересматриваться, используя оценочные шкалы. [144, 145-149].

Для снижения риска кровотечения в определенных группах во время

двойной и тройной антиагрегантной терапии использовать ингибиторы протонного насоса [150–155].

Антитромботическая терапия у пациентов с ОКСбпСТ, нуждающихся в длительном пероральном приеме антикоагулянтов

При необходимости пролонгированного пожизненного долгого приема антикоагулянтов, у пациентов после перенесенного ОИМ и НС, подвергнутых стентированию КА, рекомендуется сочетание перорального приема антикоагулянта с АСК и клопидогрелом (тройная антитромботическая терапия) длительностью от 1 недели до 3 месяцев, в зависимости от того, какие риски более преобладают: ишемические или кровотечения, с дальнейшим переходом на двойную антиагрегантную терапию вплоть до 12-го месяца и последующей отменой антитромбоцитарных препаратов для снижения риска коронарных и тромбоэмболических осложнений.

1.4. Регистры

Регистры острого инфаркта миокарда лучше всего позволяют оценить реальную ситуацию, отражают клинико-демографические характеристики больных, данные анамнеза, особенности клинического течения, качество проводимой терапии и исходы больных, как в остром периоде, так и в отдаленные сроки [3-5].

Регистр это когортное проспективное эпидемиологическое исследование, в которое включаются все лица с изучаемой патологией. Регистр является организованной системой сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном состоянии или получающих/получивших конкретное лечение. По своим особенностям регистры более близки к эпидемиологическим исследованиям. Важнейшей особенностью регистров является то, что они организованы как проспективные исследования, т.е. все процедуры исследования происходят после наступления клинических исходов. И в этом состоит их основное отличие от официальной статистики и

некоторых эпидемиологических исследований, в которых оценивают ретроспективные данные. Здесь же необходимо отметить, что медицинские данные, собираемые государственными службами России в настоящее время, не отражают в полной мере всех аспектов, касающихся лечения обострений ИБС [31, 32, 33]. Важным для понимания сути регистров является определение различий между ними и рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ). Среди этих отличий наиболее важен принцип набора больных. Так, в регистры включают всех пациентов с тем заболеванием, которое изучается. Случайный принцип включения больных — основной принцип регистров. В отличие от них, для участия в РКИ набирают больных, отобранных в тесных рамках критериев включения и невключения. С одной стороны, такой принцип позволяет избежать влияния посторонних факторов, которые могут подействовать на результаты исследования. Напротив, введение очень строгих ограничений для участия больных в исследовании само по себе служит ограничением и привносит в исследование систематическую ошибку, отклонение («bias»), которое по мнению С.В. Granger и В.Ж. Gersh, ограничения при включении больных в РКИ приводят к снижению мощности оценки исследуемого лечения в отдельных подгруппах, а также не дают в полной мере сравнить новые лекарственные препараты с лучшими из существующих [34]. Это, несомненно, сказывается на том, что в РКИ, по результатам которых формируют практические рекомендации, попадают не совсем те больные с ОКС, к которым эти рекомендации применяются. Правильное и точное лечение ОКС, прописанное в текстах современных рекомендаций, позволяет улучшить результаты лечения и положительно сказывается и на краткосрочных и долговременных исходах. Регистры ОКС, являясь отражением реальной клинической практики, с одной стороны показывают, насколько действительно применяются положения рекомендаций, а с другой — сами участвуют в их формировании. Очень важно, что не только сам факт организации и проведения регистров ОКС помогает оценить лечение в стационаре и понять пути улучшения исходов заболевания. Регистры

оказываются надежным инструментом только тогда, когда их организация выполнена по всем правилам и с соблюдением всех необходимых требований.

Уже в течение нескольких десятилетий регистры ОИМ (в последнее время чаще регистры ОКС) регулярно проводятся в разных странах мира, причем масштаб их варьирует от отдельных клиник (и даже отделений в клиниках), до крупных регионов, целых стран и даже групп стран (международные регистры). Существующие регистры острого инфаркта миокарда в нашей стране (таблица 1) в основном просто регистрировали то, что происходило с больными в условиях стационара.

Таблица 1 – Российские госпитальные регистры ОКС

Название регистра	Годы	Охват	Критерии включения	Оценка отдаленного прогноза	Оценка прогностических факторов
Регистр ОИМ, Томск	1984-1998	13615	последовательно	5 лет *	Нет
Регистр ОИМ, Якутск	2004-2006	799	последовательно	нет	Нет
Рекорд, 18 стационаров, 10 городов	2007-2008	796	последовательно	6 мес**, 12 мес***	Нет
Регистр ОКС, Краснодар	2008	776	последовательно	нет	Нет
Рекорд 2, 7 стационаров, 7 городов	2009-2011	1656	последовательно	12 мес***	Нет
Регистр ОИМ, Новосибирск	1977-по н.в.		последовательно	нет	Нет
Федеральный регистр ОКС	2008- по н.в.		последовательно	нет	нет
Регистр ЛИС	2005-2012	*****1133	последовательно	да	да
Регистр ЛИС-3	2012-по н.в.		последовательно	да	да
Регистр ОКС, Хабаровск	2014 год	321	последовательно	2,5 года	да
Рекорд 3, 47 стационаров 37 городов	Март-апрель 2015 г	2370	последовательно	Март-апрель**** 2015 г	да

Продолжение таблицы 1

Регистр ОКС, Ростов-на-Дону	Июль- декабрь 2016	327	последова- тельно	12 месяцев	нет
--------------------------------	--------------------------	-----	----------------------	------------	-----

*- только 1997г.

** отклик менее 50%.

*** только заявлено, но не выполнено

**** отклик через 12 месяце из 1498 пациентов , выписанных из стационара составил 64,5% от тех , с кем пытались связаться и 43,0 от всех выписанных

***** приводятся данные за разные годы

В регистре "Рекорд" делалась попытка оценить отдаленную выживаемость больных, однако в регистре «Рекорд» это так и осталось попыткой, так как даже через 6 месяцев удалось выявить судьбу менее чем 50% больных. Согласно данным Эрлиха А.Д. и соавт. в регистре РЕКОРД-3 принимали участие специально отобранные клиники, а отклик пациентов составил не более 60% [19].

Регистр ЛИС – это один из немногих регистров в РФ, который изучает отдаленные исходы после ОИМ. Важно, что регистр ЛИС проводится в одном и том же районе и больнице.

Регистр Лис 3 является продолжением регистра ЛИС-1, госпитальный регистр острого ИМ ЛИС-1 (2005–2007 гг., n = 1133), проводился на базе трех стационаров Люберецкого района; 172 пациента (15,2%) умерли в стационаре. Данные о пациентах были получены из архива историй болезней и внесены в «Карты больного с острым ИМ, поступившего в стационар» [2].

1.5. Клинико-демографические характеристики пациентов до развития ОКС

По данным Португальского регистра ОКС, в котором период наблюдения длился 15 лет, до 2016 года было включено 45 141 включенных записей средний возраст, которых составлял 66 ± 13 лет, 70,9% мужчин (26,0% в возрасте ≥ 75 лет), при этом демографические характеристики оставались стабильными на протяжении многих лет. Наиболее распространенным фактором риска была АГ (64,5%), за которой следовали дислипидемия (48,9%), сахарный диабет (28,4%) и

курение (25,4%). Распространенность сердечно-сосудистых факторов риска и история предшествующего чрескожного коронарного вмешательства увеличились с годами. Связь с сопутствующими заболеваниями также важна: у 7,2% пациентов в анамнезе был инсульт или транзиторная ишемическая авария, у 4,0% - заболевание периферических сосудов, у 5,9% - почечная недостаточность, у 4,8% - неоплазия и у 5,5% - хроническая обструктивная болезнь легких. Эти показатели остаются стабильными, за исключением заболевания периферических сосудов, которое увеличилось с 3,2% до 5,7%. С 2010 года, процент пациентов с фибрилляцией предсердий снизился с 8,1% до 6,3% ($p < 0,001$). Следует отметить, что 43,8% записей относятся к инфарктам миокарда с подъемом сегмента ST, и эта доля остается стабильной с течением времени [13].

1.6. Отдаленная смертность

В последнее время прогноз жизни больных ОИМ в острой стадии болезни удалось значительно улучшить. Менее ясен вопрос об отдаленном прогнозе жизни больных после перенесенного ОИМ. В регистре ЛИС, в который включались все случаи ОИМ, подтвержденного в Люберецкой районной больнице (в настоящее время название – Люберецкая областная больница (ЛОБ), за период 2005-2007 гг. было показано, что через 4 года в живых осталось менее 60% больных [6].

Аналогичные ЛИС-3 показатели отдаленной смертности больных, перенесших ОИМ были зарегистрированы в амбулаторном поликлиническом регистре ПРОФИЛЬ-ИМ, который проводился в это же время, что и регистр ЛИС-3 в Москве. В регистре ПРОФИЛЬ-ИМ было выявлено аналогичное снижение смертности больных по сравнению с ЛИС, что было связано также с улучшением качества вторичной профилактики. Ранее было отмечено, что показатели смертности в исследовании ПРОФИЛЬ -ИМ оказались достаточно высокими: за 1,5 года умерло 16 больных (10%). При сравнении кривых смертности с аналогичными кривыми ЛИС -1 и ЛИС -3, принимая во внимание условность

такого сравнения (разные протоколы исследования, разные места проведения исследования), отмечено явное снижение динамики смертности в регистре ЛИС-3 и ПРОФИЛЬ -ИМ в сравнении с регистром ЛИС [14].

Похожая положительная динамика показателей смертности за 5-летний период времени была отмечена в Польском регистре острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда. Наблюдалась тенденция к снижению смертности от всех причин. Оценка совокупных исходов (смерть, инфаркт миокарда, инсульт или повторная госпитализация с сердечной недостаточностью) с поправкой на пол и возраст через 12 месяцев выявила значительную тенденцию к снижению показателей смертности [15].

1.7. Медикаментозная терапия назначаемая, после перенесенного ОКС.

Постгоспитальная терапия, отражает качество вторичной профилактики. О положительном влиянии постгоспитальной терапии свидетельствуют данные ряда исследований. Так, в исследовании, куда были включены пациенты после перенесенного ОКС из Мельбурнского регистра [16], которые были живы, в течение 30 дней после ЧКВ, пациенты были разделены на 3 категории в зависимости от качества проводимой терапии. Из 9375 включенных пациентов – 5678 (60,6%) получали оптимальную медикаментозную терапию, 2903 (31,0%) – почти оптимальную медикаментозную терапию и 794 (8,5%) – субоптимальную медикаментозную терапию. Назначение субоптимальной медикаментозной терапии было связано с более высокой смертностью через 3,9-2,2 года по сравнению с оптимальной и почти оптимальной медикаментозной терапией (16,8% против 10,5%, $p < 0,001$). Было показано, что отсутствие оптимальной медикаментозной терапии после ОКС связано с повышенным риском отдаленной смертности.

В Португалии на основании регистра ProACS [17, 18], который действует последние 15 лет, была проведена оценка конкретных показателей качества лечения ОКС. С 2002 года в исследование был включен 45 141 пациент. При

инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и при ОКС без подъема сегмента ST, инвазивная стратегия продемонстрировала значительное снижение внутрибольничной смертности. Также наблюдалось улучшение использования препаратов, указанных в клинических рекомендациях, особенно статинов. Было показано, что улучшение качества медицинской помощи при ОКС в последнее время, привело к значительному снижению смертности.

Следует отметить, однако, что рекомендованная терапия отражает лишь приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций и далеко не всегда отражает терапию, которую реально принимали больные после выписки из стационара [20].

1.8. Приверженность к терапии и посещению ЛПУ после выписки

По данным Ростовского регистра ОКС, куда было включено 327 пациентов, которые находились на стационарном лечении по поводу ОКС: 199 (60,9%) пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и 128 (39,1%) с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Оценивалось назначенное лечение и приверженность к терапии в течение 12 мес после коронарного события, приверженность была максимальной для ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина (83,6%), двойной антиагрегативной терапии (ДАТ; 79,9%) и β -адреноблокаторам (78,1%), минимальна к гиполипидемическим препаратам (статины; 61,6%). Аналогично выявлено статистически значимое снижение приверженности к приему препаратов через 6 и 12 месяцев от начала терапии по данным Ростовского регистра ОКС [21].

В исследовании EUROASPIRE IV (2012-2013 гг.) по сравнению с EUROASPIRE I произошло увеличение пациентов, принимающих блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с 29,5% до 75,1%; β -адреноблокаторов (β -АБ) – с 53,7% до 82,6%; прием статинов достиг 85,7% в EUROASPIRE IV по сравнению с 18,5% в 1995 г [23].

В пятом исследовании российской части EUROASPIRE , куда включались 699 пациентов (16 208 пациентов в общей популяции исследования), из которых визит-интервью на отдаленном этапе посетили 399 (8 261 пациент в исследовании в целом) так же , как и в нашей работе отдельно оценивалась приверженность в отношении отдельных лекарственных препаратов. На отдаленном этапе (≥ 6 мес и < 2 лет) антиагреганты принимали 94,7% российских пациентов и 92,5% всех участников исследования, бета-адреноблокаторы – 83,2 и 81,0%, иАПФ – 60,2 и 57,3%, сартаны – 19,3 и 18,4%, антагонисты калия – 21,1 и 23,0%, нитраты – 9,0 и 18,2 %, диуретики – 31,8 и 33,3%, статины – 88,2 и 80,8%, антикоагулянты – 8,8 и 8,2% пациентов соответственно. Высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию получали 54,0% пациентов в российских центрах и 60,3 % в исследовании в целом [22].

В исследовании EUROASPIRE V оценка приверженности к терапии у российских пациентов практически не отличалась от среднеевропейских показателей, за исключением противодиабетических препаратов, в отношении которых российские участники несколько чаще заявляли о 100 % приверженности. Среди регистров с доступными данными долгосрочного наблюдения за пациентами, перенесшими острый коронарный синдром, длительность отдаленного этапа исследования EUROASPIRE V была сопоставима с длительностью Хабаровского регистра ОИМ [26], где приверженность оценивалась с помощью опросника Мориски–Грина, она составила через 2,5 года после выписки всего 72 % (включали приверженных пациентов 4 балла и недостаточно приверженных (3 балла) в сравнении с нашим исследованием 92,9% (общая приверженность к приему лекарств). По данным проспективной части Хабаровского регистра ОИМ из 292 пациентов, выписанных из стационара, через 2,5 года статус удалось определить 274 пациентов, из которых умерли 45 больных (16,4%), в нашей работе отдаленная смертность составила 59 пациента (18%). В этом исследовании через 2,5 года после референсного события частота применения ацетилсалициловой кислоты

составила 87,8 %, статинов – 65,1%, β -АБ – 73,8% (меньше, чем в EUROASPIRE V), а частота приема АРА-II была сопоставима с таковой в нашем исследовании (76,0 %). Частота использования высокоинтенсивной терапии статинами (24,0%) оказалась в 2 раза ниже, чем у пациентов в EUROASPIRE V, возможно, за счет региональных особенностей.

В исследование PURE, включались пациенты с 2003-2009г, с сердечно-сосудистым заболеванием (ишемическая болезнь сердца или инсульт), по средним данным, препараты с доказанным действием принимала небольшая часть больных. Эти данные, однако, сильно различались в развитых и развивающихся странах. Немногие люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями принимали антиагрегантные препараты (25,3%), β -АБ (17,4%), иАПФ или БРА (19,5%) или статины (14, 6%) [25].

По данным, полученным в регистре ЛИС 3, среди пациентов, которые были госпитализированы в стационар с 01.11.2013 по 31.07.2015 с диагнозом ОКС, по данным телефонного контакта через 14-34 месяца, приверженность к посещению ЛПУ после выписки из стационара значительно не отличалась от полученной в нашем исследовании: из 243 пациентов после выписки из стационара – 127 пациента высоко приверженные к посещению ЛПУ, 53 средне приверженные, а 53 неприверженные, составила 74% приверженных и 22% неприверженных к посещению лечебно-профилактических учреждений пациентами. (Диссертация Семенова Ю.В., страница 30, Схема настоящего исследования).

Заключение по обзору литературы

Таким образом, за последние годы произошли большие изменения в системе здравоохранения, в частности были организованы, так называемые, сосудистые центры, задача которых, в первую очередь, обеспечить своевременную помощь больному с ОИМ и нестабильной стенокардией, основанную на современных клинических рекомендациях и данных доказательной медицины. На сегодняшний день практикующий врач имеет

достаточно четкий алгоритм лечения больного, после перенесенного ОКС, отраженный в первую очередь в КР. Однако реальная клиническая практика существенно отличается от КР. На основании литературных данных можно заключить, что изучение реальной приверженности больных к назначенной терапии, ее связи с приверженностью к посещению ЛПУ является актуальной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика материала

Исследование проведено на базе ретроспективного и проспективного регистра ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда), который проводился в Люберецком районе Московской области. Регистрировались все случаи подтвержденного в стационаре ОИМ за 3-летний период (2005-2007 гг.) – 1133 больных, 961 пациент было выписано из стационара и проспективного регистра ЛИС-3 (Люберецкое исследование смертности больных, госпитализированных с диагнозом острый коронарный синдром), (01.11.2013 г. по настоящее время), в который включены пациенты, поступившие в кардиологическое отделение Люберецкой областной больницы с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST». Важно, что сравнение проводилось в одной и той же клинике – Люберецкой областной больнице. Была создана когорта больных, перенесших ОКС в первые 9 месяцев 2014 г. и первые 9 месяцев 2018 г., соответствующих определенным критериям включения и исключения. Указанные сроки были выбраны не случайно, так как в начале 2015 года на базе этого стационара был организован сосудистый центр, резко изменивший стратегию поступления больных в стационар и ведения их в стационаре.

Сроки отдаленного наблюдения были в среднем 3 года после выписки из стационара. Была разработана и применена анкета-опросник для оценки особенностей лекарственной терапии после выписки из стационара, приверженности к лечению и посещению ЛПУ и отдаленных исходов. Мы считали, что трехлетний срок – достаточное время для того, чтобы оценить, какие изменения произошли за указанный период. В анализ включали только выживших больных (это было одним из ограничений исследования), так как у умерших в стационаре больных невозможно было в полной мере собрать ту информацию, которая была предметом изучения и оценивались долгосрочные результаты.

2.2. Критерии включения и исключения

Критерии включения

Пациенты выписанные из кардиологического отделения ЛРБ №2 в первые 9 месяцев 2014 и 2018 гг., с установленным клиническим диагнозом ОИМ или НС.

Критерии исключения

1. Пациенты, у которых диагноз при поступлении ИМ / нестабильная стенокардия не подтвердился при выписке.
2. Высокая вероятность невозможности отслеживания жизненного статуса пациентов на отдаленном этапе- проживание за пределами Москвы и Московской области.
3. Отказ от подписания согласия на обработку персональных данных в стационаре.

2.3. Схема и дизайн исследования

Дважды, при поступлении в стационар и перед выпиской врачами кардиологического отделения, на основании данных истории болезни и опроса пациента заполнялась разработанная в отделе профилактической фармакотерапии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России стандартная карта регистра, дополненная анкетой-опросником с целью получения более подробной информации для оценки посещаемости пациентом амбулаторных учреждений и качества терапии на догоспитальном этапе (амбулаторно-поликлинический период до наступления референсного события) и при выписке из стационара. Стандартная карта регистра включает 40 вопросов, разделенных на 9 категорий: паспортные данные, социальный статус и анамнез посещаемости амбулаторных учреждений до госпитализации, факторы риска заболевания в анамнезе, интервенционные методы обследования и лечения в анамнезе, информацию о госпитализации в стационар (сроки и канал поступления), диагноз (направительный, при поступлении, при выписке), краткие сведения из истории

болезни, лечение (на догоспитальном этапе, в стационаре, рекомендации при выписке); проводилась ли КАГ и ЧКВ во время госпитализации, исход госпитализации (в т.ч. смерть в стационаре).

Далее на основании стандартной карты регистра создавалась электронная база данных, откуда в последующем были получены анамнестические данные.

Схема постгоспитальной части регистра ЛИС-3 представлена на рисунке 1.

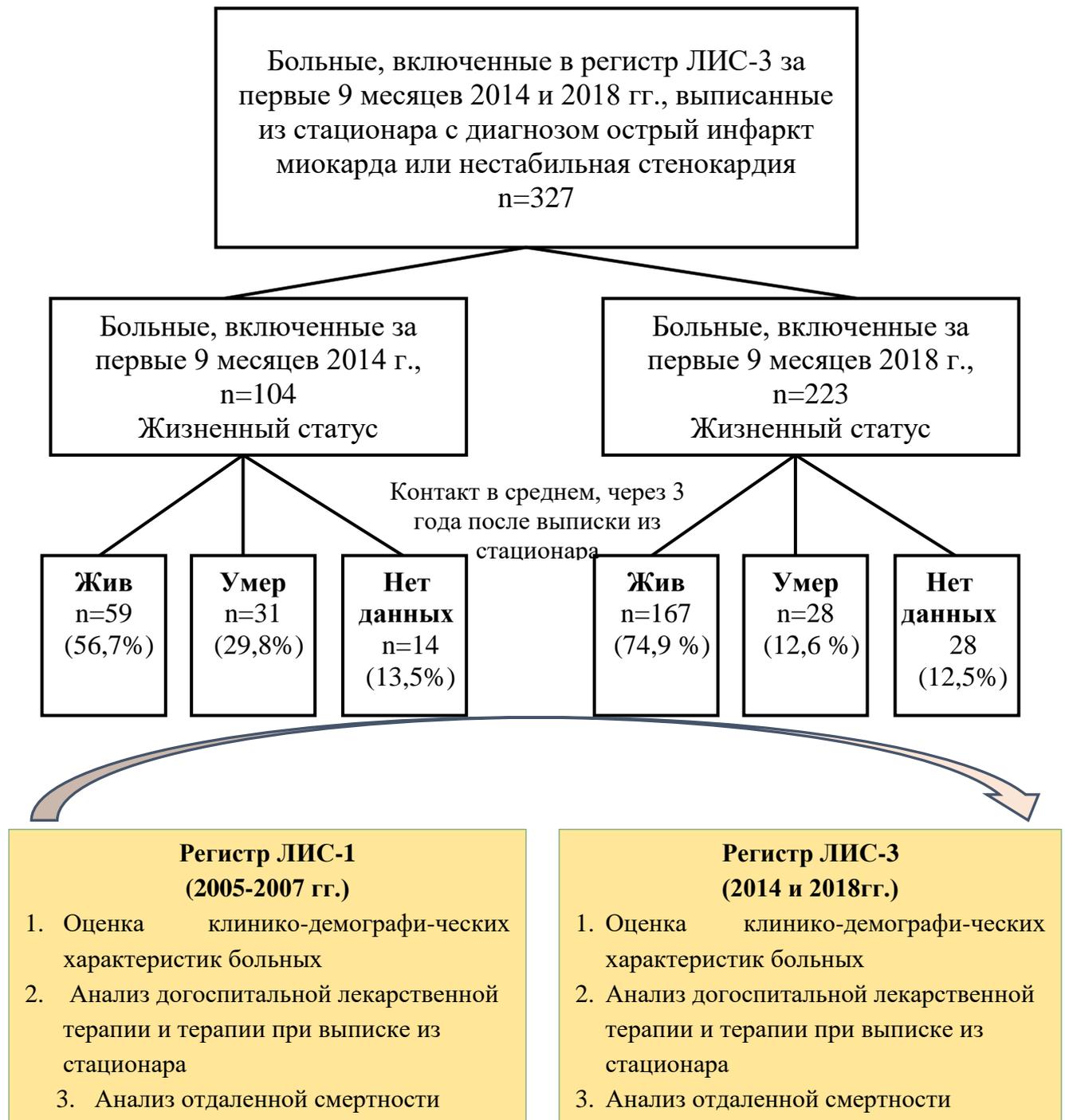


Рисунок 1 – Схема исследования регистра ЛИС-3.

Одной из частей работы было оценить динамику клинико-демографических характеристик больного, догоспитальную лекарственную терапию, терапию, рекомендованную при выписке и отдаленную смертность за 13-летний период

2.4. Контакт

Для выяснения жизненного статуса с пациентами, выписанными из стационара, был установлен контакт в среднем, через 3 года после выписки, а в случае смерти – выяснение ее причины, используя смодифицированную анкету-опросник, в которую включены вопросы о приверженности к посещению ЛПУ, частоте посещения ЛПУ, причин не посещения ЛПУ, о приверженности к приему лекарственной терапии после выписки, причинах отказа от терапии, о возможных осложнениях, исходах (рисунок 2).



Рисунок 2 – Отдаленное наблюдение, больных, включенных в регистр ЛИС-3.

В ходе телефонного опроса была получена информация о выживших больных (n=226), принимаемой ими терапии, приверженности к посещению ЛПУ, был проведен учет случаев сердечно-сосудистых событий и инвазивного лечения,

госпитализаций по поводу ухудшения течения основного заболевания за период после выписки из стационара.

2.5. Поиск больных, с которыми не состоялся телефонный контакт

Поиск не ответивших на телефонный звонок больных и заполнение анкет осуществлялся при помощи изучения архива поликлиник, было задействовано 18 поликлиник г. Люберецы, Люберецкого района (ПО 1, 2, 3, 4, 5, 6, центральное ПО), городские поликлиники в г. Жуковский, г. Дзержинский, г. Котельники, г. Лыткарино, г. Раменское, несколько поликлиник в г. Москва, использовались статистические базы «Мегаклиника», применяемой для ведения учетно-отчетных процессов в более чем в 600 медицинских организаций г. Москвы и Московской области, начиная с 2009 г., и данные индивидуальной программы реабилитации инвалида («ИПР»), куда областное бюро медико-социальной экспертизы отправляет справки о смерти населения.

2.6. Отклик

В ходе телефонного опроса отклик составил 60,5%, поиск оставшихся больных через статистические базы данных, архив поликлиник позволили повысить суммарный отклик до 87,2%. За осложнения были приняты следующие фатальные и не фатальные события после выписки: смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализация по поводу ССЗ, операции (интервенционные вмешательства на сердце и сосудах сердца), коронароангиография.

Было проведено сравнение исходных клинико-демографических анамнестических характеристик больных с известным и неизвестным жизненным статусом.

В анализ по оценке приверженности к посещению ЛПУ и приверженности к приему лекарственной терапии на момент опроса не были включены умершие пациенты за период наблюдения (59 человек), так как не было возможности

оценить посещаемость ими поликлиник и реальный прием лекарственных препаратов.

По результатам опроса пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от посещаемости ЛПУ: 1 группа – пациенты высоко приверженные к посещению ЛПУ, которые наблюдались у кардиолога или терапевта по поводу ССЗ чаще 1 раза в год, 2 группа – средне приверженные к посещению ЛПУ, которые наблюдались у кардиолога/терапевта 1 раза в год и реже и не приверженные к посещению ЛПУ, которые не обращались к терапевту/кардиологу после выписки из стационара. Была проанализирована связь приверженности к посещению ЛПУ и приверженности к приему лекарственной терапии после выписки из стационара.

2.7. Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных, выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США) в несколько этапов.

С помощью методов описательной статистики были представлены основные характеристики пациентов, включенных в регистр, в том числе, в полученных группах исследования.

Были определены абсолютные значения и процентные отношения для качественных показателей, оценка нормальности распределения количественных показателей, средние значения и стандартные отклонения для нормально распределенных количественных показателей. Для сравнения средних величин использовали t-критерий для независимых выборок, при сравнении данных с ненормальным распределением использовали критерий Манна-Уитни (U-критерий), для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей), для выявления связи частоты посещения врача ЛПУ пациентами с факторами риска, сердечно-сосудистыми и сопутствующими заболеваниями в анамнезе использовался критерий согласия

Пирсона (хи-квадрат). Для отображения и анализа выживаемости использовали кривые Каплана-Мейера. Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было <5 , использовался двусторонний критерий Фишера (F-критерий). С помощью таблиц сопряженности 2x2 определялось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Уровень статистической значимости был принят при $p < 0,05$.

Для определения факторов, связанных с развитием смертельных исходов развившихся после выписки из стационара, был проведён однофакторный регрессионный анализ, те факторы, для которых была выявлена связь со смертельными исходами за период наблюдения, были включены в многофакторный регрессионный анализ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Из 327 пациентов в регистр включены 104 (31,8%) больных, выписанных в 2014 г. и 223 (68,2%) – в 2018 г. При выписке установленный диагноз ОИМ у 78 (75%) пациентов, выписанных в 2014 г и у 164 (74%) пациентов, выписанных в 2018г., НС у 26 (25%) пациентов, выписанных в 2014 г и у 59 (26%) пациентов, выписанных в 2018г.

Из 104 пациентов, выписанных в 2014 г., жизненный статус удалось определить у 90 (86,5%) больных (36 женщин и 54 мужчины), из 223 пациентов в 2018 г. – у 195 (87,4%) пациентов (79 женщин и 116 мужчин).

Сравнительная характеристика больных, с которыми удалось установить контакт после выписки и судьба которых осталась неизвестна

Те больные, статус которых в регистре ЛИС-3 установить не удалось, по-видимому, не смогли значительно повлиять на показатели смертности, так как по основным характеристикам они не отличались от больных, жизненный статус которых был установлен.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика больных, с которыми удалось установить контакт после выписки и характеристика больных, судьба которых осталась неизвестна.

Таблица 2 – Клинико-демографические характеристики, факторы риска, сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания в анамнезе у больных с наличием/без наличия контакта после выписки из стационара, после перенесенного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии

Исходные характеристики	Наличие информации о пациенте через 1 год и более (n=327 больных)		Всего	Достоверность различий (p)*
	Есть данные (n=285 87,2%)	Нет данных (n=42 12,8%)		
Гендерно-возрастные показатели				

Продолжение таблицы 2

	Есть данные (n=285 87,2%)	Нет данных (n=42 12,8%)		
Гендерно-возрастные показатели				
Всего	285 (100%)	42 (100%)	327	0,039
Мужчины	170 (59,6%)	32 (76,2%)	202	
Женщины	115 (40,4%)	10 (23,8%)	125	
Возраст всех больных	64,0 (54,0;73,0)	57,0 (52,0;68,0)	62,0 (54,0;72,0)	0,073
Мужчины	59,0 (49,0;66,0)	57,0 (50,5;65,5)	58,5 (49,0;66,0)	0,613
Женщины	70,0 (62,0;79,0)	65,0 (56,0;80,0)	70,0 (62,0;80,0)	0,509
Социально демографические показатели и факторы риска в анамнезе				
Работает	103 (36,1%)	25 (59,5%)	128 (39,1%)	0,011
Курение	88 (30,9%)	13 (31,0%)	101 (30,9%)	0,288
Низкая физическая активность	130 (45,6%)	15 (35,7%)	145 (44,3%)	0,263
Отягощенная наследственность по ССЗ	27 (9,5%)	4 (9,5%)	31 (9,5%)	0,361
АГ	207 (72,6%)	29 (69,0%)	236 (72,2%)	0,277
СД	49 (17,2%)	5 (11,9%)	54 (16,5%)	0,494
Дислипидемия	13 (4,6%)	1 (2,4%)	14 (4,3%)	0,593
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе				
ИБС	85 (29,8%)	6 (14,3%)	91 (27,8%)	0,037
Инфаркт миокарда	50 (17,5%)	5 (11,9%)	55 (16,8%)	0,200
ФП	15 (5,3%)	0 (0%)	15 (4,6%)	0,095
ОНМК	14 (4,9%)	2 (4,8%)	16 (4,9%)	0,741
Сопутствующие заболевания в анамнезе				
Заболевания почек	8 (2,8%)	2 (4,8%)	10 (3,1%)	0,592
Анемия	8 (2,8%)	0 (0%)	8 (2,4%)	0,399
Хронические заболевания легких	16 (5,6%)	1 (2,4%)	17 (5,2%)	0,494
Язвенная болезнь	106 (37,2%)	17 (40,5%)	123 (37,6%)	0,885
Заболевания щитовидной железы	3 (1,1%)	2 (4,8%)	5 (1,5%)	0,142

Примечание: * Достоверность зависимости (по χ^2 по Пирсону) у больных с наличием признака или его отсутствием в группах пациентов с которыми был контакт (с наличием информации о нем) и с отсутствием контакта (информации).

3.2. Отдаленные исходы и осложнения

По данным опроса после выписки умерли 59 (18%) больных (31 женщина (52,5%) и 28 мужчин (47,5%)), средний возраст умерших $71,8 \pm 13,0$. Была получена информация по следующим причинам смерти у данных пациентов: внезапная смерть - 2 (3,4%), инфаркт миокарда - 10 (16,9%), другие болезни сердца - 28 (47,5%), другие причины - 1 (1,7%), заболевания легких - 3 (5,1%), ковид 19 - 1 (1,7%), кровотечения - 2 (3,4%), мозговой инсульт - 1 (1,7%), онкология - 5 (8,5%), нет данных - 6 (10,2%).

При опросе, среди выживших, были получены данные о следующих осложнениях, после выписки из стационара: инфаркт миокарда - 16 случаев (8,2%), мозговой инсульт - 5 (2,6%), госпитализации по поводу ССЗ - 104 (53,0%), операции/интервенционные вмешательства на сердце или сосудах сердца - 63 (32,1%), КАГ - 8 (4,1%) (таблица 3).

Таблица 3 – Осложнения после выписки из стационара

Смерть	59
Инфаркт миокарда	16 (8,2%)
Мозговой инсульт	5 (2,6%)
Госпитализация по поводу ССЗ	104 (53,0%)
Операции/интервенционные вмешательства на сердце или сосудах сердца	63 (32,1%)
КАГ	8 (4,1%)

3.3. Характеристика пациентов, госпитализированных в стационар в первые 9 месяцев 2014 и 2018 гг. с диагнозом острого коронарного синдрома, включенных в госпитальную часть регистра ЛИС-3

Как следует из таблицы 4, значимых различий по полу среди больных, поступивших с ОКС в 2014 и 2018 гг., не было. Возросло число работающих больных, однако это различие не было статистически достоверно.

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов, госпитализированных в стационар в первые 9 мес. 2014 и 2018 гг. с диагнозом острого коронарного синдрома, включенных в госпитальную часть регистра ЛИС-3

Гендерные характеристики		2014 г (n=104)	2018 г (n=223)	p
Пол	Мужчины	65 (62,5%)	137 (61,4%)	0,854
	Женщины	39 (37,5%)	86 (38,6%)	
Возраст (лет) (M±m)	Все больные	64,7±13,1	61,6±12,5	0,198
	Мужчины	59,3±11,8	58,3±11,6	0,793
	Женщины	73,7±10,1	66,9±11,9	0,432

Анализ частоты некоторых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (таблица 5) был существенно затруднен.

Таблица 5 – Клинико-демографические характеристики, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе у больных, включенных в регистр ЛИС-3

Факторы	2014 год (n=104)	2018 год (n=223)	p
ИБС	41 (39,4%)	50 (22,4%)	0,004
Инфаркт миокарда	16 (15,4%)	39 (17,5%)	0,550
ФП	4 (3,8%)	11 (4,9%)	0,564
ОНМК	7 (6,7%)	9 (4,0%)	0,366
Работающие	35 (33,7%)	93 (41,7%)	0,295
Низкая физическая активность	50 (48,1%)	95 (42,6%)	0,638
Отягощенная наследственность по ССЗ	7 (6,7%)	24 (10,8%)	<0,0001
Курение	38 (36,5%)	63 (28,3%)	0,215
Сахарный диабет	20 (19,2%)	34 (15,2%)	0,470
Дислипидемия в анамнезе	8 (7,7%)	6 (2,7%)	0,081
АГ в анамнезе	67 (64,4%)	169 (75,8%)	0,047

Это касается в первую очередь таких факторов риска как дислипидемия в анамнезе и отягощенная наследственность. Из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, которые можно реально оценить, необходимо отметить лишь некоторое увеличение частоты артериальной гипертонии (64,4% в 2014 г. и 75,8% в 2018 г., $p=0,047$).

При анализе частоты сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (Таблица 4) отмечено существенное снижение частоты ИБС, зарегистрированной до ОИМ (39,4% в 2014 г. и 22,4% в 2018 г., $p=0,004$). Однако частота ранее перенесенного инфаркта миокарда и мозгового инсульта за рассматриваемые периоды времени не изменилась. Практически не изменилась и частота выявленной ФП.

Что касается сопутствующих заболеваний, то их частота практически не изменилась за рассматриваемые периоды времени, за исключением заболеваний почек, которые стали встречаться в 2018 году достоверно реже (Таблица 6).

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания в анамнезе у больных, включенных в регистр ЛИС - 3

Сопутствующие заболевания в анамнезе	2014 год (n=104)	2018 год (n=223)	p
Заболевания почек	8 (7,7%)	2 (0,9%)	0,003
Анемия	4 (3,8%)	4 (1,8%)	0,386
Хронические заболевания легких	8 (7,7%)	9 (4,0%)	0,272
Заболевания щитовидной железы	3 (2,9%)	2 (0,9%)	0,285

3.4. Сравнительная характеристика проведения интервенционных методов диагностики и лечения ОКС и структура ОИМ между 2014 и 2018 гг.

При анализе частоты использования методов, связанных с попыткой реваскуляризации миокарда (рисунок 3), отмечено значительное снижение частоты тромболитика и значительное (более чем в 6 раз) увеличение частоты ангиопластики со стентированием.

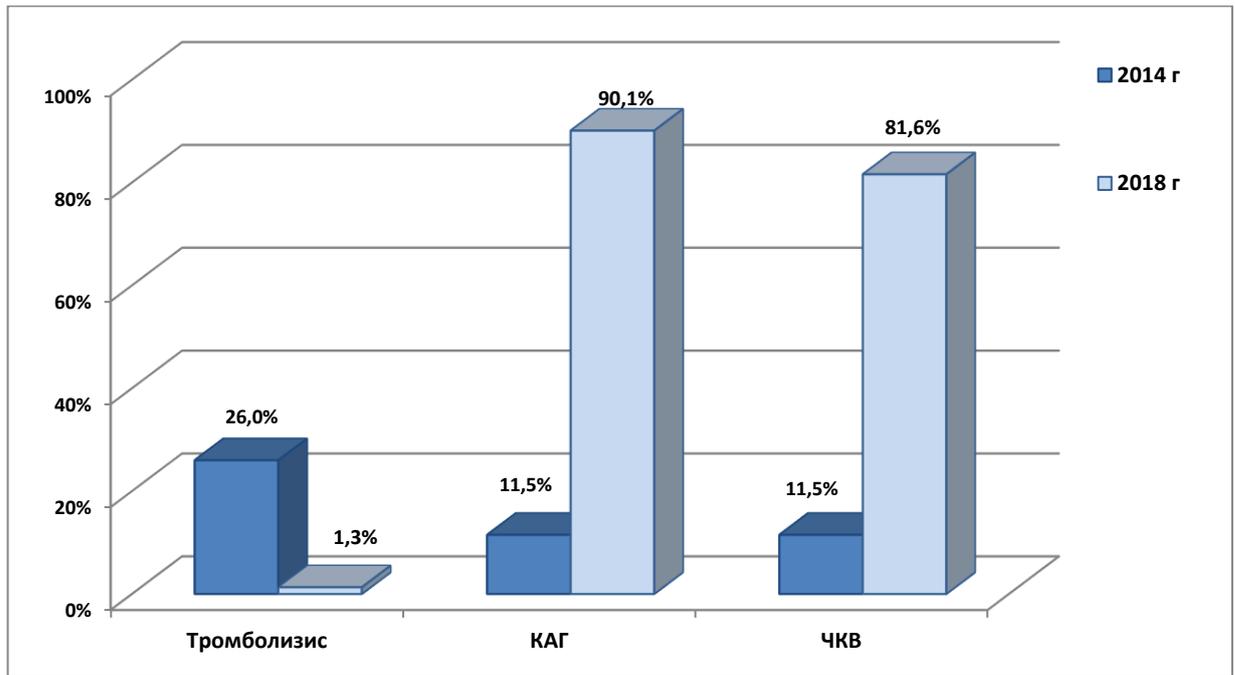


Рисунок 3 – Частота тромболизиса, КАГ и ЧКВ, проведенные больным, включенным в регистр ЛИС-3 ($p < 0,0001$).

Отмечается тенденция к снижению Q-инфарктов миокарда в 2018 году, однако достоверно значимых различий не было получено (рисунок 4).

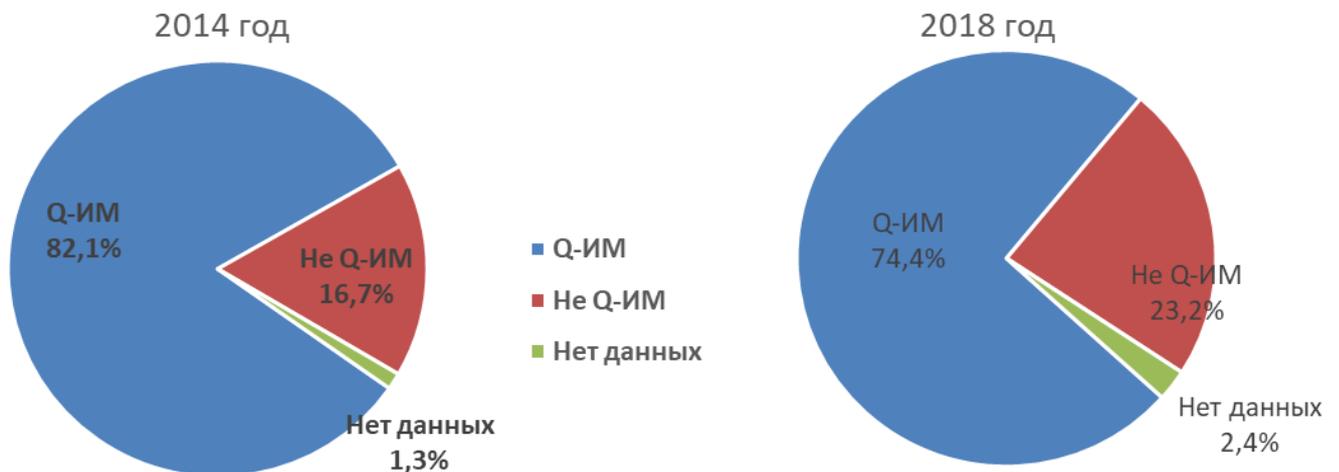


Рисунок 4 – Структура инфаркта миокарда ($p > 0,05$).

3.5. Анализ догоспитальной лекарственной терапии у больных, включенных в регистр ЛИС - 3

Анализ догоспитальной терапии показал, что больные перед развившемся ОИМ или НС в 2018 чаще получали антиагреганты, чем в 2014 г. в том числе двойную антиагрегантную терапию, иАПФ назначались реже (таблица 7). Обращает внимание существенное снижение частоты приема нитратов. Частота применения статинов возросла, однако эта разница оказалась статистически незначимой (6,7% в 2014 г. и 13,9% в 2018 г.).

Таблица 7 – Догоспитальная лекарственная терапия у больных, включенных в регистр ЛИС - 3

Группы препаратов	Год госпитализации		p
	2014 год (n=104)	2018 год (n=223)	
Ацетилсалициловая кислота	15 (14,4%)	47 (21,1%)	0,153
Другие антиагреганты	2 (1,9%)	20 (9,0%)	0,018
Двойная антиагрегантнтерапия	1 (1,0%)	16 (7,2%)	0,018
β-АБ	22 (21,2%)	46 (20,6%)	0,913
иАПФ	34 (32,7%)	44 (19,7%)	0,010
АРА II	8 (7,7%)	24 (10,8%)	0,384
Статины	7 (6,7%)	31 (13,9%)	0,060
АК	1 (1,0%)	2 (0,9%)	1,0 *
БКК	9 (8,7%)	15 (6,7%)	0,534
Антиаритмические препараты	1 (1,0%)	2 (0,9%)	1,0 *
Диуретики (все группы)	9 (8,7%)	11 (4,9%)	0,618
Петлевые	2 (1,9%)	2 (0,9%)	0,595*
Тиазиды	7 (6,7%)	8 (3,6%)	0,256*
АА	1 (1,0%)	1 (0,4%)	0,536*
Нитраты	10 (9,6%)	4 (1,8%)	0,002*
Сердечные гликозиды	1 (1,0%)	1 (0,4%)	0,536*

Примечание: * - данные с использованием точного критерия Фишера

3.6. Лекарственная терапия, рекомендованная при выписке у больных, включенных в регистр ЛИС - 3

При анализе терапии, назначенной в стационаре (таблица 8), следует в первую очередь отметить более высокую частоту рекомендаций приема двойной антиагрегантной терапии, а также иАПФ. Прием статинов как 2014 г., так и в 2018 г. рекомендовался практически всем больным. В 2018 г. существенно реже рекомендовался прием нитратов и любых диуретиков.

Таблица 8 - Терапия, назначенная при выписке больным, включенных в регистр ЛИС - 3

Группы препаратов	Год госпитализации		p
	2014 год (n=104)	2018 год (n=223)	
Ацетилсалициловая кислота	95 (91,3%)	195 (87,4%)	0,300
Другие антиагреганты	80 (76,9%)	214 (96,0%)	<0,0001
Двойная антиагрегантнтерапия	74 (71,2%)	192 (86,1%)	0,001
β-АБ	94 (90,4%)	213 (95,5%)	0,071
иАПФ	71 (68,3%)	194 (87,0%)	<0,0001
АРА II	17 (16,3%)	23 (10,3%)	0,121
Статины	101 (97,1%)	214 (96,0%)	0,759*
АК	7 (6,7%)	23 (10,3%)	0,296
БКК	13 (12,5%)	8 (3,6%)	0,002
Антиаритмические препараты	6 (5,8%)	11 (4,9%)	0,751
Диуретики (все группы)	28 (26,9%)	30 (13,5%)	0,003
Петлевые	5 (4,8%)	9 (4,0%)	0,773*
Тиазиды	19 (18,3%)	12 (5,4%)	<0,0001
АА	10 (9,6%)	11 (4,9%)	0,108
Нитраты	12 (11,5%)	2 (0,9%)	<0,0001*
Сердечные гликозиды	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,300

Примечание: * - данные с использованием точного критерия Фишера

3.7. Влияние факторов на отдаленную смертность у больных, перенесших острый коронарный синдром, выписанных из стационара

Рисунок 5 (кривые Каплана-Майера) показывает, что за время наблюдения в группе пациентов, выписанных из стационара в 2014 и в 2018 гг., отдаленная смертность практически не различалась ($p=0,997$). В связи с отсутствием различий по отдаленной смертности, и в связи с отсутствием достоверных различий между собой анамнестических характеристик до поступления в стационар, группы пациентов, выписанные из больницы в 2014 и 2018 гг., были объединены для дальнейшего анализа.

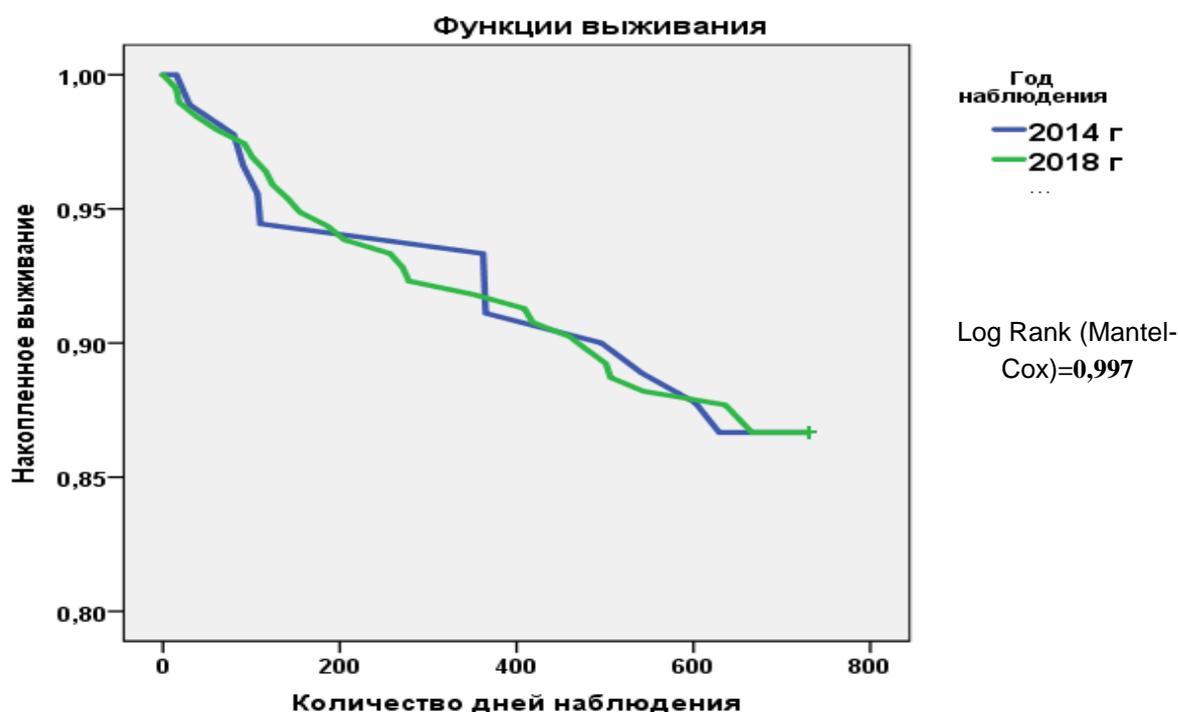


Рисунок 5 – Риск возникновения смерти в зависимости от года госпитализации.

Для определения факторов, связанных с развитием смертельных исходов развившихся после выписки из стационара, в среднем через 3 года от наступления ОКС, был проведён однофакторный регрессионный анализ, в который было включено около 17 анамнестических и клинических факторов, зарегистрированных за время лечения в стационаре и при выписке (таблица 9). Те 11 факторов, для которых была выявлена связь со смертельными исходами за

период наблюдения, были включены в многофакторный регрессионный анализ (рисунок 6). По результатам этого анализа были найдены независимые предикторы смертельных исходов, развившихся после выписки: пол ДИ 1,052-1,098; $p < 0,000$), возраст (ДИ 0,007-0,012; $p < 0,000$), сахарный диабет (ДИ 1,002-1,016; $p = 0,046$).

Таблица 9 – Ассоциация основных клинико-демографических анамнестических характеристик со смертельным исходом у больных, перенесших острый коронарный синдром

Признак		Больные с наличием информации		
		Жив	Умер	p
Гендерно-возрастные показатели				
Возраст	Частоты	226	59	
	Среднее значение	60,8	71,8	
Пол	Мужской	142 (62,8%)	28 (47,5%)	0,032
	Женский	84 (37,2%)	31 (52,5%)	
Социально-демографические показатели и факторы риска в анамнезе				
Работает		94 (41,6%)	9 (15,3%)	0,001
Курение		69 (30,5%)	19 (21,6%)	0,855
Низкая физическая активность		88 (38,9%)	42 (71,2%)	0,000
Отягощенная наследственность по ССЗ		6 (2,7%)	7 (1,9%)	0,003
АГ		158 (69,9%)	49 (83,1%)	0,044
Сахарный диабет		30 (13,3%)	19 (32,2%)	0,001
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе				
ИБС		58 (25,7%)	27 (45,8%)	0,003
Инфаркт миокарда		33 (14,6%)	17 (28,8%)	0,011
ОНМК		8 (3,5%)	6 (10,2%)	0,036
Сопутствующие заболевания в анамнезе				
Заболевания почек		6 (2,7%)	2 (3,4%)	0,761
Анемия		3 (1,3%)	5 (8,5%)	0,003
Хронические заболевания легких		10 (4,4%)	6 (10,2%)	0,088
Язвенная болезнь		8 (3,5%)	4 (6,8%)	0,270
Заболевания щитовидной железы		3 (1,3%)	0 (0%)	0,374

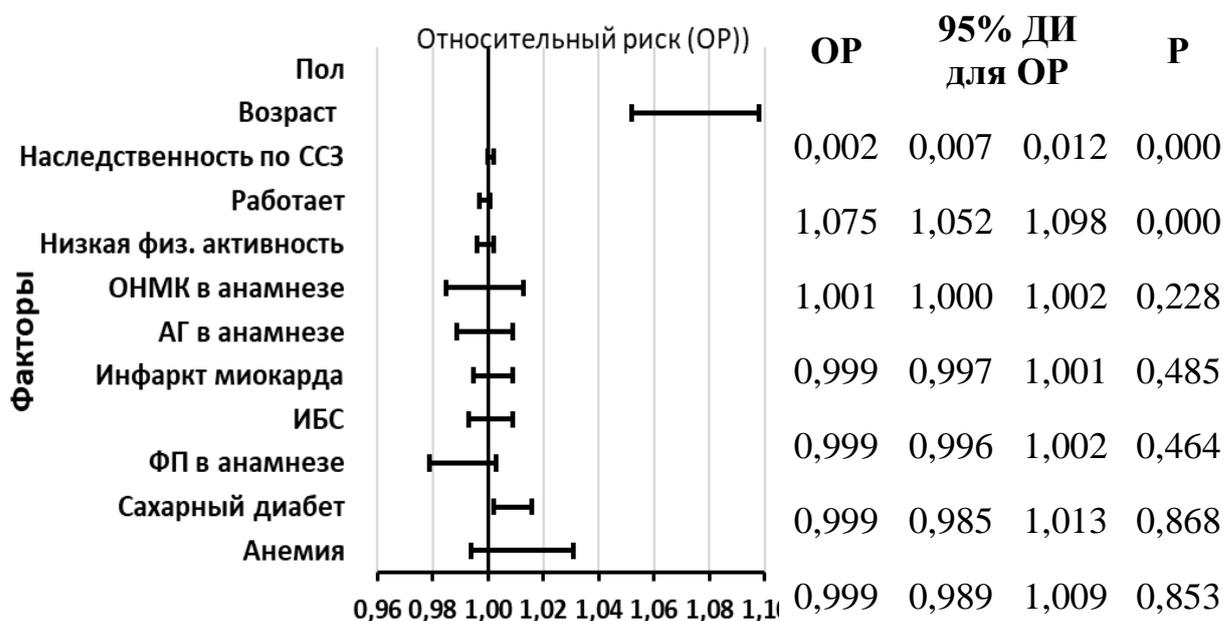


Рисунок 6 – Влияние факторов на отдаленную смертность у больных, перенесших острый коронарный синдром, выписанных из стационара.

Примечание: данные скорректированы по возрасту (кроме самого возраста) и полу (для пола только по возрасту). Данные по полу в таблице, в график не включены.

3.8. Сравнительная характеристика основных демографических показателей в анамнезе у больных, перенесших ОКС между ЛИС и ЛИС-3

В таблице 10 описаны исходные сравнительные клинико-демографические характеристики пациентов регистров ЛИС и ЛИС-3. Видно, что по большинству показателей группы не различались между собой или отличались незначительно: чаще стал встречаться малоподвижный образ жизни ($p < 0,001$) реже в регистре ЛИС-3 встречались в анамнезе ишемическая болезнь сердца ($p < 0,001$) и острое нарушение мозгового кровообращения ($p < 0,001$). Различия в частоте ИБС, по-видимому, отражают различные подходы к диагностике ИБС в регистрах ЛИС и ЛИС-3. Значительные различия в частоте дислипидемии, по-видимому, объясняются отсутствием этих данных у большинства больных в регистре ЛИС-3.

Таблица 10 – Основные клинико-демографические характеристики больных в анамнезе, перенесших острый коронарный синдром с подъемом или без подъема сегмента ST за 13-летний период

Параметр	ЛИС (n=961)	ЛИС-3 (n=327)	p
Возраст, лет	63,9±0,4	62,6±12,8	0,919
Мужчины, n (%)	540 (56,2)	202 (61,8)	0,078
Женщины, n (%)	421 (43,8)	125 (38,5)	0,078
Курение, n (%)	298 (31,0)	101 (30,9)	0,967
Малоподвижный образ жизни, n (%)	596 (62,0)	145 (44,3)	<0,001
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	30 (3,1)	31 (9,5)	<0,001
СД 2-го типа, n (%)	154 (16,0)	54 (16,5)	0,836
АГ, n (%)	731 (76,1)	236 (72,2)	0,160
Дислипидемия, n (%)	347 (36,1)	14 (4,3) ^a	<0,001
ИБС, n (%)	665 (69,2)	91 (27,8)	<0,001
ИМ, n (%)	200 (20,8)	55 (16,8)	0,118
ОНМК, n (%)	83 (8,6) ^b	16 (4,9)	0,029
ТИА, n (%)		121 (37,0)	

^aДанные о липидах отсутствовали у значительной части пациентов

^bОНМК+ТИА

3.9. Сравнение отдаленной смертности ЛИС-ЛИС3

При сравнении кривых отдаленной смертности регистров ЛИС и ЛИС-3 отмечено их значимое различие (рисунок 7). Кривые начинали отчетливо расходиться примерно через 2 года наблюдения.

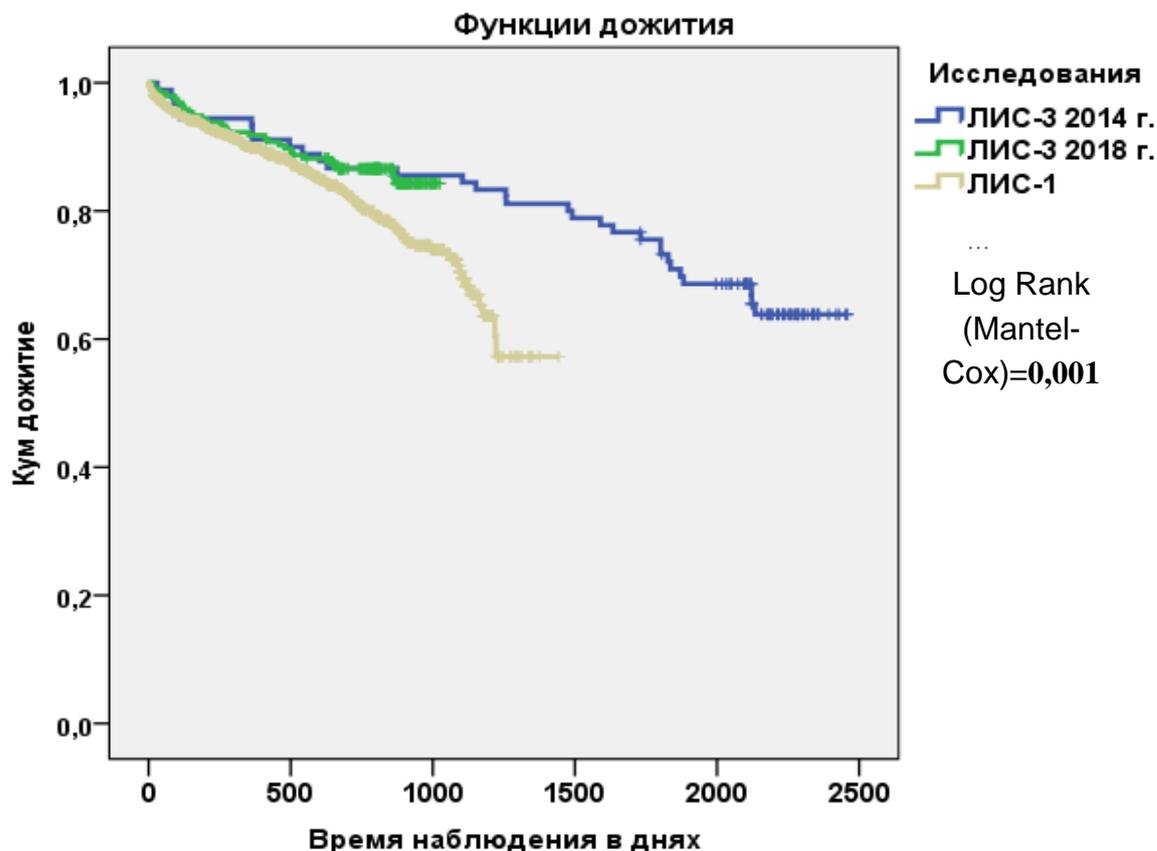


Рисунок 7 – Кривые отдаленной выживаемости больных в исследовании ЛИС и ЛИС-3.

3.10. Динамика основных групп лекарственных препаратов, получаемых больными до развития ОИМ/НС и рекомендованных при выписке из стационара за 13 летний период.

В таблице 11 отражены данные о получаемой медикаментозной терапии пациентов регистров ЛИС и ЛИС-3. В исследовании ЛИС-3 выявлено более частый прием статинов ($p < 0,001$), реже стали приниматься диуретики ($p < 0,001$) и и-АПФ ($p < 0,001$) на догоспитальном этапе.

При выписке из стационара в регистре ЛИС-3 по сравнению с регистром ЛИС отмечено более частое назначение антиагрегантов ($p < 0,001$), антикоагулянтов ($p < 0,001$), статинов ($p < 0,001$) и бета-адреноблокаторов ($p < 0,001$). Реже при выписке из стационара стали назначаться диуретики ($p < 0,001$).

Таблица 11 – Динамика основных групп лекарственных препаратов, получаемых больными до развития ОИМ/НС и рекомендованных при выписке из стационара за 13-летний период

Группа препаратов	р	До развития ОИМ или НС		При выписке		р
		ЛИС (n=961)	ЛИС-3 (n=327)	ЛИС (n=961)	ЛИС-3 (n=327)	
Антиагреганты, %	0,079	16,2	20,5	85,0	97,2	<0,001
Статины, %	<0,001	2,2	11,6	67,0	96,3	<0,001
АК, %		0	0,9	4,0	9,2	<0,001
Диуретики, %	<0,001	14,0	6,1	47,0	17,7	<0,001
иАПФ, %	<0,001	36,9	23,9	81,0	81,0	0,974
β-АБ, %	0,246	23,9	20,8	81,0	93,9	<0,001
БКК, %	0,612	8,2	7,3	14,0	6,4	<0,001

ОИМ – острый инфаркт миокарда, АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

3.11. Приверженность к посещению ЛПУ после выписки из стационара

В ходе опроса установлено, что после выписки из стационара наблюдаются 172 пациента (102 мужчины и 70 женщин), совсем не наблюдаются в ЛПУ после выписки 53 пациента (39 мужчин и 14 женщин), для 1 мужчины данные отсутствовали. Как видно из таблицы 12, все пациенты были разделены на 3 группы: высоко приверженные к посещению ЛПУ (чаще 1 раза в год) 110 больных (49,3%), средне приверженные к посещению ЛПУ (реже 1 раза в год) 60 больных (26,9%) и не приверженные к посещению ЛПУ 53 больных (23,7%), не было получено данных о частоте посещения ЛПУ после выписки у 3 человек.

Таблица 12 – Гендерно-возрастные показатели пациентов, в зависимости от степени приверженности к посещению ЛПУ

Пол	Наблюдение в ЛПУ		
	Высоко-приверженные к посещению ЛПУ	Средне-приверженные к посещению ЛПУ	Не приверженные к посещению ЛПУ
Муж.	65 (59,1%)	35 (58,3%)	39 (73,6%)
Жен.	45(40,9%)	25 (41,7%)	14 (26,4%)
Всего	110 (49,3%)	60 (26,9%)	53 (23,7)

В таблице 13 представлены данные о причинах не посещения ЛПУ: чаще всего это было хорошее самочувствие (56,6%), сложность добраться до ЛПУ (13,2%) и сложность записи к доктору в ЛПУ (13,2%).

Таблица 13 – Причины непосещения ЛПУ

Причины непосещения	Частоты
Долгое время ожидания с момента записи	7 (13,2%)
Забывчивость	1 (1,9%)
Неверие в получение качественной медицинской помощи	5 (9,4%)
Нехватка времени	2 (3,8%)
Трудно добираться	7 (13,2%)
Хорошее самочувствие	30 (56,6%)
Неизвестная причина	1 (1,9%)

Как следует из таблицы 14, больные, не посещающие поликлинику после выписки из стационара ничем не отличались от группы больных посещающих ЛПУ по социальному статусу, факторам риска, сопутствующим заболеваниям в анамнезе. Отмечены достоверные различия по наличию ИБС ($p=0,011$) и инфаркта миокарда ($p=0,024$) в анамнезе в группе не посещающих ЛПУ после выписки из стационара.

Таблица 14 – Клинико-демографические характеристики, факторы риска, сердечно-сосудистые и сопутствующие заболевания в анамнезе в зависимости от приверженности к посещению поликлиники после ОКС

Признак		Чаще 1 раза в год (n=110)	1 раз в год и реже (n=60)	Не посещали (n=53)	Нет данных (n=3)	p
Гендерно-возрастные показатели						
Возраст	Среднее значение	60,0	62,5	60,1	64,0	0,134
Пол	Мужской	65 (59,1%)	35 (58,3%)	39 (73,6%)	3 (100,0%)	
Возраст	Женский	56,9±11,4	61,1±12,1	55,7±9,1	0 (0%)	
		45 (40,9%)	25 (41,7%)	14 (26,4%)	0 (0%)	
		64,5±10,4	64,5±10,8	72,3±9,1		
Социально-демографические показатели и факторы риска в анамнезе						
	Работает	47 (42,7%)	21 (35,0%)	25 (47,2%)	1 (4,0%)	0,891
	Курение	35 (31,8%)	17 (28,3%)	16 (23,2%)	1 (4,0%)	0,742
	Низкая физическая активность	41 (37,3%)	24 (40,0%)	22 (41,5%)	1 (4,0%)	0,972
	Наследственность по ССЗ	12 (10,9%)	7 (11,7%)	5 (9,4%)	0 (0%)	0,172
	АГ	79 (71,8%)	43 (71,7%)	36 (22,8%)	0 (0%)	0,062
	Сахарный диабет	18 (16,4%)	8 (13,3%)	4 (13,3%)	0 (0%)	0,410
	Дислипидемия	0 (0%)	4 (6,7%)	2 (3,8%)	0 (0%)	0,070
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе						
	ИБС	25 (22,7%)	10 (16,7%)	21 (39,6%)	2 (66,7%)	0,011
	Инфаркт миокарда	12 (10,9%)	8 (13,3%)	11 (20,8%)	2 (66,7%)	0,024
	ФП	4 (3,6%)	2 (3,3%)	3 (33,3%)	0 (0%)	0,893
	ОНМК	2 (1,8%)	4 (6,7%)	2 (3,5%)	0 (0%)	0,425
Сопутствующие заболевания в анамнезе						
	Заболевания почек	3 (2,7%)	2 (3,3%)	1 (1,9%)	3 (100,0%)	0,958

Продолжение таблицы 14

Анемия	2 (1,8%)	1 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,799
Хронические заболевания легких	4 (3,6%)	3 (5,0%)	3 (5,7%)	0 (0%)	0,910
Заболевания щитовидной железы	2 (1,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	3 (100,0%)	0,759

3.12. Связь терапии, назначенной при выписке из стационара и отдаленный прогноз

При анализе терапии, назначенной при выписке из стационара (рисунок 7) и ее связи с отдаленным прогнозом, было выявлено, что достоверно реже при выписке была назначена двойная антиагрегантная терапия в группе пациентов, которые умерли после выписки из стационара ($p=0,005$).

10-ти пациентам среди умерших (59 человек) были назначены антикоагулянты перед выпиской из стационара, у 3-их из них в анамнезе была ФП, при опросе была получена информация про 1 случай смерти из-за кровотечения, однако у пациента в анамнезе была фибрилляция предсердий, и при выписке был рекомендован прием пероральных антикоагулянтов в лечебной дозе. 18-ти пациентам среди живых (из 226 человек) были назначена антикоагулянты перед выпиской из стационара, у 4-х из них в анамнезе была ФП. При опросе установлено, что 19 человек принимают антикоагулянты, анализируя анамнестические факторы- у 5-ти из них имеет место фибрилляция предсердий. В остальном различий в назначаемой терапии при выписке из стационара в двух группах не отмечалось.

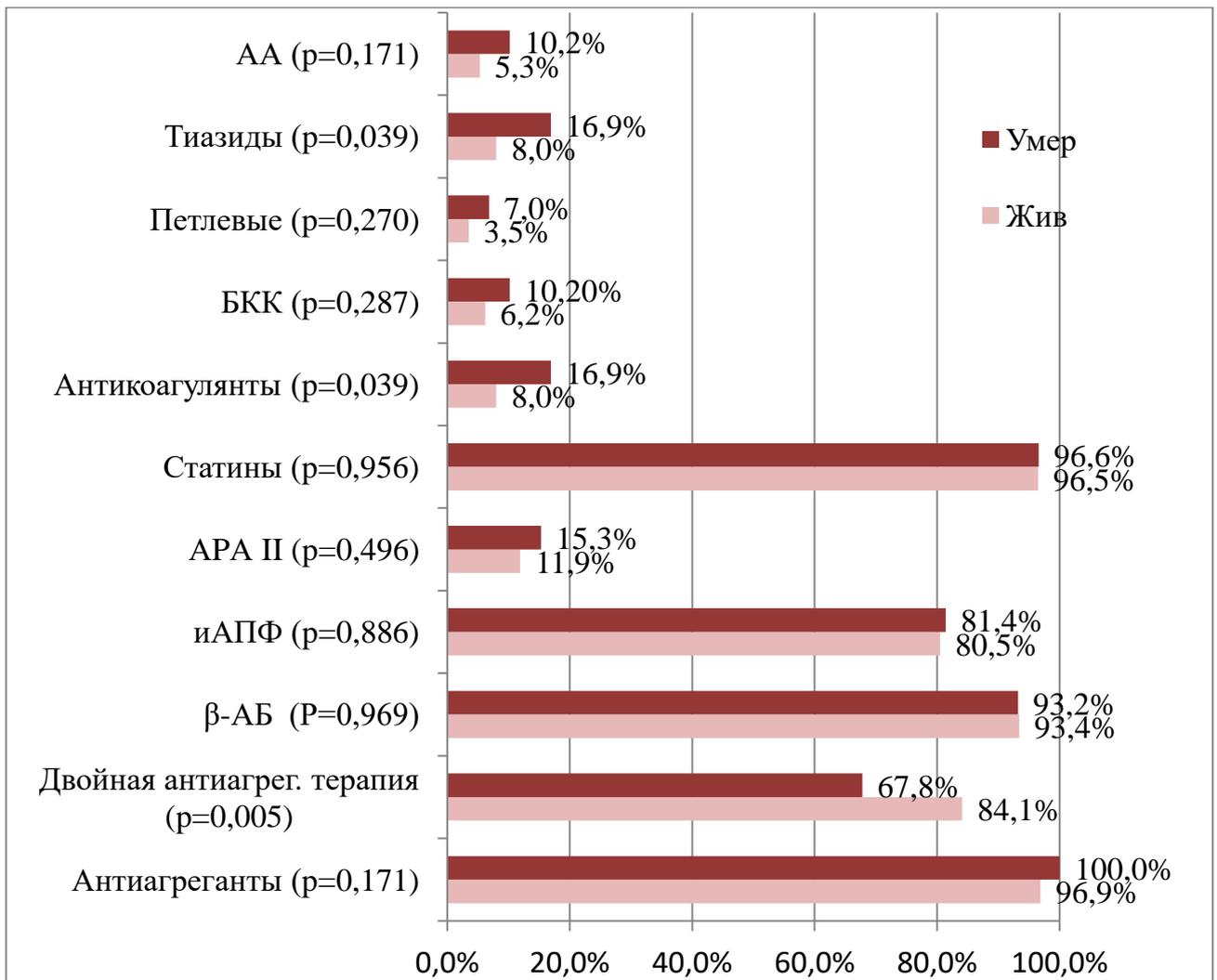


Рисунок 8 – Рекомендованная терапия при выписке из стационара в зависимости от статуса пациента на момент опроса (n=285).

3.13. Приверженность к приему лекарственной терапии после выписки из стационара

Как видно из таблицы 15 и 16, не принимали никакие группы лекарственных препаратов на момент опроса 11 (4,9%) человек, 8 из них не посещали ЛПУ после выписки из стационара, 2 человека были средне привержены к посещению ЛПУ, 1 человек был высоко приверженный к посещению ЛПУ. Все 11 пациентов самостоятельно отменяли себе терапию после выписки из стационара независимо от степени посещения ЛПУ. Была получена

информация , что среди них после выписки из стационара у 1-го пациента произошел инфаркт миокарда, 2 (18,0%) пациента были госпитализированы в стационар по поводу ССЗ, 2-им (18,2%) пациентам была проведена операция на сердце/сосудах.

Таблица 15 – Приверженность к приему лекарственной терапии в зависимости от гендерно-возрастных показателей пациентов

	Прием лекарств после выписки из стационара			Возраст		
	Приверженны к терапии	Не привержены к терапии	Не данных	Приверженные к терапии	Не приверженные к терапии	Нет данных
Муж.	131(58,0%)	9 (4,0%)	2 (0,9%)	57,4±11,6	59,3±6,9	72,5±9,2
Жен.	79(35,0%)	2(0,9%)	3 (1,3%)	65,8±10,8	69,5±6,4	65,0±8,9
Всего	210	11	5	60,6	61,2	68,0
Достоверность по полу $p=0,243$						

Таблица 16 – Характеристика пациентов, не принимающих никакой терапии после выписки из стационара на момент опроса

Ф.И.О. год рожд.	Год гос- питали- зации	Пол	Наблю- дение в ЛПУ до ОКС по поводу ССЗ	Куре- ние в анамне- зе	ССЗ в анамне- зе	Сопут- ствующие заболева- ния в анамнезе	В анам- незе КАГ, операци и на сердце и сосудах	Диагноз при выписке	КАГ в стацио- наре	Осложне- ния ОКС	Тромбо- лизис в стацио- наре	ЧКВ	Терапия, рекомен- дованная при выписке	Первич- ные конеч- ные точки	Привер- женность к посе- щению ЛПУ	Прием лекар- ственной терапии после выписки	Причина не приема лекарств
И-в 1959	2018	М	Нет	Нет	Да (ИМ, АГ)	Нет	Нет	ОИМ (Q- ИМ)	Да	Да (Наруше- ния ритма сердца)	Нет	Да	ДАТ, Б1-АБ, и- АПФ, аторва- статин	Нет	Не привержен	Не принимает	Хорошо себя чувствует
К-а 1952	2018	Ж	Нет	Нет	Да (АГ)	Нет	Нет	НС	Да	Нет	Нет	Да	Аспирин, Б1-АБ, и- АПФ, питава- статин	Нет	Не привержен	Не принимает	Хорошо себя чувствует
П-в 1953	2014	М	Нет	Да	Нет	Да (Други е)	Нет	ОИМ (Q- ИМ)	Нет	Да (Тромб в полости ЛЖ)	Да	Нет	Б1-АБ, и- АПФ, аторва- статин варфарин	Нет	Средне привержен (Планово)	Не принимает	Другое Наблюдает- ся у врача
К-в 1951	2018	М	Нет	Да	Да (АГ)	Да (Хр. Заболева- ния легких)	Нет	ОИМ (Q- ИМ)	Да	Да (Наруше- ния ритма сердца)	Нет	Да	Тикагрелор, Б1-АБ, и- АПФ, аторва- статин, прадакса	Нет	Не привержен	Не принимает	Хорошо себя чувствует
Ш-о 1970	2014	М	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	ОИМ (Q- ИМ)	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б1- АБ, и- АПФ, К-сб. диуретик	Нет	Не привержен	Не принимает	Хорошо себя чувствует

Продолжение таблицы 16

К-ь 1954	2014	М	Нет	Нет	Нет	Да (Другие)	Нет	ОИМ (Q- ИМ)	Нет	Да (Нару- шения ритма)	Нет	Нет	ДАТ, Б1- АБ, аторва- статин	Нет	Не привержен	Не принимает	Хорошо себя чувствует
Х-в 1947	2014	М	Нет	Нет	Да (Стен окард ия, АГ)	Нет	Нет	НС	Нет	Нет	Нет	Нет	ДАТ, Б1- АБ, АРА II, аторва- статин 20 мг	Да (госпи- тализа- ция по поводу ССЗ, ЧКВ)	Высоко привержен (Ухудше- ние само- чувствия)	Не принимает	Другое Наблюдаетс я у врача
Т-й 1951	2018	М	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	ОИМ (Q- ИМ)	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б1- АБ, и- АПФ, питава- статин	Нет	Не привержен	Не принимает	Неверие в получение качественной медицинской помощи
У-а 1943	2018	Ж	Нет	Нет	Да (АГ)	Да (Язвенн ая болезнь)	Нет	НС	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б1- АБ, и-АПФ розува- статин	нет	Средне привержен (Планово)	Не принимает	Другое Наблюдаетс я у врача
В-в 1969	2018	М	Нет	Да	Нет	Да (Гепат ит)	Нет	ОИМ (Q- ИМ)	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б1- АБ, и- АПФ, аторва- статин	Нет	Не привержен	Не принимает	Хорошо себя чувствует
Т-в 1957	2018	М	Нет	Нет	Да (АГ)	Нет	Нет	ОИМ (Q- ИМ)	Да	Нет	Нет	Да	ДАТ, Б1- АБ, и- АПФ, аторва- статин	Да (ОИМ, госпи- тализа- ция по поводу ССЗ, ЧКВ)	Не привержен	Не принимает	Хорошо себя чувствует

3.14. Клинический пример отказа от терапии после выписки из стационара

Как отмечено выше, на момент опроса 11 больных вообще не принимали никакой терапии и это не зависело от частоты посещения ЛПУ после выписки из стационара. Приводим клинический пример одного из таких больных. Мужчина 20.02.1957 года рождения в 2018 г. перенес острый инфаркт миокарда, проходил по этому поводу лечение в ЛРБ 2 (ЛОБ). Известно, что пациент женат, образование среднее, не работает, на пенсии, не курит, до референсного инфаркта миокарда не наблюдался у врача амбулаторно, не принимал лекарственные препараты. В анамнезе у пациента АГ, других ССЗ нет, сопутствующих заболеваний не было на момент госпитализации. В стационаре была проведена КАГ и ЧКВ. При выписке был рекомендован прием двойной антиагрегантной терапии (аспирин 100 мг и клопидогрель 75 мг), β -АБ (бисопролол 5 мг), иАПФ (эналаприл 10 мг), статины (аторвастатин 40 мг).

По данным опроса, который проводился в рамках телефонного контакта 04.11.20, было выяснено, что пациент 01.01.2020 года перенес повторный инфаркт миокарда, по поводу чего вновь было выполнено ЧКВ. Пациент не наблюдался у врача терапевта/кардиолога по причине хорошего самочувствия, терапию менял самостоятельно и в момент телефонного контакта не принимал никакие группы лекарственных препаратов. В июле 2022 года были проведены попытки повторного опроса, однако по телефону с больным связаться не удалось. Пациент жив, по данным медицинской базы данных ЕМИАС.

3.15. Приверженность к приему лекарственной терапии после выписки из стационара и ее связь с приверженностью к посещению ЛПУ.

Как видно из рисунка 9, в группе пациентов высоко приверженных к посещению ЛПУ, отмечено лучшее качество приема основных лекарственных

препаратов после выписки из стационара по данным опроса: статинов (88,20%, ($p < 0,001$)), β -АБ (86,40%, ($p < 0,001$)) и дезагрегантов (90,90%, ($p = 0,001$)).

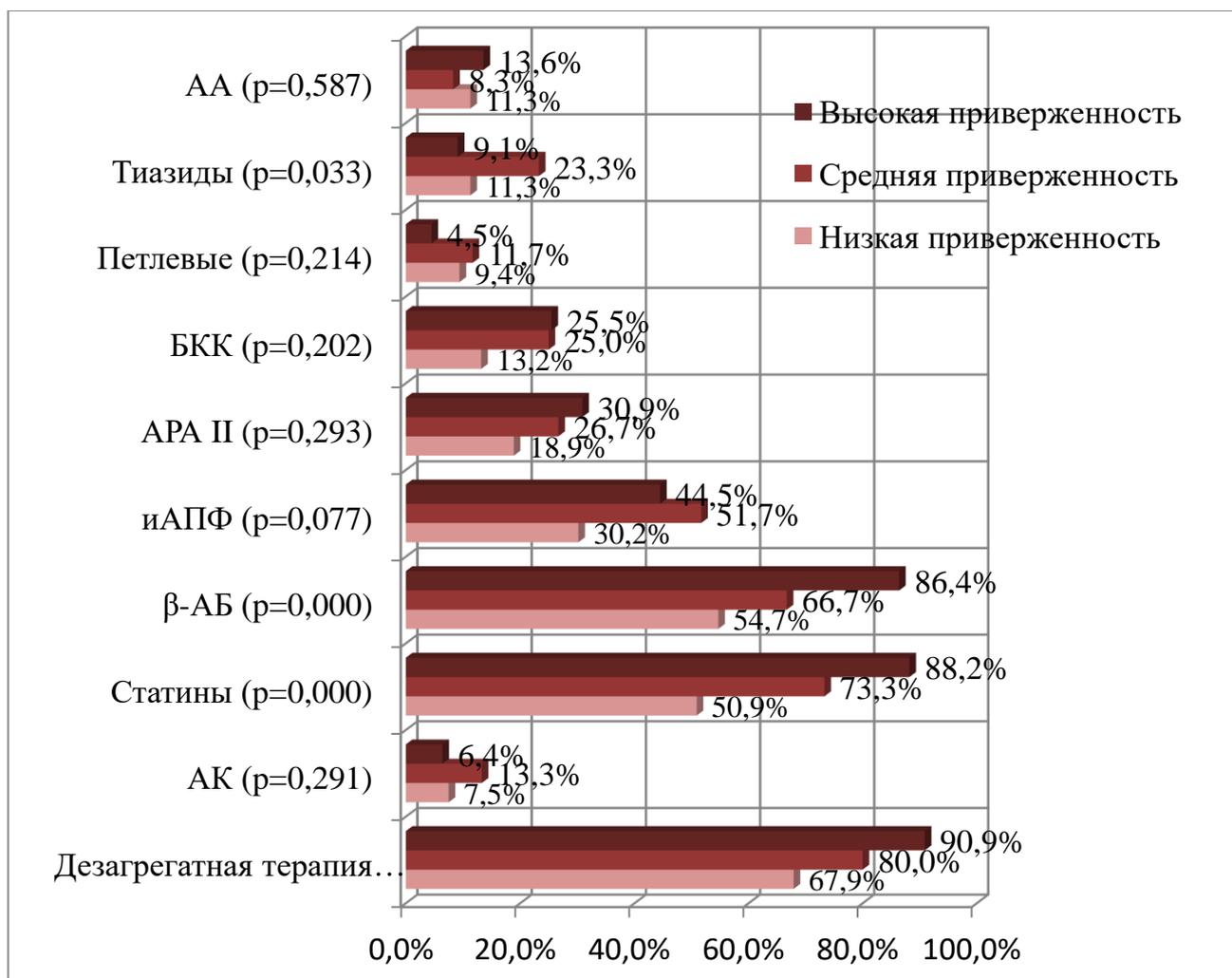


Рисунок 9 - Реально принимаемая терапия, зафиксированная при опросе, у выживших больных, в зависимости от степени приверженности к посещению ЛПУ (n=226).

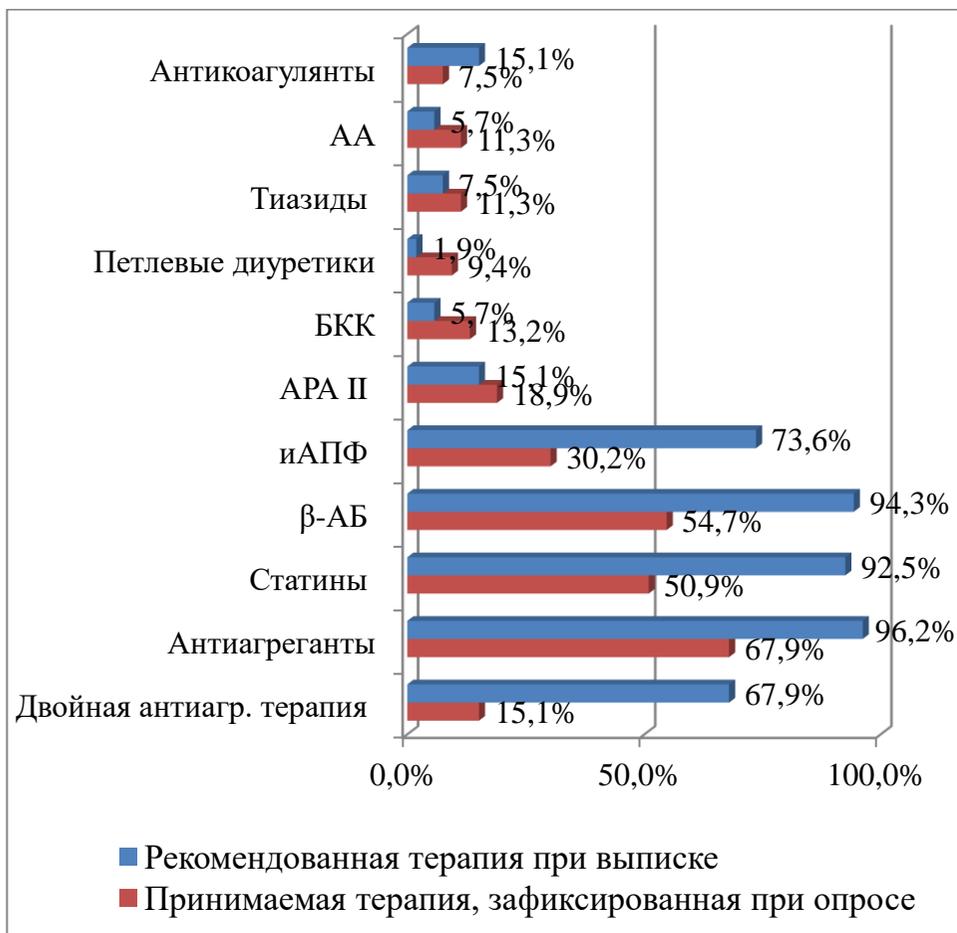
Проведено сравнение двух групп пациентов наблюдающихся и не наблюдающихся в ЛПУ после выписки из стационара и связи наблюдения с качеством приема лекарств после выписки из стационара. Рисунок 10 показывает, что в обеих группах, приверженных и не приверженных к посещению ЛПУ отмечается отрицательная динамика в приеме лекарственных препаратов после выписки из стационара, однако в группе больных, приверженных к посещению

ЛПУ после выписки из стационара приверженность к приему лекарственных препаратов ухудшилась в значительно меньшей степени.

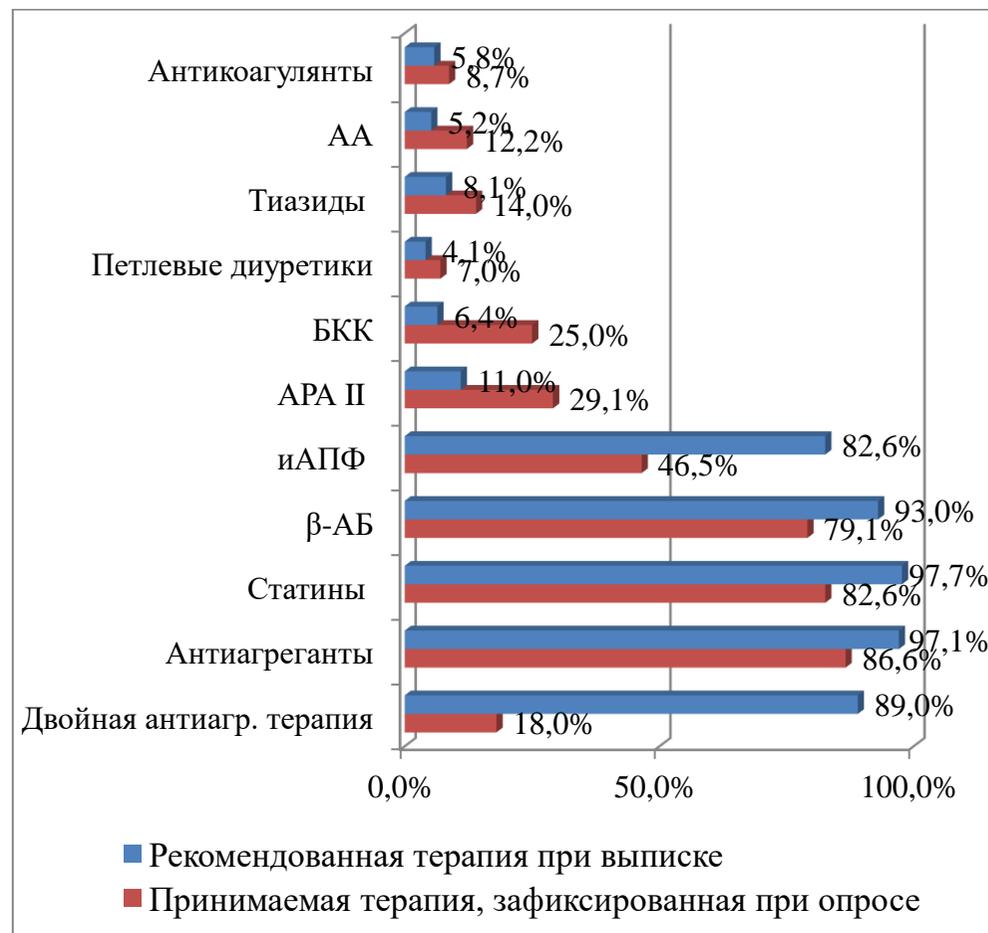
На рисунке 10 и в таблице 17 показано, что наблюдение в ЛПУ после выписки достоверно положительно влияет на приверженность к приему лекарственных препаратов, влияющих на исходы болезни после перенесенного ОКС. При сравнении двух групп, отмечено, что шанс приема антиагрегантов в группе пациентов, приверженных к посещению ЛПУ, после выписки был выше в 3,4 раза (ОШ 3,449; $p= 0,002$), бета-адреноблокаторов - в 4 раза (ОШ 4,103; $p<0,001$), статинов в - 4,5 раза (ОШ 4,450; $p<0,001$), по отношению к группе пациентов, которые не наблюдаются в ЛПУ после выписки из стационара.

Таблица 17 – Одномерный анализ лекарственных препаратов, назначенных при выписке из стационара, и принимаемых пациентами по данным опроса в зависимости от приверженности наблюдения

Факторы	ОШ	95%ДИмин	95% ДИмакс	p
Антикоагулянты	0,667	0,102	4,354	0,672
Статины	4,450	2,207	8,972	<0,001
иАПФ	1,855	0,904	3,807	0,090
β -АБ	4,103	2,18	8,344	<0,001
Двойная антиагрегантная терапия	0,889	0,369	2,142	0,794
Антиагреганты	3,449	1,558	7,493	0,002



Принимаемая терапия пациентами, не наблюдаемыми амбулаторно, рекомендованная при выписке и зафиксированная при опросе, n=53



Принимаемая терапия пациентами, наблюдаемыми амбулаторно, рекомендованная при выписке и зафиксированная при опросе, n=172

Рисунок 10.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Положительные стороны примененной методики.

В ходе проведения настоящей работы, отмечались сложности получения отдаленных данных, телефонный контакт, при помощи разработанной карты-опросника, дал возможность получить отклик только у 60,5% пациентов. Для того, чтобы увеличить отклик, было принято решение использования специальную методику: статистические базы данных и архивы поликлиники (более 18 ЛПУ), при помощи карты-опросника, благодаря чему удалось увеличить отклики до 87,2%.

Также проведено сравнение анамнестических характеристик, для дальнейшего анализа групп пациентов, с которым удалось установить контакт, и жизненный статус которых остался неизвестен. Была проведена ассоциация между терапией, назначенной при выписке из стационара и отдаленной летальностью, ранее такой анализ не проводился.

Шкала НОДФ не применялись нами для оценки приверженности к приему лекарственной терапии после выписки из стационара, так как не была пригодна для телефонного опроса.

4.2. Сравнительные характеристики «портрета» больного ОКС

Одной из задач представленного исследования было сравнение «портрета» больного ОКС за 4-летний период, поступающего в Люберецкую больницу №2, оценить его демографические, анамнестические, клинические характеристики, подробно описать лекарственную терапию, получаемую больным до развития ОКС. Также проведено сравнение используемых во время госпитализации методов реперфузионной терапии, а также терапии, назначенной при выписке больного из стационара. Для сравнения были выбраны первые 9 месяцев 2014 г и первые 9 месяцев 2018 г. Указанные сроки были выбраны не случайно, так как в

начале 2015 года на базе этого стационара был организован сосудистый центр, резко изменивший стратегию поступления больных в стационар и ведения их в стационаре. Мы считали, что трехлетний срок – достаточное время для того, чтобы оценить, какие изменения произошли за указанный период. В анализ включали только выживших больных (это было одним из ограничений исследования), так как у умерших в стационаре больных невозможно было в полной мере собрать ту информацию, которая была предметом изучения.

Первое, что можно отметить при сравнении – более чем двукратное увеличение количества больных, что, по-видимому, объясняется расширением показаний к госпитализации. Что касается основных клинических характеристик больных, то существенных различий в них зафиксировано не было.

В наших предыдущих публикациях была отмечена плохая осведомленность пациентов о некоторых факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний и были показаны значительные различия между данными медицинской истории, куда включались данные, полученные при сборе анамнеза, и данными, полученными в результате объективного обследования в отношении некоторых факторов риска у пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС [26]. По-прежнему затруднена трактовка таких факторов риска, как дислипидемия в анамнезе и отягощенная наследственность. Полученные данные об их частоте (она оказалась очень небольшой) вызывают сомнения, поскольку есть основания полагать что врачи далеко не всегда интересовались наличием этих факторов риска, поэтому отсутствие упоминания о таких факторах риска как отягощенная наследственность, повышенный уровень холестерина могло означать либо их реальное отсутствие, либо то, что врач не задавал этот вопрос или больной не знал, как на него ответить или больной не был информирован о его наличии. Некоторое (но статистически достоверное) увеличение частоты АГ в анамнезе, по-видимому, может свидетельствовать о реальном увеличении распространенности этого фактора риска.

Анализируя предшествующие развитию ОКС сердечно-сосудистые заболевания, отметим, что их число заметно уменьшилось в 2018 г. за счет существенного снижения частоты ранее диагностированной ИБС. Интересно, что в регистре ЛИС-1 (2005-2007 гг.) частота предшествующих ОИМ сердечно-сосудистых заболеваний была значительно выше [27]. Этот факт, возможно, является самым основным, отражающим изменение «портрета» больного ОИМ. Сравнивая данные регистра ЛИС-3 (как за 2014, так и за 2018 гг.), обращает внимание существенное сокращение доли ОИМ с формированием зубца Q. Сравнивая наши данные с зарубежными, можно отметить, что помимо снижения заболеваемости ОИМ во многих развитых странах Запада регистрируют и изменение его течения, в частности отмечается тенденция к преобладанию более легких форм. Так, по данным исследования GRACE, проводившегося в разных странах Америки и Европы, отмечено существенное снижение частоты ИМ с формированием зубца Q. Это, по мнению исследователей, существенно повлияло на снижение госпитальной летальности [28]. По-видимому, эта тенденция с некоторым опозданием наблюдается и в нашей стране.

Возможно, это является отражением как улучшением качества догоспитальной терапии (см. ниже), так и меньшей «отягощенностью» больных предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, в первую очередь ИБС.

В 2018 г. во время госпитализации, как и следовало ожидать, значительно возросло количество ЧКВ, что напрямую связано с функционированием сосудистого центра. Данные проспективного наблюдения за выжившими больными впоследствии позволяют оценить, как это отразилось на отдаленных исходах болезни. Однако частота трансформирования ОКС в ОИМ в 2018 г. практически не изменилась по сравнению с 2014 г. Напомним, однако, что в нашем исследовании анализировались только выжившие в острой стадии болезни

больные. При учете умерших в стационаре больных, картина могла быть несколько иной.

4.3. Догоспитальная и постгоспитальная терапия, у больных перенесших ОКС

Принципиально важен анализ так называемой «догоспитальной терапии», т.е. той терапии, которую получали больные непосредственно перед развитием ОКС. Существует обоснованное мнение, что именно эта терапия лучше всего отражает реальное качество первичной и вторичной профилактики ОИМ, так как эта та терапия, которую реально получали больные, а не та терапия, которую им назначали врачи. При сравнении догоспитальной терапии регистра ЛИС-1 и регистра ЛИС-3 (как в 2014, так и в 2018 гг.) отмечается существенное улучшение ее качества, в первую очередь в отношении применения статинов (в регистре ЛИС-1 их получали лишь 2% больных) и антиагрегантов (в регистре ЛИС-1 их получали только 16% больных). В тоже время, в исследовании, проводимом The American College of Cardiology/American Heart Association (АСС/АНА) в США в 2003-2004 гг. у больных госпитализированных с ОКС, частота догоспитальной терапии статинами составляла 44,9%, бета-блокаторами – 42,8%, иАПФ/АРАП – 43,6% [29].

При сравнении же догоспитальной терапии в регистре ЛИС-3 за 2014 и 2018 гг. также отмечается положительная динамика в отношении применения статинов, однако доля больных, получавших эти препараты перед развитием ОКС остается низкой (13,9%). Явная положительная динамика между 2014 и 2018 гг. отмечена и в отношении частоты назначения антиагрегантов. Обращает внимание снижение частоты назначения нитратов, то может быть объяснено либо снижением частоты стенокардии (что косвенно подтверждается уменьшением частоты ИБС), либо невнимательным отношением врачей к назначению

антиангинальной терапии, либо и тем, и другим. Последняя гипотеза представляется наиболее вероятной.

Что касается терапии, рекомендованной после выписки из стационара, то она и в 2014 г. в целом соответствовала клиническим рекомендациям. В 2018 г. возросла частота назначения двойной антиагрегантной терапии, что согласуется с более частым проведением процедуры ангиопластики со стентированием. Следует отметить, однако, что рекомендованная терапия отражает лишь приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций и далеко не всегда отражает терапию, которую реально принимали больные после выписки из стационара [30].

Регистр ЛИС – это один из немногих регистров в РФ, который изучает отдаленные исходы после ОИМ. Важно, что регистр ЛИС проводится в одном и том же районе и больнице. Важно, что исходные характеристики, выписанных из стационара больных ЛИС и ЛИС-3 не различались значительно, кроме гиперлипидемии и ИБС в анамнезе, что имеет вполне конкретное объяснение. Вероятнее всего, уменьшение количества случаев ИБС в анамнезе, связано с улучшением качества диагностики ИБС: возможно, что меньшему количеству больных устанавливают ложные диагнозы, и следовательно без оснований не будет назначаться аспирин в качестве первичной профилактики.

В регистре ЛИС-3 выявлено существенное снижение отдаленной смертности в сравнении с регистром ЛИС. Это можно объяснить открытием на территории ЛРБ №2 «Сосудистого центра» в 2015 году, улучшением качества госпитальной и постгоспитальной терапии. Догоспитальная терапия, отражающая в основном качество первичной профилактики, изменилась не очень сильно. Постгоспитальная терапия, отражающая качество вторичной профилактики, улучшилась весьма существенно, в первую очередь, за счет статинов и антиагрегантов.

Терапия, назначенная при выписке из стационара в целом соответствует клиническими рекомендациям. Это значительно лучше, чем было в ЛИС-1 [20]. Однако в ЛИС-1 не проводилось ассоциации между назначаемой терапии перед выпиской из стационара и отдаленной смертностью у пациентов.

Влияние приверженности к посещению ЛПУ на качество приема лекарственной терапии

Было показано, что качество приема терапии напрямую зависит от приверженности к посещению ЛПУ после выписки из стационара. Ранее уже было показано, что приверженность к приему лекарственных препаратов снижается спустя 6 месяцев после выписки из стационара, однако не изучалось связи с посещением ЛПУ [21]. Снижение приверженности к приему лекарственной терапии в первую очередь у не посещавших ЛПУ может говорить о недостаточной осведомленности пациентов о необходимости приема препаратов лечащими врачами в ЛПУ. Полная отмена лечения у больных, перенесших НС/ИМ всегда плохо, так как это свидетельствует о высоком риске смерти.

Ограничение исследования

Относительно небольшое количество больных не позволило выявить влияние приверженности к назначенной терапии и посещению лечебных учреждений на отдаленный исход заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- За 4 года «портрет» госпитализированного с ОКС больного несколько изменился: в первую очередь существенно снизилась частота предшествующей ИБС, увеличилась частота АГ. По-прежнему, невозможно оценить частоту и значимость таких факторов риска как гиперхолестеринемия и неблагоприятная наследственность либо вследствие того, что врачи при сборе анамнеза часто игнорируют эти вопросы, либо вследствие того, что больные не знают ответа на них.
- Частота развития ОИМ среди больных ОКС за рассматриваемый период фактически не изменилась.
- Настоящее исследование регистра ЛИС-3, произошедшее через 9-13 лет после проведения регистра ЛИС, показало существенное снижение отдаленной смертности больных. Важно, что сравнение проводилось в одной и той же клинике – Люберецкой областной больнице.
- За 13-ти летний период отмечена положительная динамика в качестве назначения лекарственной терапии, в соответствии с клиническими рекомендациями. За 4-летний период догоспитальная терапия улучшилась, например, по статинами, антиагрегантам, но незначительно. Отмечена некоторая положительная динамика рекомендуемой при выписке терапии за изученный период.
- В среднем, через 3 года после выписки из стационара после референсного события качество терапии существенно ухудшалось в обеих группах, в большей степени у не приверженных к посещению ЛПУ. Отмечены достоверные различия в качестве приема лекарственных препаратов (антиагреганты, статины, β -блокаторы) в группе приверженных к посещению ЛПУ в сравнении с неприверженными к посещению ЛПУ.

- Несмотря на улучшения качества соблюдения клинических рекомендаций, сохраняется процент пациентов (4,9%), которые самостоятельно отказываются от приема лекарственной терапии не зависимо от посещения ЛПУ после выписки из стационар.

ВЫВОДЫ

1. При помощи созданной анкеты-опросника, в отдаленные сроки оценена приверженность к назначенной терапии, приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений и отдаленный исход.

2. За 13-летний период основные демографические характеристики больных, поступающих с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, принципиально не изменялись, чаще стал встречаться малоподвижный образ жизни ($p < 0,001$) реже в регистре ЛИС-3 встречались в анамнезе ишемическая болезнь сердца ($p < 0,001$) и острое нарушение мозгового кровообращения ($p < 0,001$); на догоспитальном этапе чаще пациенты стали принимать статины ($p < 0,001$), реже стали принимать диуретики ($p < 0,001$) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента ($p < 0,001$) по данным регистра ЛИС-3, при выписке из стационара в регистре ЛИС-3 отмечено более частое назначение антиагрегантов ($p < 0,001$), антикоагулянтов ($p < 0,001$), статинов ($p < 0,001$) и бета-адреноблокаторов ($p < 0,001$), реже при выписке из стационара стали назначаться диуретики ($p < 0,001$).

3. За четырехлетний период с 2014 по 2018 гг. догоспитальная терапия больных, поступающих с диагнозом острого коронарного синдрома, незначительно улучшилась, в первую очередь, за счет более частого применения статинов ($p = 0,060$), антиагрегантов ($p = 0,018$).

4. За четырехлетний период с 2014 по 2018 гг., при оценке терапии, назначенной больным при выписке, отмечалось достоверное увеличение назначения антиагрегантов ($p < 0,0001$) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента ($p < 0,0001$), нитраты ($p < 0,0001$), мочегонные препараты ($p = 0,003$) стали рекомендоваться реже в 2018 г.

5. Данные регистра ЛИС-3 (2014г. и 2018 г.) в сравнении с регистром ЛИС (2005-2007гг.) показали значительное снижение отдаленной смертности больных ($p=0,001$).

6. В среднем через 3 года после выписки из стационара, после референсного события приверженность к терапии существенно ухудшалась, в сравнении с терапией при выписке из стационара, причем в большей степени ухудшилась у неприверженных к посещению лечебно-профилактических учреждений, несмотря на большую частоту ишемической болезни сердца ($p=0,011$) и инфаркта миокарда в анамнезе ($p=0,024$) в этой подгруппе.

7. Высокая приверженность к посещению лечебно-профилактических учреждений после выписки из стационара ассоциирована с лучшей приверженностью к приему терапии: шанс приема антиагрегантов в группе пациентов, приверженных к посещению лечебно-профилактических учреждений, после выписки был выше в 3,4 раза (ОШ 3,449; $p= 0,002$), бета-блокаторов - в 4 раза (ОШ 4,103; $p<0,001$), статинов в - 4,5 раза (ОШ 4,450; $p<0,001$).

8. Несмотря на общее улучшение качества медикаментозной терапии после выписки из стационара, сохраняется доля пациентов (4,9%), которые самостоятельно отказываются от приема лекарственной терапии, причем это не зависит от приверженности к посещению лечебно-профилактических учреждений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Созданная анкета-опросник может использоваться на практике для оценки приверженности к приему лекарственной терапии, приверженности к посещению лечебно-профилактического учреждения и исходов основного заболевания.

Используя анкету-опросник возможно отслеживать отдаленные исходы больных после перенесенного острого коронарного синдрома, а также отдаленную приверженность к терапии и ее динамику, при помощи телефонного контакта.

Настоящая анкета-опросник может быть использована для выявления пациентов с перенесенными повторными сердечно-сосудистыми событиями после острого коронарного синдрома и контроля за их терапией и частотой посещения лечебно-профилактических учреждений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АА – антагонисты альдостерона

АГ – артериальная гипертензия

АК – антикоагулянты

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

БКК – блокаторы кальциевых каналов

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

КА – коронарная артерия

КАГ – коронароангиография

КР – клинические рекомендации

ЛИС-1 – Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда

ЛИС-3 – Люберецкое исследование смертности больных, госпитализированных с диагнозом острый коронарный синдром

ЛОБ – Люберецкая областная больница

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

ЛРБ – Люберецкая районная больница

НОАК – новые оральные антикоагулянты

НС – нестабильная стенокардия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПО – поликлиническое отделение

Профиль-ИМ – амбулаторно-поликлинический регистр пациентов, перенесших ОИМ

РКИ – рандомизированные клинические исследования

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ФП – фибрилляция предсердий

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

β -АБ – бета – адреноблокаторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Go, A.S. Heart disease and stroke statistics / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // A report from the American Heart Association. *Circulation*. – 2014 – Vol. 129 No3 – P.28-292.

2. 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 [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2012 – Т.8. - №6 – С. 738-745.

3. 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 [и др.] // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2012 – Т.8. - №6 – С. 738-745.

4. Лукина, Ю.В. Приверженность лечению, предшествующему госпитализации, у пациентов с острым коронарным синдромом / Ю.В. Лукина, М.Л. Гинзбург, В.П. Смирнов [и др.] // *Клиницист*. – 2012 – Т.6. – №2 – С. 41-49.

5. Martsevich, S.Y. Assessment of patients attendance at outpatient clinics and prehospital therapy: Russian acute coronary syndrome registry LISS-3 data / S.Y. Martsevich, Y.V. Semenova, N.P. Kutishenko [et al.] // *Indian Heart J*. – 2017 – No 69 – P. 106-106.

6. 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 [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2013 – Т.16 – №2 – С. 32-38.

7. Семенова, Ю.В. Влияние догоспитальной приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений на отдаленные исходы острого коронарного синдрома: исследование ЛИС-3 / Ю.В. Семенова, Кутищенко Н.П., Загребельный А.В. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017 – Т.13 – №3 – С. 363-369.

8. Данные Росстата www.gsk.ru на 22.06.2019.

9. Regitz-Zagrosek V. Gender in cardiovascular diseases: impact on clinical manifestations, management, and outcomes / EUGenMed Cardiovascular Clinical Study Group // Eur Heart J. – 2016 – No37 – P. 24–34.

10. Концевая, А.В. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России / А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011 – Т.7 – №2 – С. 158-166.

11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. №918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 22 февраля 2019 г.).

12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. №173н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

13. Timóteo, A.T. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry et al. / A.T. Timóteo, J. Mimoso // Portuguese journal of cardiology. – 2018 – Vol.37 – No 7 – P. 563-573.

14. Кутищенко, Н.П. Влияние предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний на отдаленные исходы острого инфаркта миокарда: данные амбулаторно-поликлинического регистра «ПРОФИЛЬ-ИМ» / Н.П. Кутищенко, Сичинава Д.П., Калайджян Е.П. [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018 – Т.14 – №5 – С. 741-746.

15. Gasior, M. Temporal trends in secondary prevention in myocardial

infarction patients discharged with left ventricular systolic dysfunction in Poland / M. Gasior, Gierlotka, Ł. Pyka [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology* – 2018 – Vol.25 – No9 – P. 960-969.

16. Yudi, M. Prognostic significance of suboptimal secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes / M. Yudi, O. Farouque, N. Andrianopoulos [et al.] // *Prognostic s Intern Med J.* – 2021 – Vol.51 – No3 – P. 366-374.

17. Timóteo, A.T. Assessment of quality performance measures in patients with acute coronary syndromes: Data from the Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS), a nationwide registry / A.T. Timóteo, J. Mimoso // *ProACS Investigators J Eval Clin Pract.* – 2018 – Vol.24 – No2 – P. 439-446.

18. Timóteo, A.T. Em nome dos investigadores do Registo Nacional de Síndromes Coronárias Agudas Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry / A.T. Timóteo, J. Mimoso // *Rev Port Cardiol* – 2018 – Vol.37 – No7 – P. 563-573.

19. Эрлих, А. Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр РЕКОРД- 3 / А.Д. Эрлих [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2017 – Т.11 – №151 – С. 8-14.

20. Марцевич, С.Ю. Оценка приверженности пациентов к посещению лечебно-профилактических учреждений и ее влияния на качество терапии до развития острого коронарного синдрома в рамках регистра ЛИС-3 / С.Ю., Марцевич, Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2016 – Т.12 – №4 – С. 430-434.

21. Хаишева, Л.А. Оценка медикаментозной терапии и приверженности к ней у пациентов после острого коронарного синдрома в реальной клинической практике (результаты годового наблюдения) / Л.А. Хаишева, С.Е. Глова, В.А.

Суроедов [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018 – Т.14 – №6 – С. 852-857.

22. Погосова, Н.В., Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V / Н.В. Погосова, С.А. Бойцов, А.К. Аушева [и др.] // Кардиология. – 2021 – Т.61 – №8 – С. 4-13.

23. Kotseva, K., EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / D. Wood, D. De Bacquer, G. De Backer [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2015 – Vol.23 – No6 – P.636–648.

24. Давидович И.М., Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск) / И.М. Давидович, Л.Н. Малай, Н.П. Кутишенко // Клиницист – 2017 – Т.10/11 – №1 – С. 36-44.

25. Yusuf, S., Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey / S. Yusuf, S. Islam, C. Chow [et al.] // Lancet (London, England). – 2011 – Vol.378 – No9798 – P.1231–1243.

26. Martsevich S.Y., Awareness of cardiovascular disease, its risk factors, and its association with attendance at outpatient clinics in acute coronary syndrome patients / Y.V. Semenova, N.P. Kutishenko [et al.] // Integrative Medicine Research – 2017 – Vol.6 – No3 – P.240-244.

27. 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 [и др.] // Клиницист – 2011 – №1 – С. 24-27.

28. LaBounty, T. Predictors and implications of Q-waves in ST-elevation acute coronary syndromes / T. LaBounty, Gurm H.S., Goodman S. G. [et al.] // *Am J Med.* – 2009 – Vol.122 – No2 – P.144–151.
29. Lee, H.Y., Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge / H.Y. Lee, C.E. Cooke, T.A. Robertson // *J Manag Care Pharm.* – 2008 – Vol.14 – No3 – P.271–280.
30. Лукина, Ю.В. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания / Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* – 2017 – Т.13 – №4 – С. 519-524.
31. Самородская, И.В. Острые формы ишемической болезни сердца: необходимость решения проблемы сопоставимости данных о распространенности и летальности / И.В. Самородская // *Болезни сердца и сосудов.* – 2010 – №1 – С. 25-28.
32. Бокерия, Л.А. Инфаркт миокарда: насколько отражает проблему официальная статистика / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, И.В.Самородская [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* [и др.] // – 2008 – №4 – С. 4-12.
33. Якушин, С.С. Опыт и перспективы развития эпидемиологии острых коронарных форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации / С.С. Якушин, Н.Н. Никулина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2009 – Т.8 – №8 – С. 64-71.
34. Granger, C.B. Clinical trials and registries in cardiovascular disease competitive or complementary? / C.B. Granger, B.J. Gersh // *Eur. Heart J.* – 2010 – No31 – P.520–521.
35. Freemantle, N. Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis / N. Freemantle, J. Cleland, P. Young [et al.] // *BMJ.* – 1999 – No318 – P.1730–1737.
36. Ellis, K. Mortality benefit of beta- blockade in patients with acute coronary

syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from Epic, Epilog, Capture and Rapport trials / K. Ellis, J.E. Tchong, S. Sapp [et al.] // *J Interven Cardiol.* – 2003 – No16 – P.299-305.

37. Miller, C.D. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST- segment elevation myocardial infarction / C.D. Miller, M.T. Roe, J. Mulgund [et al.] // *Am J Med.* – 2007 – No120 – P.685-692.

38. Chatterjee, S. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome – a meta-analysis of randomized trials / S. Chatterjee, D. Chaudhuri, R. Vedanthan [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2013 – No168 – P.915-921.

39. Andersson, C. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease / C. Andersson, D. Shilane, A.S. Go [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014 – No64 – P.247-252.

40. Bangalore, S. Clinical Outcomes with β -blockers for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials / S. Bangalore, H. Makani, M. Radford [et al.] // *Am J Med.* – 2014 – No127 – P.939-953.

41. Puymirat, E. β -blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study / Puymirat, E. Riant E, Aissoui Na [et al.] // *American Journal of Medicine.* – 2016 – Vol.127 – No10 – P.939-953.

42. Dargie, H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. /H.J. Dargie // – 2001 – No357 – P.1385-1390.

43. Freemantle, N. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis / N. Freemantle, J. Cleland, P. Young [et al.] // *BMJ.* – 1999 – No318 – P.1730-1737.

44. CIBIS-II Investigators / The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial // *Lancet.* – 1999 – No353 – P.9-13.

45. MERIT-HF Investigators / Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart

failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // *Lancet*. – 1999 – No353 – P.2001-2007.

46. Packer, M. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure / M. Packer, A.J. Coats, M.B. Fowler // *N Engl J Med*. – 2001 – No344 – P.1651-1658.

47. Miller, C.D. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST- segment elevation myocardial infarction / C.D. Miller, M.T. Roe, J. Mulgund // *Am J Med*. – 2007 – No120 – P. 685-692.

48. De Peuter, A. Systematic review of selective and non-selective beta blockers for prevention of vascular events in patients with acute coronary syndrome or heart failure / O.R. De Peuter , F. Lussana, R.J. Peters [et al.] // *Neth J Med*. – 2009 – No67 – P. 284-294.

49. Gibson, R.S. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial / R.S. Gibson, W.E. Boden, P. Theroux [et al.] // *Neth J Med*. – 1986 – No315 – P. 423-429.

50. Early treatment of unstable angina in the coronary care unit: a randomised, doubleblind, placebo controlled comparison of recurrent ischaemia in patients treated with nifedipine or metoprolol or both / Report of the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT) Research Group // *Br Heart J*. – 1986 – No56 – P. 400-413.

51. Lubsen, J. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT) / J. Lubsen, J.G. Tijssen // *Am J Cardiol*. – 1987 – No60 – P. 18A-25A.

52. Held, P.H. Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. Held, P.H. / S. Yusuf, C.D. Furberg // *BMJ*. – 1989 – No299 – P. 1187-1192.

53. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction / The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II // *Am J Cardiol*. – 1990

– No66 – P. 779-785.

54. Yusuf, S. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies / S. Yusuf, P. Held, C. Furberg // *Am J Cardiol.* – 1991 – No67 – P. 1295-1297.

55. Moss, A.J. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group / A.J. Moss, D. Oakes, M. Rubison [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1991 – No68 – P. 429-433.

56. Goldbourt, U., Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The Secondary Prevention Reinfarction Israel Nifedipine Trial 2 Study / U.Goldbourt, S. Behar, H. Reicher-Reiss [et al.] // *Arch Intern Med.* – 1993 – No153 – P. 345-353.

57. Furberg, C.D. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease / C.D. Furberg, B.M. Psaty, J.V. Meyer // *Circulation.* – 1995 – No92 – P.1326-1331.

58. Rengo, F. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study (CRIS) / F. Rengo, P. Carbonin, M. Pahor [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1996 – No77 – P.365-369.

59. Hansen, J.F. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group / Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1997 – No79 – P.738-741.

60. Pepine, C.J., Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials / C.J. Pepine, G. Faich, R. Makuch // *Clin Cardiol.* – 1998 – No21 – P.633-41.

61. Smith, N.L. Health outcomes associated with beta- blocker and diltiazem treatment of unstable angina / N.L. Smith, G.E. Reiber, B.M. Psaty [et al.] // *J Am Coll*

Cardiol. – 1998 – No32 – P.1305-1311.

62. Gibson, R.S. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial / R.S. Gibson, W.E. Boden, P. Theroux [et al.] // N Engl J Med. – 1986 – No315 – P.423-429.

63. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction / The Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II // Am J Cardiol. – 1990 – No66 – P.779-785.

64. Moss, A.J. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group / A.J. Moss, D. Oakes, M. Rubison [et al.] // Am J Cardiol. 1991 – No68 – P.429-433.

65. Rengo, F. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcium antagonist reinfarction Italian study (CRIS) / F. Rengo P. Carbonin, M. Pahor [et al.] // Am J Cardiol. 1996 – No77 – P.365-369.

66. Pepine, C.J. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials / C.J. Pepine, G. Faich, R. Makuch // Clin Cardiol. 1998 – No21 – P.365-369.

67. Smith, N.L. Health outcomes associated with beta- blocker and diltiazem treatment of unstable angina / N.L. Smith, G.E. Reiber, B.M. Psaty [et al.] // J Am Coll Cardiol. 1998 – No32 – P.1305-1311.

68. Yusuf, S. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue [et al.] // N Engl J Med. 2000 – No342 – P.145-153.

69. European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised,

double-blind, placebo- controlled, multicentre trial (the EUROPA study) / K.M. Fox // *Lancet*. 2003 – No362 – P.782-788.

70. Yusuf, S. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events / S. Yusuf, K.K. Teo, J. Pogue [et al.] // *N Engl J Med*. 2008 – No358 – P.1547-1559.

71. Bangalore, S., Renin angiotensin system inhibitors for patients with stable coronary artery disease without heart failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials / Bangalore, S., Fakheri R, Wandel S [et al.] // *BMJ*. 2017 – Vol.19 – P356: j4.

72. Pfeffer, M.A.SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators / M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moya [et al.] // *Engl J Med*. 1992 – No327 – P.669-677.

73. Ball, S.G. ACE inhibition, atherosclerosis and myocardial infarction – the AIRE Study in practice. Acute Infarction Ramipril Efficacy Study / S.G. Ball, A.S. Hall, G.D. Murray // *Eur Heart J*. 1994 – No15(Suppl B) – P.20-25.

74. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS- 4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction // *Lancet*. 1995 – No345 – P.669-685.

75. Pfeffer, M.A. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial / M.A. Pfeffer, S.C. Greaves, J.M. Arnold [et al.] // *Circulation*. 1997 – No95 – P.2643-2651.

76. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials // *Circulation*

1998 – No97 – P.2202-2212.

77. Flather, M.D. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group / M.D. Flather S. Yusuf, L. Kober [et al.] // *Lancet*. 2000 – No355 – P.1575-1581.

78. Borghi, C. On behalf of the SMILE Working Project. Efficacy of zofenopril compared with placebo and other angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with acute myocardial infarction and previous cardiovascular risk factors: a pooled individual data analysis of 4 randomized, double-blind, controlled, prospective studies / C. Borghi, S. Omboni, G.Reggiardo [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017 – No69 – P.48-54.

79. Pfeffer, M.A. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both / M.A. Pfeffer, J.J. McMurray, E.J. Velazquez [et al.] // *New Engl J Med*. 2003 – No349 – P.1893-1906.

80. Yusuf, S., Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in 5685 patients at high risk for vascular events / S. Yusuf, K.K. Teo, J. Pogue [et al.] // *New Engl J Med*. 2008 – No358 – P.1547-1559.

81. Granger, C.B. Effects of candesartan 5688 in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to 5689 angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial / C.B. Granger, J.J. McMurray, S. Yusuf [et al.] // *Lancet*. 2003 – No362 – P.772-776.

82. Pitt, B. For the eplerenone post – acute myocardial infarction heart failure efficacy and survival study investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt, W. Remme, F.Zannad [et al.] // *N Engl J Med*. 2003 – No348 – P.1309-1321.

83. Zannad, F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms / F. Zannad, J.J. McMurray, H.N. Krum [et al.] // *Engl J Med*. 2011 – No364

– P.11-21.

84. Bossard, M. Mineralocorticoid receptor antagonists in patients with acute myocardial infarction – a systematic review and meta-analysis of randomized trials / M. Bossard, Y. Binbraik, F. Beygui [et al.] // *Am Heart J*. 2018 – No195 – P.60-69.

85. Schwartz, G.G. For the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial / G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz [et al.] // *JAMA*. 2001 – No285 – P.1711-1718.

86. Cannon, C.P. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C.P. Cannon, E. Braunwald, C.H. McCabe [et al.] // *Engl J Med*. 2004 – No350 – P.1495-1504.

87. Hulten, E. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome. A meta-analysis of randomized controlled trials. / E. Hulten, J.L. Jackson, K.Douglas [et al.] // *Arch Intern Med*. 2006 – No166 – P.1814-1821.

88. Baigent, C., Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson [et al.] // *Lancet*. 2010 – No376 – P.1670-1681.

89. Fulcher, J. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials / J. Fulcher, R. O'Connell, M. Voysey [et al.] // *Lancet*. 2015 – No385 – P.1397-1405.

90. Cannon, C.P. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes / C.P. Cannon, M.A. Blazing, R.P. Giugliano[et al.] // *N Engl J Med*. 2015 – No372 – P.2387-2397.

91. Sabatine, M.S. For the FOURIER steering committee and investigators. evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech [et al.] // *N Engl J Med*. 2017 – No376 – P.1713-

1722.

92. Schwartz, G.G. For the ODYSSEY OUTCOMES committees and investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome / G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek [et al.] // *N Engl J Med*. 2018 – No379 – P.2097-2107.

93. Sabatine, M.S. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: An Analysis from FOURIER / M.S. Sabatine, G.M. De Ferrari, R.P. Giugliano [et al.] // *Circulation*. 2018 – No138 – P.756-766.

94. Turgeon, Ri.D. Cardiovascular Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibitors: Systematic Review and Meta-analysis Including the ODYSSEY OUTCOMES Trial. / Turgeon, Ri.D., Tsuyuki RT., Gyenes GT [et al.] // *CJC*. 2018 – No34 – P.1600-1605.

95. Lewis, H.D. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study / H.D. Lewis, J.W. Davis, D.G. Archibald [et al.] // *N Engl J Med*. 1983 – No309 – P.396-403.

96. Cairns, J.A. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial / J.A. Cairns, M. Gent, J. Singer [et al.] // *N Engl J Med*. 1985 – No315 – P.1369-1375.

97. Theroux, P., Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina / P. Theroux, H. Ouimet, J. McCans [et al.] // *N Engl J Med*. 1988 – No319 – P.1105-1111.

98. The RISC group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease / The RISC group // *Lancet*. 1990 – No336 – P.827-830.

99. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ*. 2002 – No324 – P.71-86.

100. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual

participant data from randomised trials // *Lancet*. 2009 – No373 – P.1849-1860.

101. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. 1996 – No348 – P.1329-1339.

102. Yusuf, S. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation / S. Yusuf, F. Zhao, S.R. Mehta [et al.] // *N Engl J Med*. 2001 – No345 – P.494-502.

103. Wiviott, S.D., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / S.D. Wiviott, E. Braunwald, C.H. McCabe [et al.] // *N Engl J Med*. 2007 – No357 – P.2001-2015.

104. Wallentin, L., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj [et al.] // *N Engl J Med*. 2009 – No361 – P.1045-2057.

105. Mehta, S.R. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study / S.R. Mehta, S. Yusuf, R.J. Peters [et al.] // *Lancet*. 2001 – No358 – P. 521-533.

106. Mehta, S.R., For CURRENT-OASIS Trial Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial / S.R. Mehta, J.F. Tanguay, J.W. Eikelboom [et al.] // *Lancet*. 2010 – No376 – P.1233-1243.

107. Mega, J.L. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome / J.L. Mega, E. Braunwald, S.D. Wiviott [et al.] // *N Engl J Med*. 2012 – No366 – P.9-19.

108. Eikelboom, J.W. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: A meta-analysis / J.W. Eikelboom, S.S. Anand, K. Malmberg [et al.] // *Lancet*. 2000 – No355 – P.1936-1942.

109. Yusuf, S., Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes / S. Yusuf, S.R. Mehta, S. Chrolavicius [et al.] // *N Engl J Med.* 2006 – No354 – P.1464-1476.

110. Steg, P.G. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial / Steg, P.G., Jolly SS, Mehta SR [et al.] // *JAMA.* 2010 – No304 – P.1339-1349.

111. Silvain, J. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis / J. Silvain, F. Beygui, O. Barthelemy [et al.] // *BMJ.* 2012 – Vol.344 – No7844 – P.344-357.

112. Cohen, M. On behalf of the SYNERGY trial investigators. A subgroup analysis of the impact of prerandomization antithrombin therapy on outcomes in the SYNERGY trial enoxaparin versus unfractionated heparin in Non-ST-Segment elevation acute coronary syndromes / Cohen, M. Mahaffey KW, Pieper K [et al.] // *JACC.* 2006 – No48 – P.1346-1354.

113. Mehta, S.R., Blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial / Mehta, S.R., Steg PG, Granger CB [et al.] // *Circulation.* 2005 – No111 – P.1390-1397.

114. Cassese, S., Bivalirudin versus heparin in patients treated with percutaneous coronary intervention: a meta- analysis of randomised trials / S. Cassese, R.A. Byrne, K.L. Laugwitz [et al.] // *EuroIntervention.* 2015 – No11 – P.196-203.

115. Zhang, S. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta – analysis of randomized controlled trials / S. Zhang, W. Gao, H. Li [et al.] // *Int J Cardiol.* 2016 – No209 – P.87-95.

116. Erlinge, D. Bivalirudin versus Heparin Monotherapy in Myocardial Infarction / D. Erlinge, E. Omerovic, O. Frobert [et al.] // *N Engl J Med.* 2017 – No377 – P.1132-1142.

117. Nuhrenberg, T.G. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized-controlled trials / T.G. Nuhrenberg, W. Hochholzer, K. Mashayekhi [et al.] // *Clin Res Cardiol.* 2018 – No107 – P.807-815.

118. Lamberts, M. Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention / M. Lamberts, G.H. Gislason, J.B. Olesen [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2013 – No62 – P.981-989.

119. Fiedler, K.A. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: The ISAR-TRIPLE trial / K.A. Fiedler, M. Maeng, J. Mehilli [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2015 – No65 – P.1619-1629.

120. Dewilde, W.J. Uninterrupted oral anticoagulation versus bridging in patients with long-term oral anticoagulation during percutaneous coronary intervention: subgroup analysis from the WOEST trial / W.J. Dewilde, P.W. Janssen, J.C. Kelder [et al.] // *EuroIntervention.* 2015 – No11 – P.381-390.

121. Dewilde, W.J. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial / W.J. Dewilde, T. Oirbans, F.W. Verheugt [et al.] // *Lancet.* 2013 – No381 – P.1101-1115.

122. Gibson, C.M. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI / C.M. Gibson, R. Mehran, C. Bode [et al.] // *N Engl J Med.* 2016 – No375 – P.2423-2434.

123. Cannon, C.P., RE-DUAL steering committee PCI and investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation / C.P. Cannon, D.L. Bhatt, J. Oldgren [et al.] // *N Engl J Med.* 2017 – No377 – P.1513-1524.

124. Lopes, R.D. For the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation / R.D. Lopes, G. Heizer, R. Aronson [et al.] // *NEJM*. 2019 – No380 – P.1509-1524.

125. Gargiulo, G. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials / G. Gargiulo, A. Goette, J. Tijssen [et al.] // *Eur Heart J*. 2019 – No40 – P.3757-3767.

126. Lopes, R.D. Optimal Antithrombotic Regimes for Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. An Updated Network Meta-analysis / R.D. Lopes, H. Hong, R.E. Harskamp [et al.] // *JAMA Cardiol*. 2020 – Vol.5 – No5 – P.582-589.

127. Lamberts, M. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study / M. Lamberts, J.B. Olesen, M.H. Ruwald [et al.] // *Circulation*. 2012 – No126 – P.1185-1193.

128. Dans, A.L. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial / A.L. Dan, S.J. Connolly, L. Wallentin [et al.] // *Circulation*. 2013 – No127 – P.634-640.

129. Kopin, D. Percutaneous coronary intervention and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: Insights from the ARISTOTLE trial / D. Kopin, W.S. Jones, M.W. Sherwood [et al.] // *Am Heart J*. 2018 – No197 – P.133-141.

130. Ruff, C.T. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials / C.T. Ruff, R.P. Giugliano, E. Braunwald [et al.] // *Lancet*. 2014 – No383 – P.955-962.

131. Palmerini, T., Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: An individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11,473 patients / T. Palmerini, D. Della Riva, U. Benedetto [et al.] // *Eur Heart J.* 2017 – No38 – P.1034-1043.

132. Costa, F. PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials / F. Costa, D. van Klaveren, S. James, [et al.] // *Lancet.* 2017 – No389 – P.1025-1034.

133. Hahn, J.Y., For the SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial / Hahn, J.Y., Y.Bin. Song, J.H. Oh [et al.] // *Lancet.* 2018 – No391 – P.1274-1284.

134. Hansson, E.C. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study / E.C. Hansson, L. Jideus, B. Aberg [et al.] // *Eur Heart J.* 2016 – No37 – P.189-197.

135. Tomsic, A. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with dual antiplatelet treatment / Tomsic, A., Schotborgh MA, Manshanden JS [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 – No50 – P.849-856.

136. Gherli, R. Safety of preoperative use of ticagrelor with or without aspirin compared with aspirin alone in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass grafting / R. Gherli, G. Mariscalco, M. Dalen [et al.] // *JAMA Cardiol.* 2016 – No1 – P.921-928.

137. Nijjer S.S., Watson G, Athanasiou T, Malik IS. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute

coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies / S.S. Nijjer, G. Watson, T. Athanasiou [et al.] // *Eur Heart J.* 2011 – No32 – P.2970-2888.

138. Held, C. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. Results from the PLATO (platelet inhibition and patient outcomes) trial / Held, C., Åsenblad N, Bassand J-P [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2011 – No57 – P.672-684.

139. Smith, P.K. Mortality Benefit With Prasugrel in the TRITON–TIMI 38 Coronary Artery Bypass Grafting Cohort. Risk-Adjusted Retrospective Data Analysis / P.K. Smith, L.T. Goodnough, J.H. Levy [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2012 – No60 – P.388-389.

140. Hansson, C. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor / Hansson, C., Rexius H, Dellborg M [et al.] // *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2014 – No46 – P.699-705.

141. Mohammad, W.A. Urgent versus elective coronary artery bypass grafting in acute coronary artery syndrome / Mohammad, W.A., Ashraf Z, Sayed HF. // *J Egypt Soc Cardio-Thoracic Surg.* 2018 – No26 – P.17-23.

142. Valgimigli, M. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne [et al.] // *Eur Heart J.* 2018 – No39 – P.213-260.

143. Neumann, F.J. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, Ahlsson A. [et al.] // *Eur Heart J.* 2019 – No40 – P.87-165.

144. Costa, F., PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation

of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: A pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials / F. Costa, D.van Klaveren, S. James [et al.] // *Lancet*. 2017 – No389 – P.1025-1034.

145. Mauri, L. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents / Mauri, L., Kereiakes DJ, Yeh RW [et al.] // *N Engl J Med*. 2014 – No371 – P.2155-2266.

146. Bonaca, M.P. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction / M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, M. Cohen [et al.] // *N Engl J Med*. 2015 – No372 – P.1791-1800.

147. Costa, F. Impact of greater than 12-month dual antiplatelet therapy duration on mortality: Drug-specific or a class-effect? A meta-analysis / F. Costa, M. Adamo, S. Ariotti [et al.] // *Int J Cardiol*. 2015 – No201 – P.179-181.

148. Hermiller, J.B. DAPT Study Investigators. Benefits and risks of extended dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stents / J.B. Hermiller, M.W. Krucoff, D.J. Kereiakes [et al.] // *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 – No9 – P.138-147.

149. Udell, J.A. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials / Udell J.A., Bonaca MP, Collet JP [et al.] // *Eur Heart J*. 2016 – No37 – P.390-399.

150. Eikelboom, J.W. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease / Eikelboom, J.W., Connolly SJ, Bosch J [et al.] // *N Engl J Med*. 2017 – No377 – P.1319-1330.

151. Bhatt, D.L. For the COGENT Investigators. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease / D.L. Bhatt, Cryer B.L., Contant CF. [et al.] // *N Engl J Med*. 2010 – No363 – P.1909-1917.

152. Kwok, C. Shing. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis / C. Shing Kwok, V. Jeevanantham, B. Dawn [et al.] // *Int J Cardiol.* 2012 – No167 – P.957-974.

153. Huang, B. Adverse Cardiovascular Effects of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Clopidogrel in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Huang, Y. Huang, Y. Li [et al.] // *Archives of Medical Research.* 2012 – No43 – P.212-224.

154. Melloni, C., Washam JB., Jones WS, Halim SA., Hasselblad V, Mayer SB., Heidenfelder BL., Dolor RJ. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review / C. Melloni, J.B. Washam, W.S. Jones [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015 – No8 – P.47-55.

155. Sehested, Ts.G., Carlson N, Hansen PW., Gerds TA., Charlot MG., Torp-Pedersen C, Køber L, Gislason GH., Hlatky MA., Fosbøl EL. Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction / Ts.G. Sehested, , N. Carlson, P.W. Hansen [et al.] // *Eur Heart J.* 2019 – No40 – P.1963-1970.

156. Марцевич, С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутищенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутищенко [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011 – Т.6 – №10 – С.89-93.

1. Перенесли ли вы за это время:

- *Инфаркт миокарда/нестабильную стенокардию:* - Да, инфаркт (1); - Да, нестабильную стенокардию (2); - Нет (3).

Если «Да», то: Дата события -

Количество перенесенных инфарктов -

- *Мозговой инсульт:* - Да (1); - Нет (2);

Если «Да», то: Дата инсульта -

Количество перенесенных инсультов -

- *Операции на сердце:* - Да, экстренная операция по клиническим показаниям (1); - Да, плановая операция (2); - Нет (3).

Количество перенесенных операций за год -

Дата операции -

Вид операции:

- | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| - Аортокоронарное шунтирование | <input type="checkbox"/> | - РЧА КТП или устья ЛВ | <input type="checkbox"/> |
| - Стентирование | <input type="checkbox"/> | - Имплантация ЭКС | <input type="checkbox"/> |
| - Протезирование клапанов | <input type="checkbox"/> | - Не знает | <input type="checkbox"/> |

- 2. Госпитализировали ли Вас в больницу по поводу сердечно-сосудистых заболеваний из-за ухудшения состояния за этот год?** - Да (1); - Нет (2);

Если «Да», то: Количество госпитализаций по причине ухудшения состояния -

Госпитализации были экстренные или плановые?

- 3. Наблюдаетесь ли Вы амбулаторно у терапевта или кардиолога по поводу сердечно-сосудистых заболеваний?** - Да (1); - Нет (2);

Если «Да», то: Как часто? - 1 раз в год и чаще; - реже 1 раза в год;

Что является причиной визита к врачу? - ухудшение самочувствия; - плановый визит для контроля динамики.

Если «Нет», то: По какой причине: - нет времени; - хорошее самочувствие;

- неверие в получение качественной медицинской помощи;

- трудно добраться (транспортные проблемы);

- забывает; - долгое время ожидания с момента записи;

- другое

- 4. Принимаете ли Вы терапию, прописанную Вам в Люберецкой районной больнице № 2 во время последней госпитализации?** - Да, принимаю все препараты; - Принимаю частично;

- Не принимаю.

Если не принимает, то: Какова причина? - неверие в эффективность; - высокая стоимость препаов; - большое количество препагов; - забывает; - хорошее самочувствие; - боязнь побочных эффектов; - Другое

5. Изменялась ли терапия с момента выписки из стационара?

- Да, менял сам пациент; - Да, менял кардиолог/терапевт поликлиники; - Нет.

6. Лекарственные препараты, принимаемые пациентом по поводу ССЗ за последние 6 мес. наблюдения

№	Группа	Название препарата (патентованное)	Доза (мг/сут) *	Нежелательные явления