

Мурадова Фазлинисо Нурмухамедовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И
ВОЗМОЖНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У
ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И
ИМЕЮЩИХ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ВЫСОКОГО РИСКА
ИШЕМИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ**

3.1.20. Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Некрасов Алексей Анатольевич

Официальные оппоненты:

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова»

Филиппов Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

Защита состоится «28» апреля 2026 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49Б и на сайте: <https://kazangmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хасанова Гульшат Рашатовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Острый коронарный синдром (ОКС) занимает особое место среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в силу его распространенности и негативных последствий (Sinha T. et al., 2024). При этом сведения о частоте неблагоприятных исходов у лиц с ОКС сильно варьируют: в течение года их летальность может составлять от 8,4 до 18,3%, а частота повторных госпитализаций – от 18,6 до 50,4% (Бойцов С.А. и др. 2021, Эрлих А.Д. 2019, Boulos P.K. et al., 2022).

В РФ ряд пациентов после ОКС имеют право на получение льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО) согласно Приказу Минздрава России от 09.01.2020 №1н, что дает возможность повысить эффективность их амбулаторного ведения и приверженность к терапии, создать условия для соответствующего современным стандартам лечения инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии (НС) на диспансерном этапе. В этой связи Министерство здравоохранения Нижегородской области приняло решение о создании непрерывной системы выдачи лекарственных средств в объеме, необходимом для 3–6-месяцев терапии, при выписке данной категории больных из стационара. Такие меры имеют высокий потенциал в плане профилактики кардиоваскулярных осложнений, требующий более глубокого изучения.

Также в реальной клинической практике остается актуальной и не до конца решенной задача своевременной интенсификации гиполипидемической терапии (ГЛТ) после ОКС (Друк И.В. и др. 2022, Ежов М.В. и др., 2023). По результатам масштабного исследования (Усова Е.И. и др., 2024), именно отсутствие эффективной ГЛТ после кардиохирургического вмешательства было наиболее значимым предиктором повторных сердечно-сосудистых (СС) событий у пациентов с ОКС.

Проведение ГЛТ в условиях липидных центров (ЛЦ) наиболее значимо для пациентов с выраженной дислипидемией (Алиева А.С. и др., 2021). Потенциальная польза наблюдения в ЛЦ за больными после ОКС представлена в

резолюции Национального научного совета экспертов в мае 2022 года (Бойцов С.А. и др., 2022). ЛЦ обеспечивает более раннее начало комбинированной ГЛТ и повышает приверженность пациентов к лечению.

Уточнение сроков и условий применения комбинации гиполипидемических средств у пациентов с ОКС становится особенно актуальным. Работа посвящена эффективности структурированного диспансерного наблюдения за пациентами после ОКС, с учетом возможностей применения непрерывного ЛЛО и использования ресурсов ЛЦ в контексте ГЛТ, с оценкой прогноза пациентов по сравнению с тактикой ведения в территориальных поликлиниках.

Степень разработанности темы

Проблема эффективной вторичной профилактики в ходе диспансерного наблюдения у пациентов после ОКС изучена недостаточно. Варьируют и требуют уточнения данные относительно частоты и значимых предикторов отдаленных неблагоприятных исходов после ОКС (Biswas S. et al., 2020, Boulos P.K. et al., 2022, Kwok C.S. et al., 2020, Osman M. et al., 2022), что во многом зависит от особенностей изучаемых популяций и не исследовалось в Нижегородской области в течение последнего десятилетия. Целесообразно оценить прогноз и предикторы неблагоприятных событий у пациентов с ОКС, имеющих право на ЛЛО. В литературе нет данных относительно отдаленных результатов использования непрерывного алгоритма ЛЛО с выдачей препаратов при выписке из стационара в достаточном объеме для 3–6-месячной терапии. Требуют оценки возможности проведения интенсивной ГЛТ в условиях ЛЦ и ее влияние на прогноз пациентов после ОКС. Требуют уточнения различные аспекты использования ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (iPCSK9) после ОКС, оптимальные сроки их назначения и профиль безопасности. С учетом поставленных вопросов была сформулирована цель диссертационного исследования.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения и улучшить прогноз у переживших острый коронарный синдром пациентов на этапе диспансерного наблюдения, используя возможности непрерывного лекарственного обеспечения и быстрой интенсификации гиполипидемической терапии.

Задачи исследования

1. Исследовать частоту и выраженность нарушений уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с ОКС, оценить их прогностическую значимость в качестве дополнительного фактора риска неблагоприятных исходов при двухлетнем наблюдении.
2. Изучить риски общей и кардиоваскулярной смертности, повторных госпитализаций у переживших ОКС пациентов с развившимися нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда, выявить предикторы неблагоприятных исходов при двухлетнем диспансерном наблюдении.
3. Оценить клиническую эффективность непрерывного лекарственного обеспечения пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда с оценкой его влияния на смертность и частоту повторных госпитализаций при двухлетнем диспансерном наблюдении.
4. Сравнить результаты применения гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС в условиях липидного центра и территориальных поликлиник при проспективном наблюдении.
5. Исследовать эффективность быстрой интенсификации гиполипидемической терапии после перенесенного ОКС. Оценить влияние сроков назначения ингибиторов PCSK9 на прогноз пациентов проспективно на глубину одного года.

Научная новизна исследования

Уточнены особенности нарушений липидного обмена при ОКС и их влияние на прогноз при двухлетнем диспансерном наблюдении. Получены новые данные о прогностической значимости исходного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛНП) $\geq 4,5$ ммоль/л как фактора риска

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов после ОКС. В условиях долгосрочного наблюдения уточнены смертность и потребность в повторных госпитализациях в когорте пациентов с ОКС без инвалидности, с правом на ЛЛО. Впервые предложен новый инструмент оптимизации ведения данных пациентов на этапе диспансерного наблюдения - непрерывное лекарственное обеспечение с выдачей препаратов при выписке из стационара, доказан его высокий потенциал в контексте вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений, вклад в снижение сердечно-сосудистой смертности и риска повторных госпитализаций. Показана клиническая эффективность непрерывного ЛЛО как при НС, так и при ИМ. Впервые изучены среднесрочные результаты включения липидного центра в процесс амбулаторного лечения лиц переживших ОКС с выраженной гиперхолестеринемией, в форме консультативной помощи и участия в проведении гиполипидемической терапии. Получены новые данные о клинической и прогностической эффективности ускоренной интенсификации ГЛТ, а также о целесообразности максимально раннего применения PCSK9-таргетной терапии на амбулаторном этапе. Установлено, что тактика ускоренной ГЛТ ассоциируется со значимым снижением риска неблагоприятных исходов и является одним из факторов оптимизации диспансерного наблюдения за пережившими ОКС пациентами.

Теоретическая и практическая значимость работы

С теоретической точки зрения, ценность исследования состоит в изучении причин и предикторов ухудшения двухлетнего прогноза у пациентов с ОКС, в том числе обосновании роли выраженности нарушений липидного обмена (уровень Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л) и необходимости максимально быстрого (менее 3 месяцев) снижения Хс ЛНП до целевого уровня.

В практическом плане, представляют интерес данные о высокой клинической и прогностической эффективности непрерывного ЛЛО у переживших ОКС пациентов, вне зависимости от заключительного диагноза ИМ или НС. Выявлены показания к ранней интенсификации ГЛТ после ОКС при уровне Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л. Доказано, что быстрая интенсификация ГЛТ в

условиях липидного центра у переживших ОКС пациентов с выраженной гиперхолестеринемией снижает риск неблагоприятных исходов на этапе диспансерного наблюдения, причем ранний старт PCSK9–таргетной терапии имеет ключевое значение для улучшения прогноза. В контексте реальной клинической практики важно, что непрерывное лекарственное обеспечение и использование ресурсов липидного центра при осуществлении ГЛТ могут быть использованы как эффективные инструменты оптимизации диспансерного наблюдения за пережившими ОКС пациентами.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составляет последовательное применение методов научного познания с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с ОКС с исходным Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений в 2-летней перспективе. Гиперхолестеринемия и отсутствие непрерывного лекарственного обеспечения вошли в число наиболее значимых предикторов отдаленных неблагоприятных исходов у лиц переживших ОКС.
2. На диспансерном этапе применение непрерывного лекарственного обеспечения ассоциируется со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, уменьшением потребности в повторных госпитализациях и улучшает прогноз вне зависимости от окончательного диагноза нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда.
3. Быстрая интенсификация гиполипидемической терапии, проводимая в условиях липидного центра у лиц с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией, ассоциируется с улучшением прогноза на глубину одного года. Своевременный старт PCSK9–таргетной терапии в первые 3 месяца после ОКС имеет ключевое значение для улучшения прогноза данной категории пациентов. Быстрая интенсификация гиполипидемической терапии может рассматриваться

как один из инструментов оптимизации диспансерного наблюдения за пережившими ОКС пациентами.

Степень достоверности результатов

Достоверность основных положений диссертационной работы достигнута благодаря использованию достаточного объема клинического материала, современных и адекватных поставленным задачам методов обследования пациентов, а также корректных методов статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации представлены на XXVII Всероссийском кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца-2023» (г. Нижний Новгород), на научно-практической конференции «Гефтеровские чтения» 05.04.2023 (г. Нижний Новгород), на Форуме терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине» 29-30 июня 2023 (г. Махачкала), на конференции ЕАТ– 07.09.2023 (г. Нижний Новгород), XXIX Нижегородской сессии молодых ученых 12.11.2024 (г. Балахна). Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 6 от 16.09.2025 г).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ГБУЗ НО «ГКБ № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 21 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», а также применяются в учебной работе кафедры факультетской терапии им. А.И. Гефтера ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Настоящее диссертационное исследование является результатом самостоятельной работы диссертанта. Автор непосредственно участвовал в анализе современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, в разработке дизайна исследования, определении цели и задач работы, сборе клинического материала и в его статистической обработке,

осуществлял анализ полученных данных, подготовку публикаций и текста диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 4 статьи в журналах из перечня ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, в том числе 2 статьи в журналах, включенных в международную базу данных SCOPUS.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; иллюстрирована 29 таблицами и 17 рисунками. В списке литературы 162 источника, из них 70 - отечественных и 92 - зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование состояло из ретроспективной и проспективной частей, дизайн ретроспективного этапа представлен на рисунке 1.

На первом этапе изучались частота и предикторы неблагоприятных исходов, возникших при 25-месячном наблюдении за пациентами с ОКС и правом на ЛЛО. В ретроспективной части участвовало 172 пациента с ОКС, выписанных из ГБУЗ НО «ГКБ №5» г. Нижнего Новгорода с января по май 2022 года. Критериями включения были 1) диагноз ОКС при поступлении и 2) право на ЛЛО по Приказу Минздрава России от 09.01.2020 №1н. Включение проводилось методом сплошной выборки.

Было сформировано две группы: 1) пациенты, у которых ЛЛО было организовано стандартно с посещением поликлинического учреждения и аптеки после выписки (контрольная группа, n=66); 2) пациенты с непрерывным ЛЛО, получившие первую часть медикаментов непосредственно в стационаре при выписке, в объеме, достаточном на 3-6 месячный период (основная группа, n=106).



Рисунок 1 – Дизайн ретроспективного этапа исследования

Передача лекарственных средств пациенту при выписке непосредственно в стационаре должна была исключить перерывы в приеме лекарств, обусловленные необходимостью посещения поликлиник и аптек, улучшить преемственность лечения на стационарном и амбулаторном этапах, помочь маломобильным больным, улучшить их приверженность к лечению.

В стационаре был выставлен диагноз ИМ у 34 пациентов в группе стандартного ЛЛО и у 72 – в группе непрерывного ЛЛО ($p=0,06$). При этом повторный ИМ имелся у 4 и 1 больного соответственно ($p=0,072$). Сопоставлялись результаты лечения в обеих группах и, отдельно, в группах лиц с НС ($n=32$ и $n=36$) и первичным ИМ ($n=30$ и $n=69$).

Между группами не было различий по применению основных лекарственных средств: среди пациентов, получавших стандартное и непрерывное ЛЛО, ацетилсалициловую кислоту применяли 59 (89,4%) и 94 (88,7%), другие антитромбоцитарные препараты – все больные, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы - 63 (95,5%) и 105 (99,1%), β -блокаторы - 60 (90,9%) и 104 (98,1%), антагонисты кальция - 12 (18,2%) и 22 (20,8%), блокаторы минералокортикоидных рецепторов - 22 (33,3%) и 25 (23,6%),

ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа - 2 (3,0%) и 1 (0,9%), диуретики - 16 (24,2%) и 18 (17,0%) больных ($p \geq 0,05$ во всех случаях).

Подгруппы пациентов с НС не имели различий по исходным клинико-демографическим характеристикам: по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), по числу госпитальных осложнений: аритмий, стентированию и числу пораженных коронарных артерий, сопутствующих атеросклеротических заболеваний периферических артерий (АЗПА), артериальной гипертензии, по основным коморбидным заболеваниям. Подгруппы пациентов с ИМ были близки по клинико-демографическим данным и проводимой терапии ($p \geq 0,05$).

При организации проспективного этапа были учтены ретроспективные данные о значимости уровня Хс ЛНП выше 3,9 ммоль/л. В ходе проспективной части изучалась эффективность ГЛТ в ЛЦ по сравнению с учреждениями амбулаторного звена. В нее включались пациенты, госпитализированные с ОКС с 01.11.2022 по 31.05.2023 года. Дизайн данного этапа представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн проспективного этапа исследования

Критерия включения: 1) диагноз ОКС при поступлении; 2) уровень Хс ЛНП более 3,9 ммоль/л при госпитализации; 3) информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями невключения были: 1) отказ от участия,

2) невозможность выполнять режим наблюдения, 3) психические заболевания, 4) беременность, лактация, 5) возраст моложе 18 лет. Набор проводился методом сплошной выборки.

При выписке из стационара 28 пациентов продолжили ГЛТ в условиях областного ЛЦ (группа 2), а 53 (группа 1) – под контролем лечащих врачей территориальных поликлиник.

Частота посещения пациентами лечащих врачей ЛЦ проводилась 1 раз в месяц, тогда как в поликлиниках определялся свой режим наблюдения. Кроме того, все пациенты были дополнительно обследованы на 3, 6, 12 месяце после перенесенного ОКС, с определением уровня Хс ЛНП и оценкой проводимой терапии. У всех пациентов отслеживали неблагоприятные исходы – повторные госпитализации и смертность.

Различий по клинко-демографическим показателям, объему базисной терапии на момент выписки не было. Статины в максимальных дозах назначались всем пациентам при выписке: аторвастатин 80 мг в 1-й и 2-й группе получали 50 (94,3%) и 27 (96,4%) пациентов, розувастатин 40 мг – 3 (5,7%) и 1 (3,6%) человек ($p=0,57$). Эзетимиб назначался в дозе 10 мг/сут.

В 1-й группе визиты 3, 6 и 12 месяцев посетило от 64,2% до 84,9% пациентов, а в группе 2–100%. В течение всего периода наблюдения оценивались основные причины смертности, повторные госпитализации по любым причинам, в том числе по сердечно-сосудистым. Лабораторные показатели, характеризующие липидный спектр, определяли с помощью анализаторов DIRUI CS-800, DIRUI CS-T240, DIRUI CS-300B.

При статистической обработке данных применяли пакет программ Statistica 8.0. Для определения характера распределения был использован критерий Колмогорова – Смирнова, для сравнения количественных данных в двух независимых выборках – метод U-критерия Манна-Уитни. Качественные показатели сравнивали с помощью метода Хи-квадрат и точного критерия Фишера, корреляционные взаимосвязи – с помощью критериев Спирмена и Кендалла. Связь бинарного признака с количественными и/или качественными

признаками (предикторами) исследовали посредством однофакторного и пошагового многофакторного анализа в модели логистической регрессии; рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал ([95%ДИ]). Анализ вероятности исхода в определенный период времени проводили методом максимального правдоподобия Каплана-Мейера. Для сравнения продолжительности выживаемости в двух независимых выборках использовался критерий Гехана. При описании выборок в случае нормального распределения использовали среднее \pm квадратическое отклонение ($M \pm SD$) при отличном от нормального распределении – медиану и межквартильный размах ($Me [25\%;75\%]$). Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты работы

1. Факторы, ассоциированные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с ОКС при 25-месячном наблюдении

Почти 70% пациентов с ОКС имели исходный X_c ЛНП ≥ 3 ммоль/л; средний уровень X_c ЛНП составил $3,7 \pm 1,31$ ммоль/л. Доли участников исследования с разной степенью повышения X_c ЛНП на момент госпитализации представлены на рисунке 3.

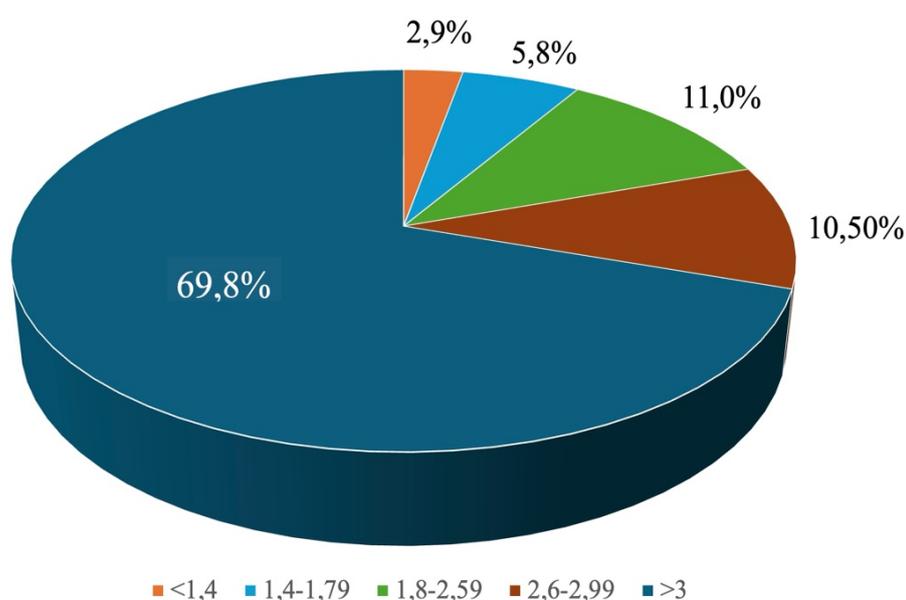


Рисунок 3 – Структура перенесших ОКС пациентов с различным исходным уровнем X_c ЛНП (ммоль/л)

По данным корреляционного анализа, обнаружены прямые связи между уровнем Хс ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л и неблагоприятными исходами, особенно по показателю повторных госпитализаций с ССЗ ($R=0,18$, $p=0,001$).

Также выявлены слабые прямые корреляции между неблагоприятными СС событиями и возрастом старше 65 лет, наличием сахарного диабета 2 типа, ожирения, АЗПА, хроническая болезнь почек (ХБП), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), тяжести коронарного атеросклероза (поражение 2 и более коронарных артерий), выражено сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 35\%$.

В течение 25-месячного периода повторные госпитализации возникали у 83 (48,3%) лиц с ОКС, в том числе, по причине ССЗ – у 69 (40,1%). Общее число летальных исходов составило 19 (11,0%) случаев; СС смерть констатирована у 16 (9,3%) пациентов. Для определения прогностической значимости выявленных взаимосвязей использовали многофакторный регрессионный анализ. Значимыми предикторами СС смерти по итогам 25-месячного наблюдения стали ОКС с подъёмом сегмента ST и ХБП, (ОШ [95%ДИ] = 5,06 [1,42; 17,96] и 6,07 [1,53; 23,99] ($p=0,001$), соответственно.

Для более точного анализа связи между липидными нарушениями и отдаленными исходами ОКС были исключены такие факторы, как перенесённый ранее ИМ, ФВ ЛЖ $< 35\%$, проведение ГЛТ до ОКС. Подгруппа включила 110 пациентов, где Ме [25%;75%] Хс ЛНП составили 3,85 [2,83; 4,46] ммоль/л.

Далее были определены предикторы неблагоприятных СС исходов по данным многофакторного анализа. В качестве одной из изучаемых лабораторных точек использовали превышение верхнего квартиля Хс ЛНП ($\sim 4,5$ ммоль/л). В итоге значимыми предикторами СС смерти стали уровень Хс ЛНП $> 3,9$ ммоль/л (ОШ [95%ДИ] = 1,78 [1,01; 3,15]) и возраст больного > 65 лет (ОШ [95%ДИ] = 1,23 [1,04; 1,46]). Значимыми предикторами повторных СС госпитализаций в данной подгруппе пациентов, не получавших ГЛТ до развития ОКС, стали значение Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л с ОШ [95%ДИ] 2,70 [1,09; 6,69], $p=0,007$ и исходный уровень

триглицеридов (ТГ): с повышением уровня более чем на 1 ммоль/л риск увеличивается в 1,6 раз (ОШ [95%ДИ] =1,6 [1,06; 2,41]).

Таким образом, значимым дополнительным фактором, влияющим на СС риски и прогноз, был исходный уровень Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л.

2. Возможности оптимизации диспансерного наблюдения пациентов после ОКС с применением непрерывного лекарственного обеспечения

Доля лиц, умерших вследствие СС причин, в группе непрерывного ЛЛО была в 2,65 раза меньше относительно контроля ($p=0,037$), та же закономерность прослеживалась среди умерших от всех причин ($p=0,019$) (таблица 1).

Таблица 1 – Причины летальных исходов у пациентов после ОКС на фоне стандартного и непрерывного ЛЛО при 25-месячном наблюдении

Показатель (абс/%)	Стандартное ЛО (n=66)	Непрерывное ЛО (n=106)	p
СС причины			
Прогрессирование ССЗ	7 (10,6%)	6 (5,7%)	0,23
ОНМК	3 (4,5%)	0 (0,0%)	-
Всего	10 (15,1%)	6 (5,7%)	0,037
Другие причины			
Онкологические заболевания	1 (1,5%)	0 (0,0%)	-
Другие причины	1 (1,5%)	1 (0,9%)	-
Всего	2 (3,0%)	1 (0,9%)	0,33
Общее число умерших	12 (18,1%)	7 (6,6%)	0,019

Примечания – ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, P – уровень статистической значимости различий между группами

Кривые общей выживаемости пациентов в группах стандартного и непрерывного ЛЛО представлены на рисунке 4.

Среди получавших непрерывное ЛЛО было значимо меньше больных, нуждавшихся в первой (в 1,5 раза, $p=0,043$) и повторной (в 2 раза, $p=0,002$) госпитализациях после перенесенного ОКС.

Далее был проведен анализ прогноза пациентов с перенесенным ИМ или НС в зависимости от применения непрерывного ЛЛО на диспансерном этапе наблюдения.

В течение 2-х лет после ОКС в контрольной группе НС (стандартное лечение) умерло трое (9,4%), а в основной группе (непрерывное ЛЛО) - двое

(5,6%) пациентов ($p=0,44$). Все летальные случаи были обусловлены СС причинами. Повторные госпитализации произошли соответственно у 21 (65,6%) и 17 (47,2%, $p=0,12$) пациентов с НС, в том числе, по СС причинам – у 18 (56,2%) и 9 (25,0%, $p=0,009$) человек.

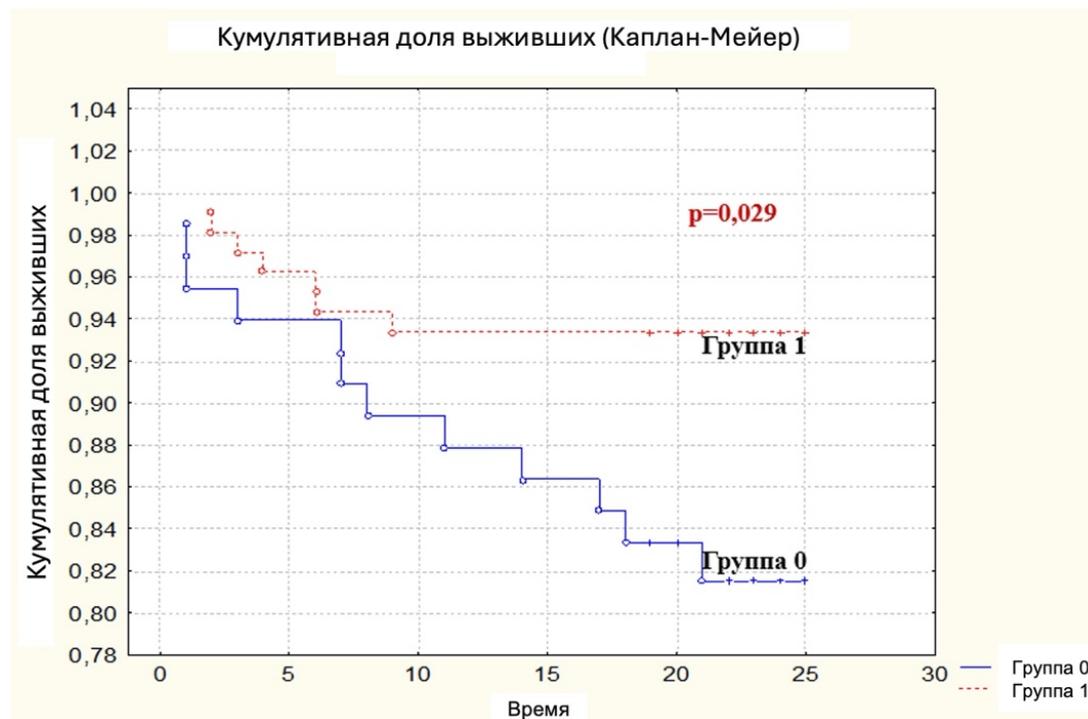


Рисунок 4 – Общая смертность пациентов после ОКС на фоне стандартного и непрерывного амбулаторного ЛЛО при 25-месячном наблюдении

Примечания – 1) группа 0 – стандартное ЛЛО, группа 1- непрерывное ЛЛО. Различия между кривыми статистически значимы: $p=0,029$ (критерий Гехана)

Среди пациентов с ИМ в группах стандартного и непрерывного ЛЛО умерло 7 (23,3%) и 4 (5,8%, $p=0,011$) человека, из них по СС причинам - 6 (20,0%) и 4 (5,8%, $p=0,041$) больных. Повторные госпитализации произошли у 14 (46,7%) и 33 (47,8%) пациентов, в том числе, по СС причинам у 11 (36,7%) и 23 (33,3%), $p=0,75$ участников (таблица 2).

Таблица 2 – Причины повторных госпитализаций у переживших ОКС пациентов при стандартном и непрерывном ЛЛО

Показатель (абс/%)	Стандартное ЛЛО (n=66)	Непрерывное ЛЛО (n=106)	P
Причины первой повторной госпитализации после ОКС			
<i>СС причины</i>			
ОДСН на фоне ПИКС	6 (9,1%)	6 (5,7%)	0,39
ИМ	3 (4,5%)	3 (2,8%)	0,55

Продолжение таблицы 2

Показатель (абс/%)	Стандартное ЛЛО (n=66)	Непрерывное ЛЛО (n=106)	P
НС	7 (10,6%)	9 (8,5%)	0,64
ОНМК	1 (1,5%)	1 (0,9%)	0,73
Гипертоническая болезнь	1 (1,5%)	0 (0,0%)	-
ИБС, стабильная стенокардия	11 (16,7%)	15 (14,1%)	0,65
Пароксизмальная тахикардия	1 (1,5%)	0 (0,0%)	-
Церебральный атеросклероз	2 (3,0%)	1 (0,9%)	0,33
Всего	32 (48,5%)	35 (33,0%)	0,043
<i>Другие причины</i>			
Всего	7 (10,6%)	14 (13,2%)	0,61
Всего при первичной госпитализации	39 (59,1%)	49 (46,2%)	0,10
Причины второй повторной госпитализации после ОКС			
<i>СС причины</i>			
ОДСН на фоне ПИКС	3 (4,5%)	2 (1,8%)	0,29
Пароксизмальная тахикардия	1 (1,5%)	1 (0,9%)	0,73
НС	8 (12,1%)	1 (0,9%)	0,002
ИМ	0 (0,0%)	1 (0,9%)	-
Атеросклероз церебральных сосудов	1 (1,5%)	1 (0,9%)	0,73
АЗПА	1 (1,5%)	0 (0,0%)	-
ИБС, стабильная стенокардия	2 (3,0%)	3 (2,8%)	0,64
Гипертоническая болезнь	1 (1,5%)	0 (0,0%)	-
Всего	17 (25,8%)	9 (8,5%)	0,002
<i>Другие причины</i>			
Всего	3 (4,5%)	7 (6,6%)	0,62
Всего при повторной госпитализации	20 (30,3%)	16 (15,1%)	0,017

Примечания — ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОДСН – острая декомпенсация сердечной недостаточности, АЗПА – атеросклеротические заболевания периферических артерий, P – уровень статистической значимости различий между группами

Таким образом, непрерывный способ ЛЛО ассоциируется со снижением общей и СС смертности пациентов после ОКС, а также с уменьшением числа повторных госпитализаций по поводу СС причин.

3. Эффективность гиполипидемической терапии у лиц с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией (проспективное наблюдение)

У пациентов с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией, получавших ГЛТ на базе поликлиник (группа 1, n=53) либо в ЛЦ (группа 2, n=28), показатели липидного спектра на момент госпитализации были сходными, включая уровни Хс ЛНП ($4,75 \pm 1,12$ и $4,8 \pm 1,08$ ммоль/л, $p=0,66$), Хс ЛВП ($1,05 \pm 0,28$ и $1,0 \pm 0,31$ ммоль/л, $p=0,46$) и ТГ ($1,8 \pm 1,31$ и $1,7 \pm 1,28$ ммоль/л, $p=0,72$).

Однако ГЛТ в ЛЦ, по оценкам на момент визитов через 3, 6 и 12 месяцев после ОКС, отличалась большей интенсивностью (таблица 3).

Таблица 3 – Состояние ГЛТ на момент визитов «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев» после ОКС в 1-й и 2-й группах наблюдения

Характер ГЛТ (абс/%)	Группа 1 (поликлиника)	Группа 2 (ЛЦ)	P ₁₋₂
<i>При выписке</i>			
Число обследованных	53	28	-
Высокие дозы статинов	53 (100,0%)	28 (100,0%)	1,0
Эзетимиб	5 (9,4%)	4 (14,3%)	0,38
iPCSK9 – таргетная терапия	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Другая ГЛТ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Визит 3 месяца после ОКС</i>			
Число обследованных (абс)*	34	28	-
Высокие дозы статинов	34 (100,0%)	28 (100,0%)	-
Эзетимиб	8 (23,5%)	15 (53,6%)	0,016
iPCSK9 – таргетная терапия	1 (2,9%)	14 (50,0%)	0,0001
- алирокумаб	1 (2,9%)	4 (14,3%)	0,12
- эволокумаб	0 (0,0%)	3 (10,7%)	-
- инклисиран	0 (0,0%)	7 (25,0%)	-
Другая ГЛТ	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
<i>Визит 6 месяцев после ОКС</i>			
Число обследованных (абс)*	38	28	-
Высокие дозы статинов	38 (100,0%)	28 (100,0%)	-
Эзетимиб	13 (34,2%)	18 (64,2%)	0,003
iPCSK9 – таргетная терапия	5 (13,2%)	18 (64,2%)	0,00001
- алирокумаб	3 (7,9%)	5 (17,9%)	0,20
- эволокумаб	2 (5,3%)	6 (21,3%)	0,06
- инклисиран	0 (0,0%)	12 (42,9%)	-
Другая ГЛТ	0 (0,0%)	1 (3,6%)	-
- фенофибрат	0 (0,0%)	1 (3,6%)	-
<i>Визит 12 месяцев после ОКС</i>			
Число обследованных(абс)*	45	28	-
Высокие дозы статинов	43 (95,6%)	28 (100,0%)	0,38
Эзетимиб	14 (31,1%)	18 (64,2%)	0,006
iPCSK9 – таргетная терапия	10 (22,2%)	23 (82,1%)	0,00001
- алирокумаб	4 (8,9%)	5 (17,9%)	0,22
- эволокумаб	6 (13,3%)	6 (21,3%)	0,36
- инклисиран	0 (0,0%)	12 (42,9%)	-
Другая ГЛТ	0 (0,0%)	2 (7,1%)	-
- фенофибрат	0 (0,0%)	2 (7,1%)	-

Примечание – * - число обследованных определялось количеством пришедших на визит пациентов, P – уровень статистической значимости различий между группами

Характер ГЛТ на визите через 3 месяца свидетельствуют о более раннем начале комбинированной терапии с применением как эзетимиба, так и iPCSK9 в условиях ЛЦ, что оказало положительное влияние на эффективность лечения (таблица 4).

Таблица 4 – Показатели эффективности ГЛТ в 1-й и 2-й группах

Визиты	Группа 1 (поликлиника)	Группа 2 (ЛЦ)	P ₁₋₂
<i>Хс ЛНП (ммоль/л)</i>			
<i>Визит 3 мес.</i>	3,1±0,92	2,0±0,95	0,00001
<i>Визит 6 мес.</i>	2,9±1,11	1,3±0,49	0,00001
<i>Визит 12 мес.</i>	3,0±1,34	1,1±0,38	0,00001
<i>Достижение целевого уровня Хс ЛНП</i>			
<i>Визит 3 мес.</i>	5 (14,7%)	7 (25,0%)	0,24
<i>Визит 6 мес.</i>	7 (18,4%)	17 (63,0%)	0,0005
<i>Визит 12 мес.</i>	9 (20,0%)	24 (85,7%)	0,00001
<i>50% снижение Хс ЛНП относительно исходного уровня</i>			
<i>Визит 3 мес.</i>	9 (26,5%)	22 (78,6%)	0,0001
<i>Визит 6 мес.</i>	18 (47,4%)	27 (96,4%)	0,0001
<i>Визит 12 мес.</i>	22 (48,9%)	28 (100,0%)	0,00001

Примечание – в группе 1 на визите 3 месяца участвовало 34 пациента; визит 6-ой месяц – 38; и на визите 12 месяцев - 45 пациентов; в группе 2 все пациенты наблюдались в соответствии с дизайном исследования, P – уровень статистической значимости различий между группами

Оценивались неблагоприятные исходы в течение года: в 1-й группе умерло 4 (7,5%) человека по СС причинам, и ни одного - в группе 2. Во 2-й группе было в 5,8 раз меньше больных, нуждавшихся в повторных госпитализациях (33 (62,3%) и 3 (10,7%), $p=0,00001$), и в 5,1 раза меньше лиц с потребностью в повторных госпитализациях по СС причинам (29 (54,7%) и 3 (10,7%), $p=0,0001$).

Таким образом, наблюдение в ЛЦ показало высокую эффективность ГЛТ у пациентов после ОКС с выраженной дислипидемией, в виде улучшения прогноза при наблюдении в течение 1 года за счет снижения повторных госпитализаций.

При корреляционном анализе оценивались факторы, взаимосвязанные с повторной госпитализацией. В объединенной группе переживших ОКС лиц потребность в ней обратно коррелировала с получением ГЛТ на базе ЛЦ ($R=-0,49$, $p=0,0001$) и, менее значимо, - с назначением iPCSK9 ($R=-0,19$, $p=0,097$). Прослеживались прямые корреляционные связи потребности в повторной госпитализации с уровнем Хс ЛНП на визитах через 3 ($R=0,27$, $p=0,033$), 6 ($R=0,39$, $p=0,001$) и 12 ($R=0,22$, $p=0,061$) месяцев.

В объединенной подгруппе пациентов, получавших PCSK9-таргетную терапию (n=33), имелась значимая корреляция между потребностью в повторной госпитализации и числом месяцев, прошедших до назначения iPCSK9 после ОКС ($R=0,46$, $p=0,007$). Таким образом, применение PCSK9-таргетной терапии было связано с тенденцией к снижению потребности в повторных госпитализациях в зависимости от срока их назначения.

В поликлинической группе лечение iPCSK9 начиналось в среднем через $5,5\pm 3,03$ месяцев, а в условиях ЛЦ – через $2,2\pm 1,13$ месяца после ОКС ($p=0,003$), то есть в 2,2 раза раньше. Среди пациентов, получавших PCSK9-таргетную терапию в ЛЦ (n=23), имелись лица, лечившиеся iPCSK9 - моноклональными антителами (алирокумаб и эволокумаб, n=11), либо iPCSK9, работающими по технологии малых интерферирующих РНК (инклизиран, n=12). Их гиполипидемический эффект оказался сопоставимым: уровень Хс ЛНП через 3 месяца после ОКС составлял соответственно $1,9\pm 0,99$ и $2,0\pm 1,12$ ммоль/л, $p=0,83$, через 6 месяцев - $1,3\pm 0,60$ и $1,2\pm 0,34$ ммоль/л, $p=0,60$, через 12 месяцев - $1,1\pm 0,26$ и $1,0\pm 0,39$ ммоль/л, $p=0,76$.

С учетом результатов проспективной части работы, следует подчеркнуть высокий потенциал ЛЦ в плане быстрой интенсификации и эффективности ГЛТ у лиц с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с ОКС 70% имели уровень Хс ЛНП ≥ 3 ммоль/л. При дальнейшем двухлетнем наблюдении значимым дополнительным фактором кардиоваскулярного риска был уровень Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л, который ассоциировался с учащением СС госпитализаций в 2,7 раза ($p=0,007$).
2. В течение двух лет наблюдения общая смертность переживших ОКС пациентов составила 11%, сердечно-сосудистая – 9%. Потребность в повторных госпитализациях возникла в 48,3% случаев, по поводу СС причин – у 40% пациентов. Значимыми предикторами неблагоприятных исходов оказались: ОКС с подъемом сегмента ST, ХБП, нецелевой уровень Хс ЛНП и отсутствие непрерывного лекарственного обеспечения. Непрерывное

лекарственное обеспечение ассоциируется со снижением СС смертности в 2,6 раза ($p=0,037$) и повторных госпитализаций в 1,5 раза ($p=0,043$).

3. После нестабильной стенокардии применение тактики непрерывного ЛЛО в большей степени повлияло на частоту повторных госпитализаций, особенно сердечно-сосудистых, потребность в которых уменьшилась в 2,2 раза, ($p=0,009$), а после ИМ – на смертность пациентов, в том числе, кардиоваскулярную, которая снизилась в 3,4 раза ($p=0,041$).
4. При быстрой интенсификации гиполипидемической терапии, проводимой у перенесших ОКС пациентов с выраженной дислипидемией в условиях ЛЦ, отмечаются большая частота и скорость достижения целевого уровня Хс ЛНП: к 12 месяцу - у 85,7% пациентов, что значимо выше, чем в поликлинической практике (20%), при большем числе пациентов, достигших целей ГЛТ уже через 3 месяца. Целесообразность использования ресурсов липидного центра при проведении интенсификации ГЛТ у переживших ОКС лиц подтверждается улучшением их прогноза при годовом наблюдении, особенно в отношении повторных госпитализаций, возникавших в 5,8 раз реже ($p=0,00001$).
5. Тактика быстрой интенсификации ГЛТ после ОКС характеризуется ранним использованием iPCSK9 – через $2,2\pm 1,13$ месяца по сравнению со сроком в $5,5\pm 3,03$ месяцев в практике поликлиник ($p=0,003$). Применение PCSK9-таргетной терапии у переживших ОКС пациентов ассоциировалось с уменьшением частоты повторных госпитализаций, причем решающее значение имел срок начала приема iPCSK9.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) На диспансерном этапе ведения пациентов с перенесенным ОКС и правом на льготное лекарственное обеспечение следует использовать непрерывное лекарственное обеспечение с выдачей препаратов при выписке в целях улучшения преемственности при переходе от стационарного лечения к амбулаторному, расширения возможностей для поддержания приверженности

к терапии (в том числе, маломобильных пациентов) и снижения долгосрочного риска сердечно-сосудистых осложнений

- 2) При амбулаторном наблюдении за пережившими ОКС пациентами следует расценивать уровень Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л на госпитальном этапе как фактор риска неблагоприятных исходов и дополнительное показание к ранней интенсификации комбинированной ГЛТ.
- 3) Пациенты с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией должны быть направлены на консультативный прием в липидный центр на старте амбулаторного периода, с возможностью дальнейшего динамического контроля в части гиполипидемической терапии. Проведение гиполипидемической терапии в условиях липидного центра обеспечивает ее быструю интенсификацию с перспективой улучшения отдаленных исходов.
- 4) Для достижения целей гиполипидемической терапии и улучшения прогноза у переживших ОКС пациентов с выраженной гиперхолестеринемией целесообразно раннее применение PCSK9-таргетной терапии, со стартом на 1-3-м месяце амбулаторного наблюдения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным представляется уточнение прогностической ценности выявленных предикторов неблагоприятных исходов для пациентов, имеющих дополнительные факторы риска ишемических событий. Планируется масштабировать в условиях реальной клинической практики показавшие свою эффективность подходы к диспансерному наблюдению перенесших ОКС пациентов. Перспективно исследование эффективности iPCSK9, включая моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб), и работающего по технологии малых интерферирующих РНК препарат (инклизиран) у переживших ОКС пациентов в условиях продолжительного многолетнего наблюдения.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Возможности гиполипидемической терапии у больных с перенесенным острым коронарным синдромом и выраженной дислипидемией: эффективность в условиях липидного центра, влияние на прогноз / А.А. Некрасов, Е.С.

Тимощенко, Ф.Н. Мурадова [и др.]// Российский кардиологический журнал.– 2025. – Т.30, №9. – С.102–111

2. Возможности ингибирования пропротеинконвертазы субтилизина / кексина типа 9 после острого коронарного синдрома/ А.А. Некрасов, Ф.Н. Мурадова, Ф.Ю. Валикулова [и др.] //Медицинский совет. – 2025. – №6. – С.133–141.

3. Отдаленные результаты применения технологии непрерывного лекарственного обеспечения после коронарного стентирования на фоне нестабильной стенокардии/ А.А. Некрасов, Е.С. Тимощенко, Ф.Н. Мурадова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2025. – №2(59). – С. 22–32.

4. Оптимизация системы лекарственного обеспечения как способ улучшить прогноз пациента после перенесенного острого коронарного синдрома / Ф. Н. Мурадова, А. А. Некрасов, Е. С. Тимощенко [и др.] // Медицинский альманах. – 2024. – № 3. – С. 73–82.

5. Анализ отдаленных результатов лечения пациентов, перенесших ОКС, с учетом применения схемы бесшовного обеспечения льготными лекарственными препаратами/ Ф.Н. Мурадова, О.В. Мельниченко, Ф.Ю. Валикулова [и др.] // Сборник тезисов X Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВОЛГАМЕД с международным участием. Нижний Новгород, 2024. – С. 162–164.

6. Анализ отдаленных результатов лечения пациентов, перенёсших острый коронарный синдром, с применением бесшовного обеспечения льготными лекарственными препаратами/ Ф.Н. Мурадова, О.В. Мельниченко, Ф.Ю. Валикулова [и др.] // Терапия. – 2024. – Т.10, №S6. – С. 216

7. Предикторы неблагоприятных исходов в постгоспитальном периоде у больных, перенесших ОКС/ Ф.Н. Мурадова, О.В. Мельниченко, Ф.Ю. Валикулова [и др.] // Терапия. – 2023. –Т.9, № S7(69). – С. 210

Список сокращений

АЗПА – атеросклеротические заболевания периферических артерий

ГЛТ – гиполипидемическая терапия

ИМТ – индекс массы тела

ИМ – инфаркт миокарда

НС – нестабильная стенокардия

ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение

ЛЦ – липидный центр

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

95% ДИ – 95% доверительный интервал

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СС – сердечно-сосудистый

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХБП – хроническая болезнь почек

Хс ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

iPCSK9 – ингибитор пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9