

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

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

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук,  
доцент Некрасов А.А.

Нижний Новгород – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 4  |
| ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 15 |
| 1.1 Роль и место ОКС в структуре неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний.....  | 15 |
| 1.2 Предикторы развития отдаленных неблагоприятных исходов у переживших ОКС пациентов.....   | 18 |
| 1.3 Гиполипидемическая терапия и отдаленные исходы у переживших ОКС пациентов.....   | 24 |
| 1.4 Приверженность к проводимой терапии, подходы к ее повышению и влияние на отдаленные исходы после перенесенного ОКС.....  | 28 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....  | 34 |
| 2.1 Структура и дизайн исследования.....   | 34 |
| 2.2 Общая клиническая и демографическая характеристика групп пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования.....   | 38 |
| 2.3 Общая клиническая и демографическая характеристика пациентов, включенных в проспективную часть исследования.....   | 48 |
| 2.4 Методы исследования.....   | 50 |
| ГЛАВА 3 ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ИСХОДАМИ У ПЕРЕЖИВШИХ ОКС ПАЦИЕНТОВ ПРИ 25-МЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ, ИХ РОЛЬ И МЕСТО В АСПЕКТЕ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИБС..... | 56 |
| 3.1 Факторы, ассоциированные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у переживших ОКС пациентов при 25-месячном наблюдении.....   | 56 |
| 3.2 Предикторы отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у переживших ОКС пациентов без анамнеза предшествующей ГЛТ, ПИКС и выраженной систолической дисфункции левого желудочка..... | 64 |
| ГЛАВА 4 ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОКС С ПРИМЕНЕНИЕМ   |    |

|   |     |
|---|-----|
| УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ НЕПРЕРЫВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ<br>ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ.....   | 70  |
| 4.1 Оптимизация амбулаторного лекарственного обеспечения после<br>перенесенного ОКС и ее влияние на отдаленные исходы.....  | 70  |
| 4.2 Отдаленные результаты применения технологии непрерывного ЛЛО у<br>пациентов с ОКС, имевших при выписке заключительные диагнозы инфаркта<br>миокарда и нестабильной стенокардии..... | 76  |
| ГЛАВА 5 ВОЗМОЖНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У<br>ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ<br>И ВЫРАЖЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО<br>НАБЛЮДЕНИЯ.....      | 87  |
| 5.1 Возможности проведения гиполипидемической терапии у пациентов с<br>перенесенным ОКС и дислипидемией в условиях липидного центра.....  | 87  |
| 5.2 Возможности iPCSK9-таргетной терапии у пациентов с перенесенным ОКС и<br>дислипидемией.....   | 97  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....   | 104 |
| ВЫВОДЫ.....   | 117 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 119 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....  | 120 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 122 |
| СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....   | 146 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Острый коронарный синдром (ОКС) занимает особое место в структуре неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в силу его распространенности и негативных последствий [37, 40, 54, 109].

При этом результаты исследований относительно частоты и предикторов неблагоприятных исходов у переживших ОКС пациентов существенно варьируют. По разным данным, в течение года после ОКС летальность больных может составлять от 8,4 до 18,3%, а доля пациентов с повторными госпитализациями — от 18,6 до 50,4% [1, 37, 83, 106, 110, 111, 146].

Различия в оценке частоты неблагоприятных исходов у переживших ОКС пациентов во многом зависят от особенностей изучаемых популяций, включая демографические, клинические и другие характеристики.

В Российской Федерации (РФ) особой многочисленной категорией пациентов ОКС стали пациенты, получившие право на льготное лекарственное обеспечение (ЛЛО) согласно приказу Минздрава России от 09.01.2020 № 1н [32]. В целях оптимизации их диспансерного наблюдения представлялось бы целесообразным уточнить частоту отдаленных неблагоприятных исходов в данной популяции пациентов с ОКС, установить наиболее значимые факторы риска (ФР) их развития.

Раннее выявление предикторов отдаленных исходов ОКС имеет значение для персонализированного подхода к амбулаторному лечению [5, 48, 62, 67, 83, 129], позволяет выделить категории пациентов с особо высоким риском осложнений, устранить или смягчить предрасполагающие к ним факторы. В этой связи изучение предикторов смерти и повторных госпитализаций у переживших ОКС пациентов неизменно остается в центре внимания кардиологов. Особое значение закономерно придают факторам риска (ФР), которые могут быть модифицированы, в том числе на амбулаторном этапе [5, 28]. К ним можно отнести некоторые традиционные клиничко-метаболические предикторы осложнений, а также приверженность пациентов к лечению и различные способы

воздействия на нее (включая подходы к организации лекарственного обеспечения и методы поддержки приверженности к терапии).

Из потенциально модифицируемых метаболических нарушений, которые характерны для ОКС и могут предрасполагать к неблагоприятным отдаленным исходам, особенно важны дислипидемии [3, 5, 69]. Влияние оптимального выбора гиполипидемической терапии (ГЛТ) и высокой приверженности к ней на исходы ОКС является общепризнанным фактом, который нашел отражение в клинических рекомендациях [28, 37, 62].

Тем не менее, в реальной клинической практике задача своевременной интенсификации ГЛТ после перенесенного ОКС остается актуальной и не до конца решенной [3, 5, 14, 17, 69]. По результатам крупного исследования Е. И. Усовой и соавторов [5], именно отсутствие эффективной ГЛТ в сочетании с перенесенным в прошлом кардиохирургическим вмешательством на стволе левой коронарной артерии было наиболее значимым предиктором повторных сердечно-сосудистых событий у переживших ОКС пациентов.

В этой связи актуальна разработка мер по оптимизации ГЛТ среди переживших ОКС пациентов, что включает повышение приверженности к терапии [47], эффективное лекарственное обеспечение [33] и оптимизацию программ ведения пациентов в амбулаторном периоде [7, 21].

Особые возможности предоставляет проведение ГЛТ в условиях липидных центров (ЛЦ), предназначенных для наиболее тяжелых пациентов с дислипидемиями [9, 36, 53]. Потенциальная польза включения ЛЦ в работу по осуществлению диспансерного наблюдения за перенесшими ОКС больными была ранее отмечена в резолюции Национального научного совета экспертов [3]. Кадровые и технологические ресурсы ЛЦ могли бы обеспечить лучшую приверженность пациентов к лечению, необходимый динамический контроль холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛНП) на диспансерном этапе, раннее начало комбинированной ГЛТ с применением как эзетимиба, так и PCSK9-таргетных препаратов. В итоге можно было бы добиться большего соответствия проводимых мероприятий клиническим рекомендациям и стандартам. В то же

время, пока не имеется публикаций, где были бы на практике оценены результаты проведения ГЛТ лицам с недавним анамнезом ОКС в условиях ЛЦ.

Дополнительный интерес вызывают и возможности использования ингибиторов PCSK9 у данного контингента пациентов. До настоящего времени данные о влиянии на отдаленные исходы ССЗ различных вариантов PCSK9-таргетной терапии (моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб) и препараты, работающие по технологии малых интерферирующих РНК (инклизиран)) остаются немногочисленными [65, 76, 125]. В том числе, требуют уточнения оптимальные сроки и условия применения данных лекарственных средств у пациентов, перенесших ОКС.

В кардиологии повышению приверженности к терапии придается большое значение [23, 46, 49]. У перенесших ОКС лиц с этой целью рекомендуют: 1) модификацию процедуры выписки для лучшей мотивации врача и пациента [93, 99, 131]; 2) сопровождение амбулаторного процесса специальными программами, включая телемедицинские [130]; 3) оптимизацию лекарственного обеспечения, в том числе льготного (ЛЛО) [49].

Однако перечисленные возможности не всегда доступны, а их эффект может быть ограниченным [93, 94, 99, 115, 131]. В том числе остается нерешенной проблема оптимизации ЛЛО: случаи, когда назначенный кардиологом бесплатный препарат не выдается, отмечают более половины пациентов [49].

Новые возможности для совершенствования ЛЛО после ОКС связаны с приказом Минздрава России от 09.01.2020 № 1н [32], формы реализации которого разнятся на местах [52]. В том числе Министерством здравоохранения Нижегородской области был принят ряд документов по поэтапной организации ЛЛО, с участием лечебных и аптечных медицинских организаций, при координирующей функции и телемедицинских консультациях высококвалифицированных специалистов областного кардиологического диспансера. В итоге удалось обеспечить непрерывную выдачу больным необходимых лекарственных средств, в достаточном для 3–6-месячной терапии

объеме при выписке из стационара. Такой подход должен был повысить приверженность пациентов к терапии. Было бы важно проанализировать первые отдаленные результаты указанного проекта у перенесших ОКС пациентов.

### **Степень разработанности темы**

Несмотря на внимание исследователей к проблеме эффективной вторичной профилактики в ходе диспансерного наблюдения за пережившими ОКС пациентами, ряд ее аспектов изучен недостаточно.

Варьируют и требуют уточнения литературные данные относительно частоты и наиболее значимых предикторов отдаленных неблагоприятных исходов после ОКС [1, 37, 83, 106, 110, 111, 146], что во многом зависит от особенностей изучаемых популяций и не исследовалось в Нижегородской области в течение последнего десятилетия. В том числе целесообразно углубленно оценить прогноз и предикторы неблагоприятных событий у пациентов с ОКС, имеющих право на ЛЛЮ согласно приказу Минздрава России от 09.01.2020 № 1н [32].

В литературе описан ряд технологий, которые способствуют поддержанию приверженности пациентов с ОКС к терапии в ключевой момент выписки из стационара, когда осуществляется переход от стационарного к амбулаторному лечению [93, 94, 99, 115, 131]. Однако нет данных относительно эффективности непрерывной технологии ЛЛЮ, подразумевающей выдачу больным, пережившим ОКС, необходимых лекарственных средств в достаточном для 3–6-месячной терапии объеме при выписке из стационара. Необходимо изучение эффективности указанного подхода к лечению пациентов, перенесших ОКС, в рамках диспансерного наблюдения.

Влияние выбора и приверженности к ГЛТ на долгосрочный прогноз у пациентов с ОКС является общепризнанным фактом [3, 5, 14, 17, 69]. В этой связи необходима разработка мер по интенсификации ГЛТ среди переживших ОКС пациентов [7, 21]. Интересна возможность проведения ГЛТ в условиях липидных центров, предназначенных для наиболее тяжелых пациентов очень высокого и

чрезвычайного кардиоваскулярного риска [3, 9, 36, 53]. Однако нет публикаций, где оценивали бы результаты такого подхода к ГЛТ при ОКС.

Требуют уточнения и возможности использования ингибиторов PCSK9 после перенесенного ОКС, включая эффективность различных вариантов PCSK9-таргетной терапии, оптимальные сроки и условия ее применения.

С учетом указанных, требующих прояснения, аспектов проблемы оптимизации диспансерного ведения пациентов, переживших ОКС, была сформулирована цель настоящего 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 нестабильной стенокардии (НС), так и при инфаркте миокарда (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**

Дизайн исследования был ориентирован на последовательное решение поставленных задач на основе комплексного, методологически обоснованного подхода. Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (выписка из протокола №2 от 07.03.2024 г.). При обследовании пациентов были использованы современные диагностические

методы, адекватные задачам и цели диссертационной работы. Исследование проводилось на базе кардиологического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №5» и ЛЦ областного кардиологического диспансера г. Нижнего Новгорода. Общее количество участников исследования составило 253 пациента. Исследование включало два этапа. В рамках ретроспективного этапа оценивались распространенность и предикторы неблагоприятных исходов у 172 переживших ОКС пациентов при 25-месячном наблюдении, изучалась эффективность непрерывной технологии ЛЛО. Второй этап работы носил открытый сравнительный проспективный характер, который включал 81 участника и был посвящен оптимизации ГЛТ у переживших ОКС пациентов в течение одного года. Используются клинические, инструментальные и лабораторные методы 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 и апробация 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.

Материалы диссертации представлены на XXVII Всероссийском кардиологическом форуме с международным участием «Неделя здорового сердца-2023» (г. Нижний Новгород), на научно-практической конференции «Гефтеровские чтения. Современные проблемы внутренней медицины» 05.04.2023 - 2 место в конкурсе молодых ученых (г. Нижний Новгород), на Форуме терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине» 29-30 июня 2023 (г. Махачкала), на конференции ЕАТ выступлением с постерным докладом – 07.09.2023 (г. Нижний Новгород), на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы амбулаторной медицины» (г. Нижний Новгород, 2023), XXIX Нижегородской сессии молодых ученых 12.11.2024 (1 место в секции «Медицина и биология», 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 на всех его этапах. Автор непосредственно участвовал в анализе современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, в разработке концепции исследования, определении цели и задач работы, разработке дизайна исследования, сборе клинического материала и в его статистической обработке, осуществлял анализ полученных данных, подготовку публикаций и написание текста диссертации.

Результаты исследования были доложены автором на научных кардиологических форумах и опубликованы в печати.

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: шифр 3.1.20 – Кардиология (медицинские науки), а именно пункту 14 направлений исследования: Медикаментозная и немедикаментозная терапия, реабилитация и диспансеризация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### **Публикации**

По теме диссертации и данным, полученным в ходе исследовательской работы, опубликовано 7 работ, из них 4 статьи в журналах из перечня Высшей аттестационной комиссии (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований, в том числе 2 статьи в научных изданиях, включенных в международную базу данных SCOPUS.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа изложена на 148 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. Список литературы представлен 162 источниками, из них 70 отечественных и 92 зарубежных.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Роль и место ОКС в структуре неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний

ССЗ относятся к главным причинам смертности, инвалидизации и госпитализации в России и других странах, что требует совершенствования подходов к их профилактике и лечению [9, 37, 59, 62, 123, 141]. Последнее особенно важно в свете роста заболеваемости данной патологией в последние годы: в РФ число впервые установленных диагнозов болезней системы кровообращения на 1000 населения в 2021, 2022 и 2023 году составляло соответственно 30,3; 33,6 и 35,5 случаев [64]. Доля ССЗ в общей смертности в России в 2019 г. достигала  $30,5 \pm 5,8\%$ , в 2020 г. —  $29,1 \pm 5,7\%$ , в 2021 г. —  $25,95 \pm 5,56\%$  [57].

Особое место в структуре неблагоприятных исходов занимает ОКС, в силу его распространенности, а также негативных ближайших и долгосрочных последствий [37, 40, 51, 54].

Значительная распространенность ОКС в РФ подтверждается данными Министерства здравоохранения, согласно которым в 2022 г. в стране суммарно возникло 438315 случаев ОКС, в том числе 150845 — ОКСпST и 287470 — ОКСбпST, при этом заключительный диагноз ИМ был поставлен 219240 пациентам [37, 63].

С точки зрения ближайших негативных событий, связанных с ОКС, стоит отметить нередкое развитие внутригоспитальных осложнений, в том числе фатальных. В РФ госпитальная смертность при ИМ достигает 10,9%, а в общей структуре смертности от болезней системы кровообращения на долю ИМ приходится около 5,9% [37, 63]. По данным Д.В. Облавацкого и соавторов [51], почти каждый четвертый пациент из числа умерших в многопрофильном стационаре погибает в результате инфаркта миокарда (ИМ), причем более трети случаев фатальных ИМ приходится на долю ИМ 2-го типа. Среди основных причин развития ИМ 2-го типа авторы отмечают тахисистолические нарушения

ритма — 59,12% и выраженную гипоксию на фоне анемий и тяжелой дыхательной недостаточности — 35,04% случаев.

При этом фактические показатели госпитальной смертности на фоне ОКС (особенно при формирующемся ИМ) могут быть еще выше, поскольку данное состояние не всегда указывается как ведущая причина смерти. Например, О.М. Драпкина и соавторы отмечали [16], что у 31,5 % умерших на фоне проявлений ОКС пациентов имелась серьезная мультиморбидная патология. В итоге только в 77,9% случаев ИМ был выбран в качестве первоначальной причины смерти, а в 22,1% — идентифицирован как осложнение других заболеваний (сахарный диабет, рак и другие). В качестве госпитальных осложнений фатального ИМ регистрировались сердечная недостаточность — 50,2%, гемотампонада — 24,5%, кардиогенный шок (КШ) — 3,6%, фибрилляция желудочков — 0,3%.

Отдаленные неблагоприятные исходы у переживших ОКС пациентов также остаются распространенной проблемой [37, 57, 68].

По данным российского независимого регистра ОКС РЕКОРД-3 [1], частота смертельных исходов после выписки в течение года составила 8,4% (4,8% при ОКС с подъемами ST (ОКСпST) и 10,5% при ОКС без подъёмов ST (ОКСбпST);  $p=0,0012$ ), сумма событий смерть+ ИМ+инсульт — 12,8% (8,4% при ОКСпST и 15,4% при ОКСбпST;  $p=0,0012$ ). Смертность за 12 месяцев от начала ОКС была 15,8% (18,3% при ОКСпST и 14,2% при ОКСбпST;  $p=0,077$ ), а сумма смерть+ИМ+инсульт — 19,9% (21,4% при ОКСпST и 18,9% при ОКСбпST;  $p=0,32$ ).

Социально-медицинская значимость неблагоприятных исходов ОКС изучалась также и по данным ряда зарубежных регистров, как сфокусированных на отдельных подгруппах лиц с ОКС (например, получивших терапию на догоспитальном этапе, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), принимавших определенные препараты во время госпитализации, имевших конкретную коморбидную патологию, и других), так и всех пациентов с данным диагнозом [54, 87].

В том числе, шкала риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) для оценки прогноза после ИМ создавалась по ретроспективному анализу одноименного регистра, в котором с 1999 по 2005 год участвовали более 100 тысяч переживших ОКС больных из 30 стран [141].

Наблюдательное исследование по регистру NRMI (National Registry of Myocardial Infarction) в США, которое включало около 2,5 млн больных и продолжалось более 25 лет, убедительно продемонстрировало влияние происходивших в это время изменений в лечении ОКС на его исходы, включая роль быстрого восстановления коронарного кровотока [159].

К числу крупнейших баз данных относится регистр SWEDHEART, созданный в 2009 году [110, 127, 128]. Большое число и длительность наблюдений позволили проследить изменения в тактике ведения пациентов с ОКС, оценить их влияние на выживаемость. Так, с 1995 по 2014 годы на фоне увеличения долей больных, получавших ЧКВ, двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию и статины, смертность от ИМ снизилась с 11,5 до 5,8% [110].

Частота неблагоприятных исходов среди переживших ОКС пациентов может существенно варьировать в зависимости от их принадлежности к той или иной субпопуляции таких пациентов.

Например, есть данные масштабного метаанализа, которые говорят о большей смертности пациентов, не имеющих модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) (для госпитальной смертности относительный риск – RR:1,57, 95% CI:1,38 – 1,80), что связано с недооценкой существующих угроз и более редким назначением важной для вторичной профилактики фармакотерапии [107].

Географический регион, этническая принадлежность, пол и возраст пациентов, наличие определенной сопутствующей патологии также имеют непосредственное влияние на прогноз переживших ОКС пациентов [102, 103, 117, 126, 127, 128, 132, 139].

Изучение распространенности и предикторов неблагоприятных исходов в отдельных популяциях пациентов с ОКС может иметь важное значение в плане

целенаправленной коррекции наиболее значимых в конкретной ситуации ФР и оптимизации ведения больших специфических групп пациентов.

К таким масштабным, но недостаточно изученным в плане ССР категориям пациентов с ОКС в РФ относятся, например, пациенты, имеющие право на ЛЛО в рамках приказа Минздрава России от 09.01.2020 № 1н, включая не являющихся инвалидами лиц с ИМ, а также с НС после проведенного стентирования коронарных артерий.

Уточнение распространенности неблагоприятных исходов в данной популяции пациентов с ОКС могло бы способствовать разработке мер по более эффективному их ведению, в том числе в диспансерном периоде наблюдения.

## **1.2 Предикторы развития отдаленных неблагоприятных исходов у переживших ОКС пациентов**

Раннее выявление клинических и метаболических предикторов негативных отдаленных исходов после перенесенного ОКС представляется важным с точки зрения персонализированного подхода к амбулаторному лечению [5, 48, 62, 67, 83, 129], позволяет уже на госпитальном этапе выделить пациентов с особенно высоким риском осложнений и, по возможности, устранить или смягчить предрасполагающие к ним факторы.

Чем больше спектр установленных факторов риска, тем точнее будет определен прогноз пациента, и тем больше практической пользы может принести их устранение (в случае модифицируемых ФР). По этой причине изучение предикторов смерти, повторных госпитализаций и осложнений после ОКС неизменно остается в центре внимания кардиологов.

В рамках вторичной профилактики после ОКС, во-первых, необходимо учитывать традиционные факторы ССР, включая пожилой возраст, вредные привычки и коморбидные заболевания (сахарный диабет, почечные дисфункции, артериальную гипертензию (АГ), ожирение, анамнез ишемической болезни сердца (ИБС), дислипидемию, периферический атеросклероз, сердечную недостаточность) [2, 26, 27, 70, 71, 88, 143].

Во-вторых, следует принимать во внимание тяжесть исходного заболевания и его ранних осложнений (ОКС с или без подъема ST, снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), другие маркеры сердечной недостаточности, степень поражения коронарных артерий, предшествующий ИМ в анамнезе, и другие характеристики) [6, 33, 111, 129].

В-третьих, к значимым и, что немаловажно, модифицируемым предикторам неблагоприятных исходов после ОКС относятся подходы к ведению пациентов, включая кардиохирургическую помощь на госпитальном этапе, оптимальную либо не соответствующую современным стандартам фармакотерапию в ходе и после стационарного лечения, реабилитационные программы различной направленности [20, 29, 142, 148, 153, 156].

Особое внимание экспертов привлекают значимые модифицируемые ФР в контексте их возможной коррекции на госпитальном и последующих этапах лечения перенесшего ОКС пациента [107, 110].

Остановимся подробнее на основных установленных предикторах неблагоприятных исходов у переживших ОКС пациентов.

По данным российского независимого регистра ОКС РЕКОРД-3, одним из основных независимых предикторов развития смертельных исходов за 12 месяцев после выписки из стационара стал такой традиционный фактор ССР, как возраст  $\geq 75$  лет, который играл значимую прогностическую роль, наряду с невыполнением коронароангиографии в стационаре и элевацией сегмента ST  $\geq 1$  мм на исходной ЭКГ [1].

Д.А. Швец и соавторы, проведя нейросетевой анализ предикторов летального риска у пациентов после перенесенного ОКС, также пришли к выводу, что наибольший вклад в летальные исходы вносят общепризнанные традиционные и/или, как минимум, давно и хорошо известные факторы ССР: возраст пациентов, перенесенный ранее ИМ и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), фибрилляция предсердий, 2-я стадия и 3-й функциональный класс хронической недостаточности кровообращения (ХСН), 3-я

стадия хронической болезни почек (ХБП), снижение ФВ ЛЖ, отсутствие ЧКВ [29].

Л.Л. Берштейн и соавторы отметили высокий риск повторных серьезных сердечно-сосудистых событий в течение 1 года после неосложненного ОКС у пациентов с сопутствующим атеросклерозом брахиоцефального ствола; самыми значимыми ФР таких неблагоприятных исходов оказались курение, сахарный диабет второго типа (СД 2), ИМ в анамнезе, ОКС в форме ИМбпСТ [6, 67]. При этом тяжесть коронарного атеросклероза у пациентов с ОКС ассоциировалась с уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛВП), стажем курения, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), инсулинопотребным СД и баллом по шкале GRACE при ОКСбпСТ [6].

Представленные выше и другие многочисленные данные [13, 33, 111, 129] подтверждают, что, в контексте неблагоприятных отдаленных исходов ОКС, важны как традиционные ФР, так и маркеры тяжести, осложненного течения и неэффективного лечения основного заболевания (снижение ФВ ЛЖ, многососудистое поражение коронарного русла, неполная реваскуляризация, неоптимальная медикаментозная терапия и другие).

В число характерных неблагоприятных исходов в рамках амбулаторного лечения пациентов ССЗ входит повторная госпитализация, имеющая серьезное медико-социальное и экономическое значение [13, 83, 97], несмотря на то что ее предикторы остаются менее изученными.

В одном из зарубежных исследований, включавшем 362 участника, отмечалось, что повторные госпитализации в течение года после ОКС чаще требовались при сниженной ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ), отеке легких во время первой госпитализации ( $p = 0,022$ ), сопутствующих пороках сердца ( $p = 0,017$ ), а также при 3-х сосудах поражении коронарных артерий ( $p = 0,002$ ). Предикторами меньшего риска повторных госпитализаций были полная реваскуляризация при инициальном событии (HR = 0,58, 95% CI 0,35–0,95,  $p = 0,03$ ) и более высокая ФВ ЛЖ (HR = 0,95, 95% CI 0,92–0,988,  $p = 0,009$ ) [142].

По некоторым данным, росту риска повторных незапланированных сердечно-сосудистых госпитализаций после ОКС могли способствовать гендерные особенности пациентов: есть указания на большую потребность в них лиц женского пола [106, 111, 146]. С другой стороны, некоторые данные реальной клинической практики, основанные на изучении национальных регистров пациентов с ОКС, показывают, что в значительной степени частота повторных госпитализаций у перенесших ОКС женщин связана с их более пожилым возрастом и с большей полиморбидностью на момент инициального события [151]. При этом фактическая частота госпитализаций у женщин оказалась выше, чем у мужчин, как при 30-ти дневном (16% vs. 12%,  $p < 0,001$ ), так и при двухлетнем наблюдении (44% vs. 34%,  $p < 0,001$ ).

Интересны результаты крупного метаанализа, обобщившего данные о повторных госпитализациях пациентов с ЧКВ, с включением 31 клинического исследования и 6 569 690 пациентов [146]. Как было установлено, частота повторных госпитализаций в течение первых 30 дней варьировала в пределах 3,3–15,8%, через 2 месяца составляла 6%, через полгода — 31,5%, через 12 месяцев — 18,6–50,4%, через 2 года — 26,3–71%. Доля лиц, госпитализированных по сердечно-сосудистым причинам, колебалась в пределах 4,6–75,3%. С высоким риском госпитализаций по поводу повторного ИМ и/или тромбоза стента в течение 30 дней ассоциировались сердечная недостаточность, боль в груди и кровотечения. Проведенный метаанализ также показал, что факторами риска любых повторных госпитализаций в течение 30 дней были женский пол (RR 1,25 (1,20–1,30)), СД (RR 1,22 (1,20–1,25)), сердечная (RR 1,43 (CI 1,28–1,60)) и почечная (RR 1,50 (1,45–1,55)) недостаточность, хронические болезни легких (RR 1,34 (1,26–1,44)), заболевания периферических артерий (RR 1,20 (1,15–1,25)) и рак (RR 1,35 (1,15–1,58)).

Еще один крупный метаанализ подтвердил негативный вклад СД 2 типа (СД 2) в риск повторных госпитализаций в течение 30 дней после ОКС, обобщив данные 20 исследований с 913 807 участниками [155]. При этом внедрение различных программ, повышающих навыки самоконтроля и поддерживающих

характерное для здорового образа жизни поведение, способствовало коррекции повышенного ССР. Важный вклад определенных элементов здорового образа жизни в улучшение прогноза у переживших ОКС пациентов отмечали и другие исследователи [148, 153, 156].

Такое патологическое сопутствующее состояние, как анемия, также негативно влияет на исходы у пациентов с перенесенным ОКС [74, 77, 100, 108].

В последние годы больше внимания стало уделяться новым генетическим и метаболическим факторам ССР, в том числе в контексте отдаленных исходов ОКС и выбора терапии [10, 12, 27, 43, 66, 135, 152].

Из метаболических нарушений, которые характерны для ОКС и могут предрасполагать к неблагоприятным исходам, особенно важны дислипидемии. В виду их большой распространенности, патогенетической роли при ОКС, возможных сложностей ГЛТ [3, 5, 69, 85], негативное влияние нарушений липидного обмена на прогноз трудно переоценить. Кроме того, дислипидемии относятся к модифицируемым факторам ССР, выявление и коррекция которых особенно важны.

Доказано критически важное прогностическое значение достижения целевых уровней Хс ЛНП в процессе диспансерного лечения переживших ОКС пациентов. Влияние оптимального выбора ГЛТ и высокой приверженности к ней на исходы ОКС является общепризнанным фактом, который нашел отражение во многих клинических рекомендациях и стандартах [28, 37, 62].

Более подробно данные относительно влияния ГЛТ на прогноз при ОКС, так же как и способы повышения приверженности данных пациентов к лечению, будут рассмотрены ниже.

Большой прогностический интерес представляют и другие, тесно связанные с обменом липидов, факторы.

В недавних исследованиях показано, что предиктором отдаленных осложнений ОКС может быть уровень липопротеина (а), врожденное увеличение которого признано серьезным показателем резидуального ССР [39, 109, 147].

Так, по данным двухлетнего наблюдения, уровень липопротеина (а) был предиктором реваскуляризации в популяции пациентов с СД 2, впервые переживших ОКС, независимо от значений Хс ЛНП [147].

Согласно результатам крупного метаанализа [109], перенесшие ЧКВ пациенты с высокими значениями липопротеина (а) демонстрировали увеличение риска серьезных сердечно-сосудистых событий (MACE, RR 1,38, 95% CI 1,23–1,56), смерти от всех (RR 1,26) и от сердечно-сосудистых причин (RR 1,58), ИМ (RR 1,44), реваскуляризации (RR 1,38) и инсульта (RR 1,18).

Также установлено, что у лиц с ОКС, которым проводилось ЧКВ, повышенный уровень отдельных фракций липопротеинов низкой плотности сочетался с большей частотой повторных реваскуляризации [162], что не всегда связано со значительным увеличением общего содержания Хс ЛНП.

Другие исследователи в течение года наблюдали за пациентами после ОКС, ЧКВ и имплантации стента, и доказали, что увеличение соотношения липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП/ЛПВП) ассоциировалось с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [80].

Итак, приведенные выше данные указывают на актуальность изучения факторов риска отдаленных неблагоприятных исходов ОКС, включая метаболические, клинические, терапевтические и другие предикторы кардиоваскулярных осложнений.

В контексте вторичной профилактики, особое значение имеют модифицируемые факторы риска неблагоприятных событий у переживших ОКС лиц. К таким факторам, в том числе, относятся дислипидемии, вопросы оптимизации и приверженности к необходимой терапии (включая ГЛТ).

Одним из частых негативных исходов у переживших ОКС лиц является повторная госпитализация. Данные о предикторах повторных госпитализаций после ОКС остаются немногочисленными, особенно в контексте продолжительного диспансерного наблюдения. Предикторы данного негативного события требуют уточнения, без чего сложно минимизировать соответствующие риски.

Данные о распространенности тех или иных факторов риска среди переживших ОКС пациентов сильно варьируют в зависимости от характеристик изучаемой популяции. Для разработки эффективных подходов к вторичной профилактике ИБС на местах целесообразны оценка и учет региональных особенностей (как популяционных, так и связанных с функционированием звеньев системы здравоохранения).

### **1.3 Гиполипидемическая терапия и отдаленные исходы у переживших ОКС пациентов**

Необходимость быстрой коррекции нарушений липидного обмена, со стойким поддержанием целевых уровней Хс ЛНП, относится к ключевым положениям современных стандартов ведения пациентов с ОКС и дислипидемиями [3, 28, 37, 121].

Актуальные клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена предусматривают следование четкому алгоритму ГЛТ у переживших ОКС пациентов, с быстрой интенсификацией лечения в случае необходимости [28]. Так, при ОКС рекомендовано начать или продолжить статинотерапию в высоких дозах как можно раньше, независимо от исходного уровня Хс ЛНП. Через 4–6 недель после ОКС следует оценить достижение целевых значений Хс ЛНП (снижение на 50% от исходного и  $<1,4$  ммоль/л), подтвердить безопасность статинов и, при необходимости, скорректировать их дозы. Больным, которые через 4–6 недель не достигли целевого Хс ЛНП на фоне максимально переносимых доз статина, предлагается комбинация статина и эзетимиба. При недостижении целевого уровня Хс ЛНП через 4–6 недель на фоне максимально переносимых дозировок статина с и без эзетимиба нужно добавить алирокумаб или эволокумаб. При противопоказаниях к статинам рекомендован эзетимиб. У пациентов с ОКС, которые при поступлении имеют Хс ЛНП выше целевого, невзирая на прием максимально переносимых доз статинов и эзетимиба, следует рассмотреть раннее (во время госпитализации) назначение алирокумаба или эволокумаба. Если на фоне терапии статинами в максимальных дозах Хс ЛНП

остается высоким ( $> 2,5$  ммоль/л), возможен прием ингибиторов пропротеинконвертазы субтилизина/кексина типа 9 (iPCSK9) без предварительного приема эзетимиба.

В соответствии с представленным алгоритмом, кардиолог имеет широкий арсенал эффективных гиполипидемических препаратов, которые должны быть использованы для достижения целей ГЛТ [82].

Большое значение имеет комбинированная терапия с применением статинов и ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба, с доказанной эффективностью и безопасностью [8, 22, 61].

Особое место занимают блокаторы PCSK9, с учетом их высокой эффективности и безопасности [42, 79, 120], в том числе при раннем [84, 91, 114] и/или длительном [96] применении пережившими ОКС пациентами.

Алирокумаб и эволокумаб являются блокирующими моноклональными антителами к PCSK9-белку, контролирующему экспрессию рецепторов к Хс ЛНП гепатоцитов. Подавление PCSK9 вызывает снижение Хс ЛНП в плазме крови. Алирокумаб и эволокумаб, при применении в комбинации с умеренной и высокоинтенсивной статинотерапией на фоне атеросклеротических ССЗ, способствуют снижению риска сердечно-сосудистых осложнений примерно на 15% [19, 28, 65, 76, 144]. Эффективность эволокумаба оценивалась в исследовании FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk), которое в том числе включало 22040 пациентов (81%) с перенесенным ИМ (из них 5500 — в сроки от 4 недель до 1 года перед исследованием), находившихся на адекватной ГЛТ. В результате была подтверждена высокая эффективность эволокумаба (уровень Хс ЛНП снизился на 59%), а также его положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы [65]. Исследование ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов с перенесенным 1–12 месяцев назад ОКС показало, что алирокумаб также значительно снижает риск крупных сердечно-сосудистых событий относительно плацебо (9,5 vs 11,1%), то есть на 15% ( $p < 0,001$ ) [75, 76].

Положительное влияние ингибиторов PCSK9 на исходы пациентов с ОКС может определяться не только их мощным гиполипидемическим действием, но и дополнительными эффектами (например, улучшением эндотелиальной и тромбоцитарной функций [92, 140], способностью снижать уровень липопротеина (а) и связанные с ним резидуальные риски [78, 98, 149, 150], противовоспалительным действием (как локальным, в пределах поврежденной бляшки, так и системным) [138].

Немаловажную роль играет и удобный режим введения препаратов, что повышает приверженность к проводимой терапии [35].

Исследования в условиях реальной клинической практики имеют особое значение для специалистов-кардиологов [18].

Данных о применении указанных ингибиторов PCSK9 в ранние сроки после ОКС в реальной клинической практике еще немного, но исследователи отмечают эффективность и безопасность такой терапии [90, 136, 149, 154].

Еще один блокатор PCSK9 с уникальным механизмом действия — препарат инклисиран, представляющий собой химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту (миРНК). В гепатоцитах инклисиран использует механизм РНК-интерференции, запуская деградацию матричной РНК PCSK9, с последующей рециркуляцией рецепторов ЛНП и уменьшением содержания Хс ЛНП в крови [98, 113, 118]. Инклисиран удобен для использования: препарат вводится подкожно 3 раза в первый год, а затем два раза в год. Эффективность и безопасность препарата для разных категорий пациентов была подтверждена группе клинических исследований ORION (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease). В том числе, установлено, что назначение инклисирана приводит к снижению уровня Хс ЛНП на 50–58%, как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе; при этом профиль его безопасности сопоставим с плацебо [112, 160]. В метаанализе по результатам трех рандомизированных клинических исследований было показано снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на

24% (отношение рисков = 0,76; 95% доверительный интервал (ДИ), 0,61–0,92) [125]. В настоящее время клинические исследования, посвященные применению инклизирана, в том числе в случае ОКС, продолжаются. До их окончания данные вопросы остаются открытыми. Однако мнения экспертов и некоторые результаты исследований говорят в пользу широких перспектив для применения инклизирана в указанных клинических ситуациях [24, 55, 144, 150, 157].

Представленные данные убеждают как в важности интенсификации ГЛТ в рамках предотвращения негативных исходов после ОКС, так и в наличии необходимых для этого инструментов, включая комбинированную терапию с применением высокоэффективных препаратов.

Однако в реальной клинической практике достижение целевого Хс ЛНП при ИБС, в том числе после ОКС, остается сложной задачей [3, 4].

При изучении большой популяции пациентов с атеросклеротическими ССЗ российские эксперты выявили низкую частоту определения уровня Хс ЛНП при ИБС (53%), а также редкое назначение комбинированной терапии статинами и эзетимибом (0,07% случаев) [17]. Недостаточно используется и ГЛТ с ингибиторами PCSK9 [15, 50], даже при семейной гиперхолестеринемии. По данным федерального регистра, не более 20% госпитализированных по поводу ОКС получали ГЛТ в догоспитальном периоде, хотя доля лиц с анамнезом ИМ среди них достигала 29%, а с диагнозом атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) — 70% [69].

Вместе с тем негативное влияние недостаточно эффективной ГЛТ на прогноз пациентов с перенесенным ОКС остается существенным.

По результатам крупного исследования Е.И. Усовой и соавторов [5], отсутствие эффективной ГЛТ в комбинации с перенесенным в прошлом кардиохирургическим вмешательством на стволе левой коронарной артерии было, наряду с традиционными факторами риска, значимым предиктором повторных сердечно-сосудистых событий у переживших ОКС пациентов. Комбинация перенесенного вмешательства на стволе ЛКА и несоблюдение рекомендуемого объема ГЛТ ассоциировались со значительно более частым развитием конечной

контрольной точки в сравнении с остальными пациентами (77,4 vs 94,6%,  $p < 0,001$ ). При этом конечная контрольная точка включала повторный эпизод НС, нефатального ИМ, повторное ЧКВ, нефатальный ишемический инсульт, госпитализацию в связи с декомпенсацией ХСН и сердечно-сосудистую смерть.

Другая группа исследователей [14] установила, что доля перенесших ОКС пациентов с «гипоответом» на высокие дозы статинов среди лиц, имеющих право на ЛЛО, достигает 26,8%, что косвенно подтверждает значимость ранней интенсификации лечения, с назначением комбинированной ГЛТ.

Представленные выше данные о серьезном негативном влиянии нарушений липидного обмена и, в том числе, неэффективной ГЛТ, на долгосрочный прогноз пациентов с ОКС говорят о необходимости дальнейших исследований в данном направлении.

В их рамках было бы важно, во-первых, уточнить, какие особенности липидного обмена могут быть связаны с неэффективностью терапии и дополнительными ишемическими рисками у переживших ОКС пациентов. Это позволило бы своевременно выявлять наиболее уязвимые в плане осложнений категории пациентов, требующие дополнительного внимания врача.

Во-вторых, актуальной задачей является повышение приверженности к ГЛТ, что может существенно увеличить ее эффективность. Имеющиеся литературные данные по этому вопросу рассмотрены в разделе 1.4.

В-третьих, еще недостаточно изучены возможности применения современных блокаторов PCSK9 для лечения переживших ОКС пациентов, особенно в рамках реальной клинической практики.

Изучение перечисленных вопросов могло бы способствовать улучшению отдаленных исходов после перенесенного ОКС.

#### **1.4 Приверженность к проводимой терапии, подходы к ее повышению и влияние на отдаленные исходы после перенесенного ОКС**

Серьезным ограничением эффективности лечения перенесших ОКС и/или ЧКВ пациентов остается недостаточная приверженность к назначенной терапии

[11, 44, 81, 124, 133, 134]. Отказ от лечения в диспансерном периоде, в том числе по причине хорошего самочувствия, связан с высоким риском неблагоприятных исходов у лиц переживших ОКС [38].

По данным регистра РЕГАТА [46], долгосрочная приверженность к лечению пациентов, перенесших ИМ (как первичный, так и повторный), остается недостаточной. В динамике отмечается рост доли пациентов, не способных оценить уровень своей приверженности, а также снижение приверженности лечению между 36 и 48 месяцами наблюдения. Даже среди высоко приверженных лиц через 36 месяцев высокую степень приверженности сохраняют 37,8 %, а через 48 месяцев — 36,8% пациентов.

Результаты российской части исследования EUROASPIRE V [25], посвященного изучению практики медикаментозного лечения пациентов с ИБС и ее соответствия принятым рекомендациям, показали, что при выписке из стационара ацетилсалициловая кислота (АСК) или другие антиагреганты были назначены 99,2%, бета-адреноблокаторы — 87,2%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — 69,9%, сартаны — 16,5%, блокаторы кальциевых каналов — 19,3%, нитраты — 8,0%, диуретики — 31,1%, статины — 98,0%, антикоагулянты — 6,6% пациентов соответственно. В динамике, в интервале времени от 6 месяцев до 2 лет, антиагреганты принимали 94,7%, бета-адреноблокаторы — 83,2%, ингибиторы АПФ — 60,2%, сартаны — 19,3%, антагонисты кальция — 21,1%, нитраты — 9,0%, диуретики — 31,8%, статины — 88,2%, антикоагулянты — 8,8% пациентов соответственно. Высокоинтенсивную ГЛТ получали 54,0% пациентов.

В целом исследователи отмечают [47, 89, 161], что на данный момент приверженность терапии после ИМ остается невысокой; при этом наименьшая приверженность характерна для статинов, несмотря на их выдающуюся роль в плане улучшения прогноза при ССЗ. Улучшению приверженности пациентов лечению способствуют информирование о заболевании и принимаемых препаратах на всех этапах оказания медицинской помощи, ЛЛЮ, активное амбулаторное, в том числе дистанционное, наблюдение.

Причины низкой приверженности пациентов к лечению можно условно разделить на несколько категорий [23, 49, 72]: 1) причины, связанные с особенностями пациента (низкая осведомленность о заболевании, нездоровый образ жизни и другие); 2) причины, связанные с врачом (способность к доступной коммуникации, готовность следовать принципам доказательной медицины, рациональной терапии ССЗ и другое); 3) факторы, связанные с организацией системы здравоохранения, доступностью медицинских услуг, льготным лекарственным обеспечением (ЛЛО) для определенных категорий пациентов. В настоящее время проблема эффективного ЛЛО остается актуальной, хотя сам по себе факт бесплатного получения лекарств способствует повышению приверженности к терапии, и организация данного процесса не менее важна. По данным С.А. Бойцова и соавторов [49], с ситуацией, когда назначенный кардиологом препарат не выдается бесплатно, сталкивается 55% имеющих право на льготное обеспечение лиц.

По-видимому, система поддержки приверженности к терапии пациента, перенесшего ОКС, должна быть комплексной и, по возможности, влиять на большинство перечисленных выше субъективных и объективных факторов. При этом максимальную пользу она может принести в ключевые моменты времени, к которым относится и выписка из стационара. Стимулировать приверженность больного к лечению в начале амбулаторного периода пытаются многие зарубежные и отечественные кардиологи.

Так, обсуждаются перспективы привлечения к процессу выписки пережившего ОКС больного клинического фармаколога, с целью помочь врачу в выборе оптимальной терапии, а также мотивировать пациента к выполнению врачебных рекомендаций [86, 93, 94, 99, 115, 116, 131].

Однако влияние подобного «командного» подхода к выписке пока не показало результатов в контексте уменьшения потребности в повторных госпитализациях [93, 94, 99]. По другим данным, участие клинического фармаколога в процессе выписки все же ассоциируется со снижением риска повторных госпитализаций на ранних этапах амбулаторного периода [115].

Некоторые авторы обращают внимание на тот факт, что сам процесс участия фармаколога в выписке больного должен быть хорошо организован, что может существенно влиять на конечный результат [86, 116, 131].

Многообещающим подходом в плане поддержания приверженности к лечению может быть создание специализированных центров [34, 41, 53] и интегральных программ [7, 21, 45], обеспечивающих должный контакт пациентов со специалистами-кардиологами. Положительными примерами такой работы является функционирование липидных центров в РФ [34, 53] и центров по реабилитации пациентов с ХСН, включая переживших острую декомпенсацию ССЗ [34]. Повысить эффективность такой работы может применение телемедицинских технологий [21, 47, 130]. В том числе, доказана эффективность комбинированного типа оказания медицинской помощи (с интеграцией телемониторинга) после ОКС, когда дополнительная консультативная поддержка в начале амбулаторной реабилитации ведет к более жесткому контролю показателей липидного спектра [21, 73, 105, 145].

Привлекает внимание возможность проведения ГЛТ пережившим ОКС пациентам на базе организованных в РФ липидных центров (ЛЦ), которые ориентированы на лечение наиболее сложных категорий больных с нарушениями липидного обмена [9, 36, 53]. Потенциальная польза использования ЛЦ в работе с перенесшими ОКС больными была ранее отмечена в резолюции Национального научного совета экспертов [3]. Кадровые и технологические ресурсы ЛЦ могли бы обеспечить лучшую приверженность пациентов к лечению, необходимый динамический контроль, в том числе с регулярным исследованием Хс ЛНП, раннее начало комбинированной ГЛТ, с применением как эзетимиба, так и таргетных препаратов, влияющих на PCSK9. В итоге можно было бы добиться еще большего соответствия проводимых мероприятий клиническим рекомендациям и стандартам.

В то же время, пока не имеется клинических исследований, где были бы на практике оценены результаты такого подхода к ГЛТ у лиц с перенесенным ОКС и выраженной гиперлипидемией.

С точки зрения разработки специальных программ, направленных в том числе на достижение большей приверженности к терапии после перенесенного ОКС, обращает внимание многоцентровое исследование SuccESS [7], где оценивали влияние системы поддержки принятия врачебных решений с автоматической обработкой данных электронных медицинских карт на соблюдение клинических рекомендаций. В основную когорту были включены пациенты, госпитализированные по поводу острых сердечно-сосудистых событий. Было проанализировано их лечение в условиях реальной клинической практики до и после внедрения системы в работу врачей. В итоге внедрение системы привело к приросту доли пациентов, у которых в электронных картах присутствовали данные о контроле Хс ЛНП (с 12,3 до 18,8%,  $p < 0,001$ ), обеспечило уменьшение долей лиц с ИМ и ИС без диспансерного наблюдения (с 33,1 до 25,5%,  $p < 0,001$ ), снижение частоты применения низко/умеренно интенсивной статинотерапии (с 12,5 до 9%,  $p < 0,001$ ), уменьшение риска госпитализаций по поводу ИМ и ишемического инсульта (с 3,6 до 1,7%,  $p < 0,001$ ).

Еще одним важным направлением работы по повышению приверженности пациентов с перенесенным ОКС к лечению является оптимизация процесса ЛЛО. В РФ в настоящее время осуществляется ЛЛО после острых сердечно-сосудистых событий и кардиоваскулярных хирургических вмешательств, основанное на приказе Минздрава России от 09.01.2020 № 1н [32], что предусматривает бесплатную выдачу ряда лекарственных средств. При этом конкретные формы организации ЛЛО в разных регионах РФ могут заметно различаться [52]. В том числе, Министерством здравоохранения Нижегородской области был принят ряд документов [30, 31] по поэтапной организации ЛЛО с участием лечебных и аптечных медицинских организаций при координирующей функции и телемедицинских консультациях высококвалифицированных специалистов областного кардиологического диспансера. В итоге удалось обеспечить непрерывную выдачу больным необходимых лекарственных средств, в достаточном для 3–6-месячной терапии объеме, при выписке из стационара. Такой подход должен был повысить приверженность пациентов к терапии. Было

бы интересно проанализировать первые отдаленные результаты указанного проекта на примере перенесших ОКС пациентов.

Итак, приверженность к терапии после перенесенного ОКС оказывает непосредственное влияние на отдаленные исходы данного заболевания. В настоящее время показатели приверженности к лечению у переживших ОКС пациентов остаются недостаточными, что требует дополнительных мер по их совершенствованию. Перспективными направлениями такой работы являются мероприятия по совершенствованию процесса ЛЛО (в том числе, за счет использования непрерывной технологии), а также по использованию ЛЦ в качестве базовых учреждений для контроля ГЛТ в амбулаторном периоде.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Структура и дизайн исследования

Диссертационное исследование состояло из двух частей — ретроспективной и проспективной.

Первый этап носил ретроспективный характер; схема его дизайна приведена на рисунке 2.1.

В рамках ретроспективного этапа планировалось изучить ФР неблагоприятных исходов у 172 переживших ОКС пациентов при 25-месячном наблюдении, а также уточнить их вклад в ухудшение прогноза с целью поиска наиболее перспективных направлений вторичной профилактики. Особое внимание предполагалось уделить тем ФР, которые имели бы наибольший потенциал в плане их модификации на амбулаторном этапе наблюдения за пережившими ОКС пациентами. Потенциально такими факторами могли стать как характеристики пациента на этапе госпитализации, так и использование применительно к нему различных подходов к организации диспансерного наблюдения.

Для решения задач первого этапа работы было выполнено ретроспективное исследование с последовательным включением 172 пациентов, которые были госпитализированы с диагнозом ОКС в ГБУЗ НО «ГКБ № 5» Нижегородского района г. Нижнего Новгорода. Все они успешно прошли этап стационарного лечения и были выписаны из госпиталя с января по май 2022 года.

Критериями включения в ретроспективную часть исследования были: 1) диагноз ОКС при поступлении и 2) право на ЛЛО в рамках приказа Минздрава России от 09.01.2020 № 1н и региональных нормативных актов [30, 31, 32].

Включение в исследование проводилось методом сплошной выборки.



Рисунок 2.1 – Дизайн ретроспективного этапа исследования

В итоге участниками ретроспективной части работы стали 172 пациента с перенесенным ОКС. Из них были сформированы две группы: 1) пациенты, у которых ЛЛО было организовано стандартно и предусматривало посещение поликлинического и аптечного учреждений в начале амбулаторного периода (контрольная группа,  $n=66$ ); 2) пациенты с непрерывным ЛЛО, получившие лекарственные препараты, необходимые для 3–6 месячного амбулаторного лечения, на руки при выписке (основная группа,  $n=106$ ). По окончании данного периода времени, пациенты продолжали получать лекарственные препараты в рамках ЛЛО на базе территориальных поликлиник до двух лет.

У всех участников оценивались клинико-демографические и лабораторно-инструментальные характеристики на момент госпитализации с ОКС. Также у них отслеживались неблагоприятные исходы в динамике дальнейшего 25-месячного амбулаторного наблюдения. Неблагоприятными исходами считались: 1) смерть от всех причин; 2) смерть вследствие ССЗ; 3) повторная госпитализация по любой причине; 4) повторная госпитализация по причине ССЗ.

Взаимосвязи между первоначальными характеристиками пациента и неблагоприятными отдаленными исходами оценивались посредством корреляционного, регрессионного и сравнительного анализа (в том числе при сопоставлении групп пациентов, получавших ЛЛО по стандартной и непрерывной технологии).

Клинико-демографическая характеристика общей когорты пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования (n=172), а также обеих групп с различной технологией ЛЛО (n=66 и n=106), дана в разделе 2.2.

Отдельно были рассмотрены исходные характеристики в подгруппах лиц с заключительными диагнозами инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии (НС); оценка их клинико-демографических данных также осуществлялась с учетом способа проведения ЛЛО (раздел 2.2).

При организации второго, проспективного, этапа работы были приняты во внимание некоторые результаты первой части исследования.

Так, ретроспективно было установлено, что, помимо способа организации ЛЛО, существенное влияние на отдаленный прогноз переживших ОКС пациентов оказывала исходная выраженность дислипидемии. В том числе имелись четкие взаимосвязи между неблагоприятными отдаленными исходами и индивидуальным уровнем Хс ЛНП выше медианы (3,9 ммоль/л) и верхнего квартиля групповых значений.

В этой связи основной задачей проспективной части исследования стало изучение путей повышения эффективности ГЛТ на амбулаторном этапе, а первоочередными кандидатами на включение в проспективную часть работы — пережившие ОКС больные с исходным значением Хс ЛНП  $\geq 3,9$  ммоль/л.

В качестве возможного способа оптимизации ГЛТ рассматривали привлечение к ее проведению кадрового и технического потенциала организованных в РФ липидных центров (ЛЦ), ориентированных на лечение наиболее тяжелых категорий пациентов с дислипидемиями [3, 9, 36, 53]. Лечение в условиях ЛЦ могло бы улучшить приверженность переживших ОКС пациентов к терапии, обеспечить необходимую частоту визитов и исследований Хс ЛНП в

динамике, своевременную коррекцию ГЛТ и ее соответствие алгоритмам клинических рекомендаций.

Дизайн проспективного этапа наглядно представлен на рисунке 2.2.



Рисунок 2.2 – Дизайн проспективного этапа исследования

На проспективном этапе исследование имело сравнительный характер и включало 81 участника из числа лиц, которые были госпитализированы с диагнозом ОКС в ГБУЗ НО «ГКБ № 5» г. Нижнего Новгорода, а затем успешно выписаны в период с 01.11.2022 по 31.05.2023 года.

Критериями включения были: 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 в исследовании; 2) невозможность выполнять режим наблюдения; 3) психические заболевания; 4) беременность, лактация. Также не анализировались данные пациентов, которые дали формальное согласие на участие в исследовании,

но не посетили ни один из трех визитов динамического наблюдения. Набор пациентов проводился методом сплошной выборки.

При выписке из стационара с пациентами были проведены беседы о важности достижения целей ГЛТ. С учетом территориального принципа и желания больного оценивалась возможность продолжить ГЛТ в условиях областного ЛЦ на базе ГБУЗ НО «ГКБ № 5» г. Нижнего Новгорода. 28 человек приняли данное предложение, а 53 продолжили ГЛТ под контролем лечащих врачей территориальных поликлиник, вследствие сложностей с регулярным посещением ЛЦ, ограниченной мобильности, удаленности места жительства или иных обстоятельств.

Все пациенты согласились прийти на контрольные визиты через 3, 6 и 12 месяцев, где предполагалось провести динамическое исследование Хс ЛНП и собрать данные о проводимой терапии. Также у всех участников были прослежены неблагоприятные исходы в течение одного года после включения в исследование, как на визитах, так и с помощью телефонного собеседования и/или медицинской документации.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, получавших ГЛТ на базе поликлиник (группа 1, n=53) и в ЛЦ (группа 2, n=28), приведена в разделе 2.3.

## **2.2 Общая клиническая и демографическая характеристика групп пациентов, включенных в ретроспективную часть исследования**

Клинико-демографическая характеристика общей когорты участников ретроспективной части исследования, а также пациентов основной и контрольной групп наблюдения, представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 — Клинико-демографическая характеристика групп стандартного и непрерывного ЛЛО

| Показатель                        | Всего<br>(n=172) | Стандартное<br>ЛЛО<br>(n=66) | Непрерывное<br>ЛЛО (n=106) | p     |
|-----------------------------------|------------------|------------------------------|----------------------------|-------|
| Возраст (лет)                     | 64,6±11,09       | 66,1±12,17                   | 63,7±10,34                 | 0,20  |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )          | 29,0±4,91        | 28,5±4,35                    | 29,3±5,18                  | 0,58  |
| Пол мужской (абс/%)               | 119 (69,2%)      | 47 (71,2%)                   | 72 (67,9%)                 | 0,65  |
| Локализация инфаркта (абс/%)      |                  |                              |                            |       |
| Передний                          | 60 (34,9%)       | 19 (28,8%)                   | 41 (38,7%)                 | 0,19  |
| Боковой                           | 18 (10,5%)       | 7 (10,6%)                    | 11 (10,4%)                 | 0,96  |
| Нижний                            | 42 (24,4%)       | 12 (18,2%)                   | 30 (28,3%)                 | 0,13  |
| Задний                            | 4 (2,3%)         | 1 (1,5%)                     | 3 (2,8%)                   | 0,58  |
| Госпитальные осложнения (абс/%)   |                  |                              |                            |       |
| Отек легких                       | 5 (2,9%)         | 3 (4,5%)                     | 2 (1,9%)                   | 0,31  |
| КШ                                | 4 (2,3%)         | 2 (3,0%)                     | 2 (1,9%)                   | 0,63  |
| Аритмии                           | 36 (20,9%)       | 17 (25,8%)                   | 19 (17,6%)                 | 0,22  |
| Аневризма ЛЖ                      | 10 (5,8%)        | 3 (4,5%)                     | 7 (6,6%)                   | 0,58  |
| Ранняя постинфарктная стенокардия | 5 (2,9%)         | 1 (1,5%)                     | 4 (3,7%)                   | 0,39  |
| Аллергическая реакция             | 1 (0,6%)         | 0 (0,0%)                     | 1 (0,9%)                   | 0,62  |
| СКГ (абс/%)                       | 168 (97,7%)      | 63 (95,5%)                   | 105 (99,1%)                | 0,16  |
| Стентирование (абс/%)             | 159 (92,4%)      | 59 (89,4%)                   | 100 (94,3%)                | 0,23  |
| Количество стентов                | 1,5±0,91         | 1,4±,90                      | 1,5±0,92                   | 0,56  |
| Стент с лекарственным покрытием   | 87 (50,6%)       | 33 (50,0%)                   | 54 (50,9%)                 | 0,90  |
| Поражено КА (абс/%)               |                  |                              |                            |       |
| – 1                               | 60 (34,9%)       | 22 (33,3%)                   | 38 (35,8%)                 | 0,74  |
| – 2                               | 56 (32,6%)       | 24 (36,4%)                   | 32 (30,2%)                 | 0,40  |
| – ≥3                              | 52 (30,2%)       | 17 (25,8%)                   | 35 (33,0%)                 | 0,31  |
| Сопутствующая патология (абс/%)   |                  |                              |                            |       |
| АГ                                | 163 (94,8%)      | 62 (93,9%)                   | 101 (95,3%)                | 0,70  |
| СД 2 типа                         | 33 (19,2%)       | 15 (22,7%)                   | 18 (17,0%)                 | 0,35  |
| АЗПА                              | 47 (27,3%)       | 19 (28,8%)                   | 28 (26,4%)                 | 0,73  |
| Болезни органов дыхания           | 19 (11,0%)       | 11 (16,7%)                   | 8 (7,5%)                   | 0,081 |
| Онкологические болезни            | 13 (7,6%)        | 8 (12,1%)                    | 5 (4,7%)                   | 0,084 |

Продолжение таблицы 2.1

| Показатель    | Всего<br>(n=172) | Стандартное<br>ЛЛО<br>(n=66) | Непрерывное<br>ЛЛО (n=106) | p    |
|---------------|------------------|------------------------------|----------------------------|------|
| Цирроз печени | 2 (1,2%)         | 1 (1,5%)                     | 1 (0,9%)                   | 0,62 |
| Ожирение      | 37 (21,5%)       | 15 (22,7%)                   | 22 (20,8%)                 | 0,76 |
| ХБП           | 68 (39,5%)       | 25 (37,8%)                   | 43 (40,6%)                 | 0,73 |

Примечание – 1) \* – при обширном ИМ отдельно учитывалось поражение миокарда разной локализации; 2) ИМТ – индекс массы тела; АЗПА – атеросклеротическое заболевание периферических артерий, ЛЖ – левый желудочек, СКГ – селективная коронарография, КА – коронарная артерия, КШ – кардиогенный шок

Как видно из таблицы 2.1 пациенты основной и контрольной групп наблюдения исходно (на момент госпитализации с ОКС) имели сопоставимые клинико-демографические характеристики ( $p > 0,05$  по основным показателям).

Данные относительно характера рекомендованной на амбулаторном этапе терапии в обеих группах наблюдения представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 — Лекарственные средства, рекомендованное при выписке больным групп стандартного и непрерывного ЛЛО

| Показатель                                 | Всего<br>(n=172) | Стандартное<br>ЛО (n=66) | Непрерывное<br>ЛО (n=106) | p     |
|--|------------------|--------------------------|---------------------------|-------|
| АСК  | 153 (88,9%)      | 59 (89,4%)               | 94 (88,7%)                | 0,88  |
| <b>Другие антитромбоцитарные препараты</b> |                  |                          |                           |       |
| Клопидогрель                               | 142 (82,6%)      | 54 (81,8%)               | 88 (83,0%)                | 0,84  |
| Тикагрелор                                 | 24 (13,9%)       | 7 (10,6%)                | 17 (16,0%)                | 0,32  |
| Прасугрел                                  | 6 (3,5%)         | 5 (7,6%)                 | 1 (0,9%)                  | 0,032 |
| <i>Всего</i>                               | 172 (100%)       | 66 (100,0%)              | 106 (100,0%)              | 1,0   |
| <b>Пероральные антикоагулянты</b>          |                  |                          |                           |       |
| Ривароксабан                               | 10 (5,8%)        | 3 (4,5%)                 | 7 (6,6%)                  | 0,58  |
| Апиксабан                                  | 7 (4,1%)         | 3 (4,5%)                 | 4 (3,7%)                  | 0,80  |
| Дабигатран                                 | 2 (1,2%)         | 1 (1,5%)                 | 1 (0,9%)                  | 0,62  |
| <i>Всего</i>                               | 19 (11,0%)       | 7 (10,6%)                | 12 (11,3%)                | 0,88  |
| <b>Ингибиторы РААС</b>                     |                  |                          |                           |       |
| Эналаприл                                  | 28 (16,3%)       | 11 (16,7%)               | 17 (16,0%)                | 0,91  |
| Периндоприл                                | 100 (58,1%)      | 32 (48,5%)               | 68 (64,2%)                | 0,056 |
| Лозартан                                   | 40 (23,2%)       | 20 (30,3%)               | 20 (18,9%)                | 0,085 |
| <i>Всего</i>                               | 168 (97,7%)      | 63 (95,5%)               | 105 (99,1%)               | 0,16  |
| <b><math>\beta</math>-блокаторы</b>        |                  |                          |                           |       |
| Бисопролол                                 | 51 (29,7%)       | 22 (33,3%)               | 29 (27,4%)                | 0,41  |
| Метопролол                                 | 113 (65,7%)      | 38 (57,6%)               | 75 (70,7%)                | 0,077 |
| <i>Всего</i>                               | 164 (95,3%)      | 60 (90,9%)               | 104 (98,1%)               | 0,056 |

Продолжение таблицы 2.2

| Показатель                                 | Всего<br>(n=172) | Стандартное<br>ЛО (n=66) | Непрерывное<br>ЛО (n=106) | p    |
|--|------------------|--------------------------|---------------------------|------|
| <b>Антагонисты кальция</b>                 |                  |                          |                           |      |
| Амлодипин                                  | 34 (19,8%)       | 12 (18,2%)               | 22 (20,8%)                | 0,68 |
| <b>ГЛТ</b>                                 |                  |                          |                           |      |
| Аторвастатин                               | 169 (98,2%)      | 64 (97,0%)               | 105 (99,1%)               | 0,56 |
| Эзетимиб                                   | 4 (2,3%)         | 1 (1,5%)                 | 3 (2,8%)                  | 0,50 |
| <b>Блокаторы МКР</b>                       |                  |                          |                           |      |
| Спиронолактон                              | 47 (27,3%)       | 22 (33,3%)               | 25 (23,6%)                | 0,16 |
| <b>иНГЛТ-2</b>                             |                  |                          |                           |      |
| Любые иНГЛТ-2                              | 3 (1,7%)         | 2 (3,0%)                 | 1 (0,9%)                  | 0,32 |
| <b>Диуретики</b>                           |                  |                          |                           |      |
| Любые тиазидные<br>и петлевые<br>диуретики | 34 (19,8%)       | 16 (24,2%)               | 18 (17,0%)                | 0,25 |
| <b>Сахароснижающие препараты</b>           |                  |                          |                           |      |
| Любые препараты                            | 23 (13,4%)       | 9 (13,6%)                | 14 (13,2%)                | 0,55 |

Примечание – РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа

Данные таблицы 2.2 подтверждают отсутствие значимых различий по долям пациентов, получавших те или иные группы фармакологических средств, между изучаемыми группами.

На стационарном этапе у части пациентов с ОКС был выявлен ИМ, в том числе у 34 — в контрольной группе (51,5%) и у 70 — в основной группе (66,0%,  $p=0,06$ ). Повторный ИМ имелся у 4 и 1 больного соответственно ( $p=0,072$ ), у оставшихся пациентов была диагностирована НС; на стационарном этапе подавляющему большинству пациентов проводилось стентирование пораженных коронарных артерий.

Данные о долях пациентов с окончательными диагнозами НС, первичного и повторного ИМ в обеих группах наблюдения наглядно представлены на рисунке 2.3.

Следует подчеркнуть, что в ходе анализа ретроспективных данных были сопоставлены как общие результаты лечения в группах пациентов с ОКС со

стандартным и непрерывным ЛЛО (n=66 и n=106), так и отдельно результаты лечения пациентов с НС (n=32 и n=36) и первичным ИМ (n=30 и n=69).

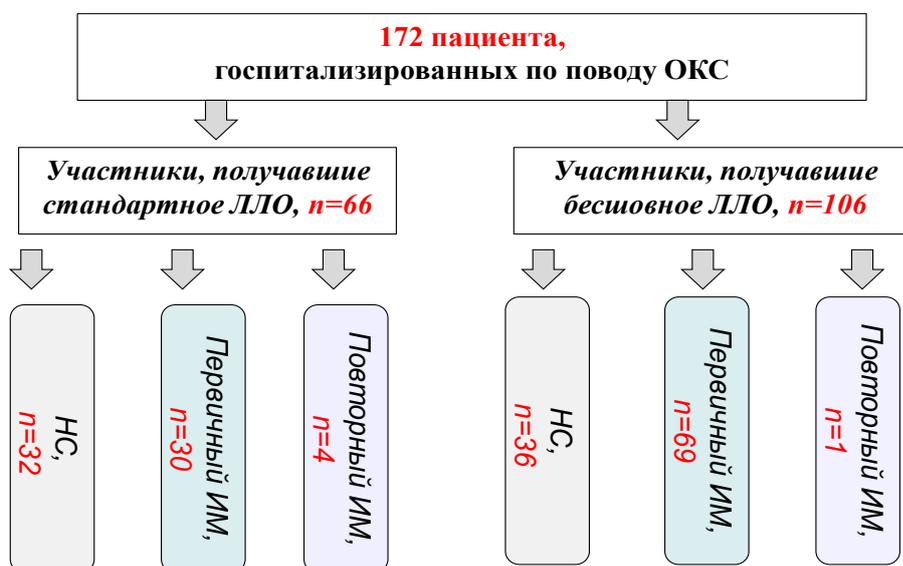


Рисунок 2.3 – Доли пациентов с окончательными диагнозами НС, первичного и повторного ИМ в обеих группах наблюдения

Исходная клиничко-демографическая характеристика подгрупп пациентов с НС, получавших стандартное и непрерывное ЛЛО, представлена в таблице 2.3.

Таблица 2.3 — Клиничко-демографическая характеристика пациентов НС, входящих в группы стандартного и непрерывного ЛЛО

| Показатель                              | Стандартное ЛО (n=32) | Непрерывное ЛО (n=36) | p    |
|---|-----------------------|-----------------------|------|
| Возраст (лет)                           | 65,0±10,50            | 63,4±8,44             | 0,51 |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                | 29,4±3,62             | 30,6±4,14             | 0,25 |
| Пол мужской (абс/%)                     | 24 (75,0%)            | 29 (80,6%)            | 0,58 |
| Госпитальные осложнения(абс/%)          |                       |                       |      |
| Аритмии                                 | 8 (25,0%)             | 9 (25,0%)             | 1,0  |
| Аллергические реакции                   | 0 (0,0%)              | 1 (2,8%)              | 0,53 |
| Количество стентов                      | 1,5±0,62              | 1,6±0,94              | 0,83 |
| Стент с лекарственным покрытием (абс/%) | 19 (59,4%)            | 24 (66,7%)            | 0,53 |
| Поражено КА (абс/%)                     |                       |                       |      |
| – 1                                     | 9 (28,1%)             | 11 (30,6%)            | 0,83 |

Продолжение таблицы 2.3

| Показатель                      | Стандартное ЛО (n=32) | Непрерывное ЛО (n=36) | p    |
|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| – 2                             | 14 (43,8%)            | 14 (38,9%)            | 0,68 |
| – 3                             | 6 (18,8%)             | 10 (27,8%)            | 0,38 |
| – более 3                       | 3 (9,4%)              | 1 (2,8%)              | 0,26 |
| Сопутствующая патология (абс/%) |                       |                       |      |
| АГ                              | 32 (100,0%)           | 36 (100,0%)           | 1,0  |
| СД 2 типа                       | 9 (28,1%)             | 6 (16,7%)             | 0,59 |
| АЗПА                            | 8 (25,0%)             | 8 (22,2%)             | 0,41 |
| Болезни органов дыхания         | 4 (12,5%)             | 2 (5,6%)              | 0,28 |
| Онкологические болезни          | 3 (9,4%)              | 2 (5,6%)              | 0,44 |
| Ожирение                        | 7 (21,9%)             | 10 (27,8%)            | 0,39 |
| ХБП                             | 10 (31,2%)            | 15 (41,6%)            | 0,37 |

Примечания – КА – коронарная артерия

Как видно из таблицы 2.3 подгруппы пациентов с НС не имели достоверных различий по основным исходным клинико-демографическим характеристикам.

Следует особо отметить, что большинство включенных в ретроспективную часть исследования пациентов с диагнозом НС в процессе госпитализации подверглись ЧКВ — ангиопластике коронарных артерий со стентированием. Кроме того, часть пациентов с НС имела в предшествующем медицинском анамнезе указания на перенесенный в прошлом ИМ: в контрольной и основной группе доли таких пациентов составили 17 (53,1%) и 14 (38,9%) случаев соответственно ( $p=0,24$ ).

При выписке больным НС основной и контрольной групп была рекомендована похожая амбулаторная терапия в соответствии с принятыми медицинскими стандартами (таблица 2.4).

Таблица 2.4 — Лекарственные средства, рекомендованное при выписке больным НС в группах стандартного и непрерывного ЛЛО

| Показатель                                 | Стандартное ЛЛО (n=32) | Непрерывное ЛЛО (n=36) | p    |
|--|------------------------|------------------------|------|
| АСК  | 30 (93,7%)             | 29 (80,6%)             | 0,11 |
| <b>Другие антитромбоцитарные препараты</b> |                        |                        |      |
| Клопидогрель                               | 26 (81,2%)             | 33 (91,7%)             | 0,18 |

Продолжение таблицы 2.4

| Показатель                        | Стандартное ЛЛО (n=32) | Непрерывное ЛЛО (n=36) | p    |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|------|
| Тикагрелор                        | 3 (9,4%)               | 2 (5,6%)               | 0,44 |
| Прасугрел                         | 3 (9,4%)               | 1 (2,8%)               | 0,26 |
| <i>Всего</i>                      | 32 (100,0%)            | 36 (100,0%)            | 1,0  |
| <b>Пероральные антикоагулянты</b> |                        |                        |      |
| Ривароксабан                      | 2 (6,2%)               | 5 (13,9%)              | 0,27 |
| Апиксабан                         | 1 (3,1%)               | 1 (2,8%)               | 0,72 |
| Другие                            | 1 (3,1%)               | 1 (2,8%)               | 0,72 |
| <i>Всего</i>                      | 4 (12,5%)              | 7 (19,4%)              | 0,33 |
| <b>Ингибиторы РААС</b>            |                        |                        |      |
| Эналаприл                         | 8 (25,0%)              | 9 (25,0%)              | 0,99 |
| Периндоприл                       | 13 (40,6%)             | 19 (52,8%)             | 0,32 |
| Лозартан                          | 9 (28,1%)              | 8 (22,2%)              | 0,57 |
| <i>Всего</i>                      | 30 (93,7%)             | 36 (100,0%)            | 0,22 |
| <b>β-блокаторы</b>                |                        |                        |      |
| Бисопролол                        | 11 (34,3%)             | 11 (30,6%)             | 0,95 |
| Метопролол                        | 18 (56,2%)             | 25 (69,4%)             | 0,26 |
| <i>Всего</i>                      | 29 (90,6%)             | 36 (100,0%)            | 0,10 |
| <b>Антагонисты кальция</b>        |                        |                        |      |
| Амлодипин                         | 9 (28,1%)              | 12 (33,3%)             | 0,64 |
| <b>ГЛТ</b>                        |                        |                        |      |
| Аторвастатин                      | 31 (96,9%)             | 36 (100,0%)            | 0,47 |
| Эзетимиб                          | 0 (0,0%)               | 1 (2,8%)               | -    |
| <b>Антагонисты альдостерона</b>   |                        |                        |      |
| Спиронолактон                     | 6 (18,8%)              | 2 (5,6%)               | 0,10 |
| <b>иНГЛТ-2</b>                    |                        |                        |      |
| Дапаглифлозин                     | 1 (3,1%)               | 0 (0,0%)               | -    |
| <b>Диуретики</b>                  |                        |                        |      |
| Гипотиазид                        | 0 (0,0%)               | 1 (2,8%)               | -    |
| Индапамид                         | 4 (12,5%)              | 3 (8,3%)               | 0,43 |
| Торасемид                         | 0 (0,0%)               | 2 (5,6%)               | -    |
| Фуросемид                         | 3 (9,4%)               | 0 (0,0%)               | -    |
| <i>Всего</i>                      | 7 (21,9%)              | 6 (16,7%)              | 0,41 |
| <b>Сахароснижающие препараты</b>  |                        |                        |      |
| Любые препараты                   | 6 (18,8%)              | 4 (11,1%)              | 0,37 |

ИМ был диагностирован у 34 пациентов ОКС в контрольной группе и у 70 пациентов в основной группе наблюдения, в 80% случаев в контрольной группе и в 94% основной группы пациенты на стационарном этапе подверглись ЧКВ —

ангиопластике коронарных артерий со стентированием. Из них повторный ИМ был выявлен в 4 и 1 случаях соответственно (см. рисунок 2.3). Учитывая небольшое число лиц с повторным ИМ, для более точной оценки влияния непрерывной технологии ЛЛО на прогноз было решено отдельно проанализировать результаты ее применения при первичном ИМ.

Клинико-демографическая характеристика пациентов с первичным ИМ, получавших ЛЛО на основе стандартного и непрерывного подходов, показана в таблице 2.5.

Таблица 2.5 — Клинико-демографическая характеристика пациентов с первичным ИМ в группах стандартного и непрерывного ЛЛО

| Показатель                              | Стандартное ЛЛО (n=30) | Непрерывное ЛЛО (n=69) | p     |
|---|------------------------|------------------------|-------|
| Возраст (лет)                           | 67,5±14,42             | 63,9±11,25             | 0,22  |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                | 28,2±4,62              | 28,7±5,59              | 0,95  |
| Пол мужской (абс/%)                     | 20 (66,7%)             | 42 (60,9%)             | 0,58  |
| Локализация ИМ* (абс/%)                 |                        |                        |       |
| Передний                                | 18 (60,0%)             | 40 (58,0%)             | 0,85  |
| Боковой                                 | 6 (20,0%)              | 11 (15,9%)             | 0,62  |
| Нижний                                  | 10 (33,3%)             | 30 (43,5%)             | 0,34  |
| Задний                                  | 1 (3,3%)               | 3 (4,3%)               | 0,81  |
| Госпитальные осложнения (абс/%)         |                        |                        |       |
| Отек легких                             | 3 (10,0%)              | 2 (2,9%)               | 0,14  |
| КШ                                      | 1 (3,3%)               | 2 (2,9%)               | 0,91  |
| Аритмии                                 | 7 (23,3%)              | 10 (14,5%)             | 0,28  |
| Аневризма ЛЖ                            | 3 (10,0%)              | 7 (10,1%)              | 0,65  |
| Ранняя постинфарктная стенокардия       | 1 (3,3%)               | 4 (5,8%)               | 0,61  |
| СКГ (абс/%)                             | 27 (90,0%)             | 68 (98,6%)             | 0,082 |
| Стентирование (абс/%)                   | 24 (80,0%)             | 64 (92,8%)             | 0,070 |
| Количество стентов                      | 1,3±1,07               | 1,5±0,89               | 0,21  |
| Стент с лекарственным покрытием (абс/%) | 12 (40,0%)             | 30 (43,5%)             | 0,46  |
| Количество пораженных КА (абс/%)        |                        |                        |       |
| – 1                                     | 12 (40,0%)             | 27 (39,1%)             | 0,94  |
| – 2                                     | 8 (26,7%)              | 18 (26,1%)             | 0,95  |
| – 3                                     | 6 (20,0%)              | 19 (27,5%)             | 0,43  |
| – более 3                               | 1 (3,3%)               | 4 (5,8%)               | 0,52  |

Продолжение таблицы 2.5

| Показатель                      | Стандартное ЛЛО (n=30) | Непрерывное ЛЛО (n=69) | p     |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Сопутствующая патология (абс/%) |                        |                        |       |
| АГ                              | 29 (96,7%)             | 64 (92,8%)             | 0,41  |
| СД 2 типа                       | 6 (20,0%)              | 12 (17,4%)             | 0,76  |
| АЗПА                            | 10 (33,3%)             | 19 (27,5%)             | 0,56  |
| Болезни органов дыхания         | 6 (20,0%)              | 6 (8,7%)               | 0,11  |
| Онкологические болезни          | 5 (16,7%)              | 3 (4,3%)               | 0,053 |
| Ожирение                        | 7 (23,3%)              | 11(15,9%)              | 0,38  |
| ХБП                             | 15 (50,0%)             | 28 (40,6%)             | 0,39  |
| ФВ ЛЖ ЭХО-КГ (%)                | 48,0±8,91              | 49,3±8,28              | 0,46  |

Примечание – 1) \* – при обширном ИМ отдельно учитывалось поражение миокарда разной локализации; 2) КА – коронарная артерия, ЭХО-КГ – эхокардиография; КШ – кардиогенный шок

Следует отметить отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по возрастным, гендерным, анамнестическим и клиническим характеристикам в группах пациентов с первичным ИМ и различной организацией ЛЛО.

При выписке больным с первичным ИМ была назначена амбулаторная терапия, характер которой не различался между группами (таблица 2.6).

Таблица 2.6 — Лекарственные средства, рекомендованное при выписке больным с первичным ИМ из групп стандартного и непрерывного ЛЛО

| Показатель                                 | Стандартное ЛЛО (n=30) | Непрерывное ЛЛО (n=69) | p    |
|--|------------------------|------------------------|------|
| АСК  | 25 (83,3%)             | 64 (92,7%)             | 0,15 |
| <b>Другие антитромбоцитарные препараты</b> |                        |                        |      |
| Клопидогрель                               | 25 (83,3%)             | 54 (78,3%)             | 0,56 |
| Тикагрелор                                 | 3 (10,0%)              | 15 (21,7%)             | 0,13 |
| Прасугрел                                  | 2 (6,7%)               | 0 (0,0%)               | –    |
| <i>Всего</i>                               | 30 (100,0%)            | 69 (100,0%)            | 1,0  |
| <b>Пероральные антикоагулянты</b>          |                        |                        |      |
| Ривароксабан                               | 1 (3,3%)               | 2 (2,9%)               | 0,67 |
| Апиксабан                                  | 1 (3,3%)               | 3 (4,3%)               | 0,65 |
| <i>Всего</i>                               | 2 (6,7%)               | 5 (7,2%)               | 0,64 |
| <b>Ингибиторы РААС</b>                     |                        |                        |      |
| Эналаприл                                  | 2 (6,7%)               | 8 (11,6%)              | 0,36 |
| Периндоприл                                | 17 (56,7%)             | 48 (69,6%)             | 0,21 |

Продолжение таблицы 2.6

| Показатель                           | Стандартное ЛЛО (n=30) | Непрерывное ЛЛО (n=69) | p    |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------|------|
| Лозартан                             | 10 (33,3%)             | 12 (17,4%)             | 0,10 |
| <i>Всего</i>                         | 29 (96,7%)             | 68 (98,6%)             | 0,52 |
| <b>β-блокаторы</b>                   |                        |                        |      |
| Бисопролол                           | 10 (33,3%)             | 18 (26,1%)             | 0,46 |
| Метопролол                           | 19 (63,3%)             | 49 (71,0%)             | 0,45 |
| <i>Всего</i>                         | 29 (96,7%)             | 67 (97,1%)             | 0,67 |
| <b>Антагонисты кальция</b>           |                        |                        |      |
| Амлодипин                            | 3 (10,0%)              | 10 (14,5%)             | 0,40 |
| <b>ГЛТ</b>                           |                        |                        |      |
| Аторвастатин                         | 29 (96,7%)             | 68 (98,6%)             | 0,52 |
| Эзетимиб                             | 1 (3,3%)               | 2 (2,9%)               | 0,91 |
| <b>Блокаторы МКР</b>                 |                        |                        |      |
| Спиронолактон                        | 14 (46,7%)             | 23 (33,3%)             | 0,21 |
| <b>иНГЛТ-2</b>                       |                        |                        |      |
| Эмпаглифлозин                        | 0 (0,0%)               | 1 (1,4%)               | –    |
| <b>Диуретики</b>                     |                        |                        |      |
| Любые тиазидные и петлевые диуретики | 8 (26,7%)              | 12 (17,4%)             | 0,59 |
| <b>Сахароснижающие препараты</b>     |                        |                        |      |
| Любые препараты                      | 3 (10,0%)              | 10 (14,5%)             | 0,40 |

Итак, в рамках ретроспективного этапа работы были сопоставлены группы переживших ОКС пациентов с разными подходами к организации ЛЛО, которые формировались с включением либо всех участников исследования, либо только лиц с заключительным диагнозом НС, либо только пациентов с первичным ИМ. При этом все пары групп сравнения были похожи по основным клинико-демографическим показателям и по характеру проводимой после выписки терапии.

Можно заключить, что основное различие между сопоставляемыми группами заключалось в наличии или отсутствии непрерывной выдачи препаратов в рамках организации ЛЛО на этапе диспансерного наблюдения.

### 2.3 Общая клиническая и демографическая характеристика пациентов, включенных в проспективную часть исследования

Клиника-демографическая характеристика переживших ОКС пациентов, получавших ГЛТ на базе поликлиник (группа 1, n=53) и в ЛЦ (группа 2, n=28), представлена в таблице 2.7.

Таблица 2.7 — Общая характеристика пациентов, получавших ГЛТ на базе поликлиник и в ЛЦ

| Показатель                          | Группа 1<br>(n=53) | Группа 2<br>(n=28) | p    |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| Возраст (лет)                       | 60,1±12,33         | 58,2±8,34          | 0,53 |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )            | 28,2±3,90          | 29,1±4,23          | 0,31 |
| Пол мужской (абс/%)                 | 32 (60,4%)         | 18 (64,3%)         | 0,73 |
| Диагноз при выписке                 |                    |                    |      |
| ИМ                                  | 27 (50,9%)         | 15 (53,6%)         | 0,82 |
| НС                                  | 26 (49,1%)         | 13 (46,4%)         | 0,82 |
| Госпитальные осложнения ОКС (абс/%) |                    |                    |      |
| Отек легких                         | 3 (5,7%)           | 1 (3,6%)           | 0,57 |
| КШ                                  | 1 (1,9%)           | 1 (3,6%)           | 0,58 |
| Аритмии                             | 17 (32,1%)         | 12 (42,8%)         | 0,34 |
| Аневризма ЛЖ                        | 2 (3,8%)           | 1 (3,6%)           | 0,73 |
| Ранняя постинфарктная стенокардия   | 3 (5,7%)           | 3 (10,7%)          | 0,33 |
| Проведение СКГ (абс/%)              | 50 (94,3%)         | 27 (96,4%)         | 0,68 |
| Проведение стентирования (абс/%)    | 42 (79,2%)         | 23 (82,1%)         | 0,76 |
| Сопутствующая патология (абс/%)     |                    |                    |      |
| АГ                                  | 53 (100,0%)        | 28 (100,0%)        | –    |
| СД 2                                | 7 (13,2%)          | 3 (10,7%)          | 0,74 |
| АЗПА                                | 10 (18,9%)         | 2 (7,1%)           | 0,16 |
| ПИКС                                | 8 (15,1%)          | 2 (7,1%)           | 0,30 |
| ФП                                  | 8 (15,1%)          | 3 (10,7%)          | 0,42 |
| Болезни органов дыхания             | 4 (7,5%)           | 4 (14,3%)          | 0,33 |
| Онкологические болезни              | 3 (5,7%)           | 2 (7,1%)           | 0,79 |
| ХБП со снижением СКФ, в т.ч.        | 18 (34,0%)         | 6 (21,4%)          | 0,24 |
| – С2                                | 11 (20,8%)         | 3 (10,7%)          | 0,21 |
| – С3а                               | 5 (9,4%)           | 2 (7,1%)           | 0,54 |
| – С3б                               | 2 (3,8%)           | 1 (3,6%)           | 0,73 |
| ФВ ЛЖ ЭХО-КГ, %                     | 52,1±9,60          | 49,2±8,14          | 0,19 |
| Пациентов с ФВ ЛЖ <40%, абс (%)     | 4 (7,5%)           | 3 (10,7%)          | 0,46 |

Примечания – ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, С2/С3а/С3б – стадии ХБП 2, 3а, 3б, КШ – кардиогенный шок

Исходно обе группы наблюдения не различались по главным клинико-демографическим показателям, включая течение ОКС на госпитальном этапе, доли лиц с ИМ и НС, частоту кардиохирургических вмешательств, характер коморбидной патологии и значение фракции выброса левого желудочка ( $p > 0,05$  по всем показателям, см. таблицу 2.7).

Характеристика лабораторных данных, включая исходные показатели липидного профиля в обеих группах наблюдения, рассмотрена в главе 5.

При этом все участники проспективной части исследования относились к категории очень высокого ССР, что делало достижение уровня Хс ЛНП 1,4 ммоль/л и 50%-е снижение данного показателя целями ГЛТ.

Данные о медикаментозной терапии, рекомендованной при выписке, показаны в таблице 2.8. Их оценка подтверждает отсутствие значимых различий между обеими группами в плане проводимой на диспансерном этапе медикаментозной терапии.

Терапия статинами, которая назначалась всем пациентам при выписке, носила высокодозовый характер. При этом аторвастатин в дозе 80 мг в 1-й и 2-й группе получали 50 (94,3%) и 27 (96,4%) пациентов, розувастатин в дозе 40 мг — 3 (5,7%) и 1 (3,6%) человек ( $p = 0,57$ ). Эзетимиб назначался в стандартной дозе в 10 мг/сут. Дозировки других лекарственных средств определяли в индивидуальном порядке, с учетом действующих стандартов.

Изменения ГЛТ в динамике амбулаторного периода, происходившие в обеих группах наблюдения, подробно рассмотрены в главе 5.

Таблица 2.8 — Лекарственные средства, рекомендованные пациентам 1-й и 2-й группы наблюдения при выписке

| Группа препаратов            | Группа 1<br>(n=53) | Группа 2<br>(n=28) | p    |
|------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| АСК                          | 49 (92,4%)         | 27 (96,4%)         | 0,43 |
| Антитромбоцитарные препараты | 47 (88,6%)         | 25 (89,3%)         | 0,62 |
| Пероральные антикоагулянты   | 8 (15,1%)          | 3 (10,7%)          | 0,42 |

Продолжение таблицы 2.8

| Группа препаратов         | Группа 1<br>(n=53) | Группа 2<br>(n=28) | p    |
|---------------------------|--------------------|--------------------|------|
| Ингибиторы РААС           | 53 (100,0%)        | 28 (100,0%)        | –    |
| β-блокаторы               | 52 (98,1%)         | 27 (96,4%)         | 0,57 |
| Антагонисты кальция       | 11 (20,8%)         | 5 (17,9%)          | 0,76 |
| Статины                   | 53 (100,0%)        | 28 (100,0%)        | –    |
| Эзетимиб                  | 5 (9,4%)           | 4 (14,3%)          | 0,38 |
| Блокаторы МКР             | 20 (37,7%)         | 16 (57,1%)         | 0,09 |
| иНГЛТ-2                   | 4 (7,5%)           | 1 (3,6%)           | 0,43 |
| Диуретики                 | 14 (26,4%)         | 6 (21,4%)          | 0,62 |
| Сахароснижающие препараты | 7 (13,2%)          | 3 (10,7%)          | 0,74 |

Примечания – МКР – минералкортикоидные рецепторы

На визиты «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев» пришли все пациенты 2-й группы, наблюдавшиеся в ЛЦ (n=28 на каждом визите).

В 1-й группе визиты «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев» были проведены соответственно у 34 (64,2%), 38 (71,2%) и 45 (84,9%) пациентов.

У всех участников проспективного этапа исследования были оценены неблагоприятные исходы за полтора года амбулаторного наблюдения, в том числе смерть и повторные госпитализации по любым и по сердечно-сосудистым причинам.

## 2.4 Методы исследования

**Особенности организации льготного лекарственного обеспечения с использованием непрерывной технологии.** В РФ многие больные с ОКС, включая не являющихся инвалидами лиц с инфарктом миокарда (ИМ), а также с НС и проведенным стентированием коронарных артерий, имеют право на ЛЛО в рамках приказа Минздрава России от 09.01.2020 № 1н. Подходы к организации ЛЛО в различных регионах РФ различаются, что может влиять на доступность лекарств и, вследствие этого, на приверженность пациентов к терапии. Министерством здравоохранения Нижегородской области были приняты

решения, поддерживающие функционирование пилотного проекта непрерывного ЛЛО для граждан, перенесших острые сердечно-сосудистые состояния и некоторые кардиохирургические вмешательства (приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области от 09.12.2020 № 315-1150/20П/од, приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области от 11.05.2021 № 315-378/21П/од и другие). В данном проекте участвовали лечебные и аптечные подразделения при координирующей роли и телемедицинских консультациях со стороны врачей-кардиологов областного кардиологического диспансера.

Проводимые в рамках непрерывной технологии ЛЛО телемедицинские консультации с участием квалифицированных специалистов областного кардиологического диспансера были направлены на оптимальный выбор стартовой амбулаторной терапии, а также на повышение мотивации пациентов к выполнению медицинских рекомендаций. В момент выписки из стационара была предусмотрена непрерывная выдача больным на руки необходимых на амбулаторном этапе лекарственных препаратов, в достаточном для 3–6-месячной терапии объеме. Такой подход должен был улучшить преемственность терапии между стационарным и амбулаторным звеньями здравоохранения, повысить приверженность пациентов к лечению, и, в итоге, минимизировать риски отдаленных неблагоприятных исходов.

Процесс организации непрерывного ЛЛО для пережившего ОКС пациента носил поэтапный характер. На первом этапе ответственное лицо регионального сосудистого центра или первичного специализированного отделения (РСЦ или ПСО) передавало сведения о госпитализированных в кардиологический диспансер пациентах, что происходило на третий день госпитализации. Врачами кардиологического диспансера производилось внесение данных больного в специальный кардиорегистр. На втором этапе проводилось назначение лекарственных препаратов гражданам, в объемах, достаточных для 3–6-месячного амбулаторного лечения, врачами областного кардиодиспансера по результатам телемедицинской консультации с РСЦ или ПСО. На третьем этапе оформленные назначения лекарственных препаратов в виде электронного рецепта передавались

кардиологическим диспансером через программные средства в Аптечный пункт. На четвертом этапе Аптечный пункт проводил приемку, хранение, отпуск и отдельный учет лекарственных препаратов для переживших ОКС пациентов. Потребность в лекарственных препаратах определялась на основании оформленных назначений. Аптечный пункт направлял соответствующие заявки на лекарственные препараты в ГП НО «НОФ». В результате больные получали нужные им лекарственные средства в день выписки из госпиталя на срок от 3 до 6 месяцев. По окончании данного периода времени, пациенты продолжали получать лекарственные препараты в рамках ЛЛО на базе территориальных поликлиник до двух лет. Таким образом обеспечивалось объединение стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения в контексте непрерывного ЛЛО переживших ОКС пациентов. При этом продолжалось систематическое диспансерное наблюдение за пациентами на базе территориальных поликлиник.

В рамках проспективной части исследования для наблюдения за пережившими ОКС пациентами с выраженной дислипидемией были использованы возможности **областного ЛЦ**, созданного на базе кардиологического диспансера «ГКБ № 5» г. Нижнего Новгорода, согласно приказу Министерства здравоохранения Нижегородской области от 01.03.2019 № 315-131/19П/од «Об областном липидном центре». Данная структура является частью сети липидных центров, функционирующих в РФ, имеющих своей целью своевременную диагностику дислипидемий (включая редкие генетически обусловленные заболевания), совершенствование маршрутизации пациентов, обеспечение адекватной ГЛТ [36, 53]. Наблюдение за пациентами с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией, проводимое на базе ЛЦ, подразумевало строгий регулярный контроль за состоянием пациентов с оценкой динамики липидного профиля и, при необходимости, с последующей оптимизацией ГЛТ. Визиты пациентов в ЛЦ осуществлялись ежемесячно, что соответствует кратности введения наиболее широко применяемых биологических гиполипидемических препаратов и косвенно подтверждает приверженность пациентов к терапии. Осмотры пациентов проводились специалистами

кардиологами липидного центра; решения по оптимизации ГЛТ принимались ими в соответствии с актуальными клиническими алгоритмами и рекомендациями [37, 58].

Исследование **гематологических, биохимических показателей и обмена липидов** производилось на базе лабораторного отделения ГБУЗ НО ГKB № 5 г. Нижнего Новгорода.

Общий анализ крови (ОАК) оценивали с использованием стандартных лабораторных методик на автоматических гематологических анализаторах Mindray BC-6000 и Mindray BC-6800 (Китай).

Уровень креатинина в крови исследовали с помощью диагностических систем АО «Диакон-ДС» (Россия). Референсный интервал составлял 53–115 мкмоль/л. СКФ рассчитывали с использованием формулы Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКD-EPI).

Определение активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и аланин-аминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови проводилось методами конечной точки, кинетики, фиксированного времени с помощью анализаторов DIRUI CS-800, DIRUI CS-T240, DIRUI CS-300. Нормальными значениями активности АсАТ и АлАТ считали соответственно 0–35 Ед/л и 0–41 Ед/л.

Определение глюкозы крови проводилось с помощью биохимического анализатора Indiko (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием реагентов фирмы производителя, контрольные материалы «RANDOX» (Великобритания). Нормальным значением глюкозы венозной крови натощак считался ее уровень менее 6,1 ммоль/л.

Исследование тропонина Т проводилось иммунохемилюминесцентным методом (CLEAI) с технологией магнитной сепарации реакционной смеси с использованием предварительно расфасованных наборов реагентов (одноразовые картриджи с реагентами) и одноразовых наконечников. Исследование проводили с помощью анализатора PATHFAST. Референсный интервал для данного показателя составлял 0,000–0,014 нг/мл. Креатинфосфокиназу МВ (КФК МВ) определяли методом

иммунохемилюминесцентного анализа с технологией магнитной сепарации реакционной смеси с использованием одноразовых картриджей с реагентами и одноразовых наконечников. Исследование проводили с помощью анализатора Pathfast АО ДИАКОН. Референсный диапазон составлял 0–24 Ед/л.

Мочевину в сыворотке крови определяли с помощью анализаторов DIRUI CS-800, DIRUI CS-T240, DIRUI CS-300B и реактивов Мочевина-ДиаС 1380 фирмы Диакон-ДС (Россия). Референсный диапазон составлял 2,6–7,3 ммоль/л. Альбумин определяли с помощью анализаторов DIRUI CS-T240, DIRUI CS-300B и реактивов Альбумин-ДиаС. Референсный диапазон составлял 35–52 г/л.

Общий холестерин (ОХС) определяли с помощью анализаторов DIRUI CS-800, DIRUI CS-T240, DIRUI CS-300B и реактивов фирмы Диакон-ДС (Россия), набор реагентов ХОЛЕСТЕРИН-ДиаС; референсный диапазон составлял 3,63–5,2 ммоль/л. Хс ЛНП определяли с помощью анализаторов DIRUI CS-800, DIRUI CS-T240, DIRUI CS-300B и реактивов фирмы Диакон-ДС (Россия), набор реагентов ХОЛЕСТЕРИН-ДиаС; референсный диапазон составлял 0–3,37 ммоль/л. Хс ЛВП определяли с помощью анализаторов Dirui CS-800, DIRUI CS-T240, DIRUI CS-300B и реактивов фирмы Диакон-ДС (Россия), набор реагентов ХОЛЕСТЕРИН-ДиаС. Референсный диапазон составлял 0,9–1,55 ммоль/л. Триглицериды (ТГ) определяли с помощью анализаторов DIRUI CS-800, DIRUI CS-T240, DIRUI CS-300B и реактивов фирмы Диакон-ДС (Россия) набор реагентов ХОЛЕСТЕРИН-ДиаС (референсный диапазон 0–1,7 ммоль/л).

При проведении ЭХО-КГ был использован сканер GEVIVID 7 Pro General Electric (Норвегия). Для электрокардиографического исследования применяли электрокардиограф MAC 600 (США).

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 использовали метод U-критерия Манна-Уитни. Качественные показатели сравнивали с помощью метода Хи-квадрат и точного

критерия Фишера. Корреляционные взаимосвязи оценивались с помощью критерия Спирмена и коэффициента ранговой корреляции Кендалла. Связь бинарного признака с одним или несколькими количественными и/или качественными признаками (факторами риска, предикторами) исследовалась 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 распределения – медиану и межквартильный размах ( $Me [25\%;75\%]$ ). Различия при значениях  $p \leq 0,05$  считали статистически значимыми.

**ГЛАВА 3 ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ  
С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ИСХОДАМИ У  
ПЕРЕЖИВШИХ ОКС ПАЦИЕНТОВ  
ПРИ 25-МЕСЯЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ, ИХ РОЛЬ И МЕСТО  
В АСПЕКТЕ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИБС**

В настоящее время твердо установлены основные (традиционные) факторы ССР, учет которых необходим при профилактике ИБС и других АССЗ [62]. Однако спектр и вклад тех или иных факторов ССР в прогрессирование ИБС может различаться в зависимости от клинической формы болезни, демографических и анамнестических особенностей больного. В том числе, перенесенный ОКС имеет ряд негативных последствий, включая увеличение сердечно-сосудистой смертности и потребности в повторных госпитализациях [2, 5, 67, 83, 129]. Выявление их предикторов еще в стационаре позволило бы раньше находить наиболее уязвимых лиц и, при возможности, корректировать имеющиеся у них ФР. В этой связи одним из направлений настоящей работы стало исследование ФР неблагоприятных исходов у переживших ОКС пациентов при 25-месячном наблюдении, а также уточнение их вклада в ухудшение прогноза в аспекте последующей оптимизации вторичной профилактики ИБС на диспансерном этапе.

**3.1 Факторы, ассоциированные с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у переживших ОКС пациентов при 25-месячном наблюдении**

Общая характеристика группы переживших ОКС пациентов, с учетом распространенности демографических и анамнестических факторов ССР, представлена в главе 2. Отдельно необходимо остановиться на липидном спектре, особенности которого оценивались на госпитальном этапе, с привлечением полученных в стационаре лабораторных данных.

Основные гематологические и биохимические характеристики пациентов на момент госпитализации с ОКС, включая главные показатели липидограммы, представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 — Основные гематологические и биохимические характеристики пациентов на момент госпитализации с ОКС

| Показатель                       | Больные ОКС, n=172  |
|----------------------------------|---------------------|
| Гемоглобин, г/л                  | 140,7±19,21         |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л | 4,6±0,55            |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л   | 9,4±3,51            |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л  | 240,1±63,79         |
| Креатинин, мкмоль/л              | 105,7±31,70         |
| Мочевина, ммоль/л                | 6,5±2,57            |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 61,4±18,29          |
| АлАТ, Ед/л                       | 24,7 [16,80; 39,90] |
| АсАТ, Ед/л                       | 27,6 [19,60; 70,10] |
| КФК МВ, Ед/л                     | 23,7 [16,00; 41,50] |
| Тропонин, нг/мл                  | 0,17 [0,014; 1,02]  |
| Глюкоза, ммоль/л                 | 7,3±3,42            |
| Альбумин, г/л                    | 42,9±3,97           |
| ОХС, ммоль/л                     | 5,4±1,43            |
| Хс ЛНП ммоль/л                   | 3,7±1,31            |
| Хс ЛВП ммоль/л                   |                     |
| – мужчины                        | 1,0±0,27            |
| – женщины                        | 1,1±0,28            |
| ТГ ммоль/л                       | 1,5±0,98            |

Примечание – КФК МВ –креатинфосфокиназа-МВ

Полученные лабораторные данные указывают на ожидаемые изменения в виде роста уровня маркеров повреждения миокарда, по крайней мере, у значительной части пациентов, о чем говорят превышающие границы нормы значения верхнего квартиля таких показателей, как КФК МВ, тропонин, сердечная и печеночная трансаминазы. Обращает внимание также повышенная гликемия натощак, что может объясняться как наличием СД 2 типа у 33 (19,2%) пациентов (см. главу 2), так и стрессовой гипергликемией, возникающей при острых тяжелых состояниях.

Усредненные параметры липидограммы включенных в исследование пациентов с ОКС показывали явные сдвиги в сторону увеличения атерогенного потенциала, включая повышение среднего Хс ЛНП до  $3,7 \pm 1,31$  ммоль/л.

Выявленные нарушения обмена липидов при ОКС соответствовали литературным данным, касающимся доказанной роли дислипидемий в прогрессировании ИБС, включая ее острые осложнения [5, 58, 62, 67].

Далее были проанализированы доли участников исследования, имевших разную степень выраженности нарушений липидного обмена по показателю Хс ЛНП на момент госпитализации (рисунок 3.1).

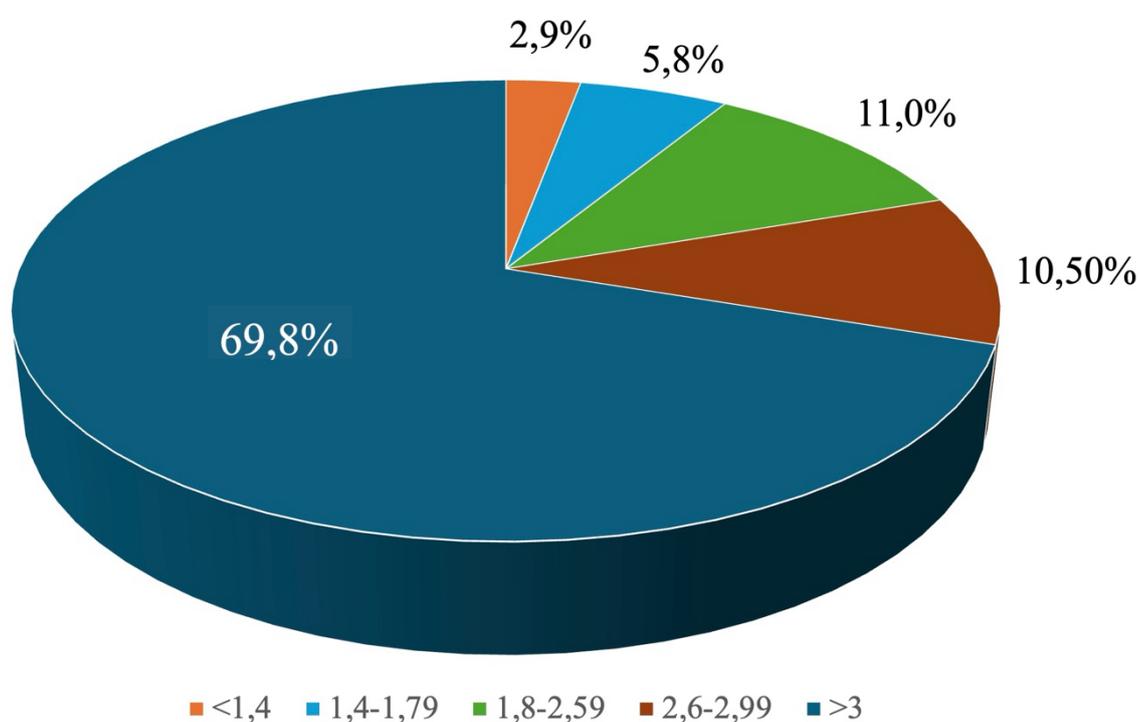


Рисунок 3.1 – Доли пациентов с ОКС с различным исходным уровнем Хс ЛНП (ммоль/л)

Как показано на рисунке 3.1, среди госпитализированных пациентов с ОКС было закономерно больше участников со значительными нарушениями метаболизма липидов. Доля лиц с исходным уровнем Хс ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л была

преобладающей: она включала 120 человек, что соответствовало почти 70% от общего числа обследованных пациентов с ОКС.

На следующем этапе работы оценивали частоту неблагоприятных исходов в 25-месячной перспективе после перенесенного ОКС, что было необходимо в контексте предстоящего анализа взаимосвязей между отдаленными последствиями ОКС и выявленными в ходе госпитализации факторами ССР.

В течение 25-месячного периода повторные госпитализации возникали у 83 (48,3%) пациентов, переживших ОКС, в том числе по причине ССЗ — у 69 (40,1%) пациентов. Общее число летальных исходов составило 19 (11,0%) случаев; сердечно-сосудистая смерть была констатирована у 16 (9,3%) человек.

Данные о непосредственных причинах летальных исходов у переживших ОКС пациентов представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 — Причины летальных исходов у пациентов с перенесенным ОКС при 25-месячном наблюдении

| Показатель<br>(абс/%)              | Пациенты после ОКС<br>n=172 |
|------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Сердечно-сосудистые причины</i> |                             |
| Прогрессирование ССЗ               | 13 (7,6%)                   |
| ОНМК                               | 3 (1,7%)                    |
| Всего                              | 16 (9,3%)                   |
| <i>Другие причины</i>              |                             |
| Онкологическое заболевание         | 1 (0,6%)                    |
| Другие причины                     | 2 (1,2%)                    |
| Всего                              | 3 (1,7%)                    |
| <i>Все причины</i>                 |                             |
| Общее число умерших                | 19 (11,0%)                  |

Примечание – ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

Значительная частота негативных последствий ОКС хорошо согласуется с современными представлениями о характерном для данного состояния неблагоприятном среднесрочном и долгосрочном прогнозе [37].

На следующем этапе были исследованы корреляционные взаимосвязи между неблагоприятными исходами (смерть и повторные госпитализации по всем

и по сердечно-сосудистым причинам), с одной стороны, и исходными клиническими характеристиками пациентов с ОКС, с другой.

Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 — Корреляционные взаимосвязи между отдаленными исходами ОКС и характеристиками пациента (Kendall Tau (p))

| <b>Показатель</b>   | <b>Смерть</b>       | <b>СС<br/>смерть</b> | <b>Повторная<br/>госпитали-<br/>зация</b> | <b>Повт. СС<br/>госпитали-<br/>зация</b> |
|---|---------------------|----------------------|---|--|
| <b><i>Особенности течения/лечения ОКС на стационарном этапе</i></b>                                       |                     |                      |   |  |
| ОКСпST  | 0,17<br>(0,001)     | 0,19<br>(0,0002)     | –   | –  |
| Клинически<br>значимые аритмии  | 0,14<br>(0,005)     | 0,14<br>(0,006)      | –   | –  |
| Стентирование   | -0,30<br>(0,000001) | -0,27<br>(0,000001)  | –   | –  |
| <b><i>Организация ЛЛО, потенциально повышающая приверженность к<br/>терапии на амбулаторном этапе</i></b> |                     |                      |   |  |
| Непрерывное ЛЛО   | -0,18<br>(0,0005)   | -0,16<br>(0,002)     | -0,12<br>(0,024)                          | -0,21<br>(0,00005)                       |
| <b><i>Факторы, потенциально повышающие сердечно-сосудистый риск</i></b>                                   |                     |                      |   |  |
| Возраст $\geq 65$ лет   | 0,14<br>(0,007)     | 0,17<br>(0,001)      | 0,10<br>(0,052)                           | 0,15<br>(0,005)                          |
| АЗПА  | 0,16<br>(0,002)     | 0,14<br>(0,007)      | –   | –  |
| Ожирение  | 0,14<br>(0,006)     | 0,13<br>(0,009)      | –   | –  |
| ПИКС  | –                   | –                    | 0,12<br>(0,019)                           | 0,15<br>(0,005)                          |
| СД 2  | –                   | –                    | 0,13<br>(0,009)                           | 0,15<br>(0,005)                          |
| ФВ ЛЖ < 35%   | 0,16<br>(0,002)     | 0,14<br>(0,008)      | –   | –  |
| $\geq 2$ пораженных<br>КА при СКГ   | 0,10<br>(0,057)     | 0,11<br>(0,035)      | –   | –  |
| ХБП   | 0,17<br>(0,002)     | 0,21<br>(0,0002)     | 0,10<br>(0,057)                           | 0,18<br>(0,001)                          |
| Хс ЛНП > 1,8<br>ммоль/л   | 0,11<br>(0,034)     | 0,10<br>(0,053)      | 0,13<br>(0,009)                           | 0,18<br>(0,001)                          |

Примечание – 1) КА – коронарная артерия 2) при оценке корреляционных взаимосвязей использован критерий Кендалла

Представленные корреляционные взаимосвязи указывают, во-первых, на потенциальный вклад в неблагоприятные исходы некоторых показателей тяжести ОКС на госпитальном этапе (наличие подъема сегмента ST, осложнений в виде клинически значимых аритмий), а также на важность кардиохирургического лечения данной категории пациентов. Перечисленные факторы, безусловно, должны учитываться в плане определения прогноза в ходе диспансерного наблюдения.

Обращают внимание значимые обратные корреляционные связи между использованием после выписки непрерывной технологии ЛЛЮ (подробное описание см. главу 2) и всеми изучаемыми негативными событиями (смерть, в том числе сердечно-сосудистая, повторная госпитализация по всем и по сердечно-сосудистым причинам). Судя по направленности корреляций, непрерывная технология ЛЛЮ может положительно влиять на отдаленные исходы ОКС, что является основанием для более глубокого изучения данного вопроса и представляется перспективным направлением в плане оптимизации диспансерного наблюдения за данными больными.

Кроме того, были выявлены значимые прямые корреляционные связи между определенными негативными исходами, с одной стороны, и модифицируемыми и немодифицируемыми факторами, увеличивающими ССР, с другой. В этом контексте имели значение возраст более 65 лет, коморбидный фон (наличие СД 2, ожирения, АЗПА, ХБП), тяжесть коронарного атеросклероза (поражение двух и более коронарных артерий по СКГ), анамнез органического поражения миокарда (наличие ПИКС), а также высокая степень систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 35%). Прогностическая важность данных состояний хорошо известна экспертам [37, 62, 129, 142, 158].

Также привлекали внимание прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем Хс ЛНП более 1,8 ммоль/л и неблагоприятными исходами ОКС, имеющие негативную направленность (см. таблицу 3.3). Характер корреляций полностью соответствовал хорошо известной информации относительно важности поддержания оптимального уровня Хс ЛНП при ИБС, в том числе, в

контексте отдаленных последствий ОКС. Дополнительную значимость данному отягощающему течению ОКС фактору придавала его широкая распространенность, что проиллюстрировано на рисунке 3.2.

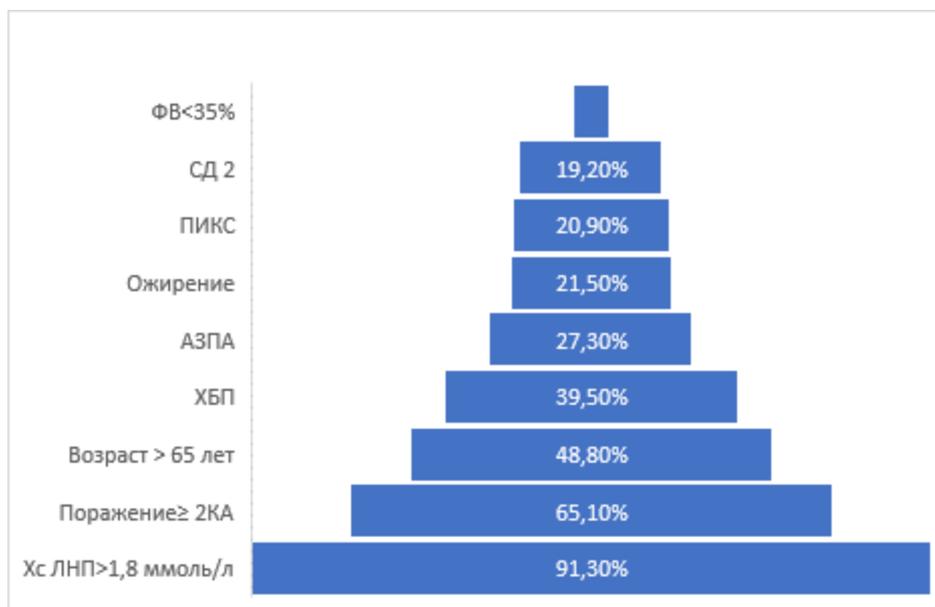


Рисунок 3.2 – Распространенность факторов, ассоциированных с отдаленными неблагоприятными исходами после перенесенного ОКС

Примечание – 1) КА – коронарная артерия; 2) с учетом абсолютных данных, АЗПА имели 47 (27,3%) пациентов, ПИКС – 36 (20,9%), СД 2 – 33 (19,2%), ФВ ЛЖ менее 35% - 8 (4,7%), поражение двух и более КА – 112 (65,1%), ХБП – 68 (39,5%), Хс ЛНП более 1,8 ммоль/л – 157 (91,3%), ожирение – 37 (21,5%), возраст более 65 лет – 84 (48,8%) пациентов

Полученные данные указывают на профилактический потенциал мероприятий, направленных на коррекцию липидных нарушений, в том числе в ходе амбулаторного лечения переживших ОКС пациентов.

Для уточнения значимости выявленных взаимосвязей был применен сначала однофакторный, а затем пошаговый многофакторный регрессионный анализ в модели логистической регрессии. Особое внимание было уделено сердечно-сосудистым событиям (СС смерть и повторная госпитализация по поводу ССЗ). Данные относительно потенциальных факторов риска СС смерти у изучаемого контингента пациентов согласно однофакторному анализу представлены в таблице 3.4. В таблице указаны только достоверные и близкие к

порогу статистической значимости предикторы СС смерти у переживших ОКС пациентов по данным 25-месячного наблюдения.

Таблица 3.4 — Стратификационные факторы, ассоциированные с риском СС смерти у переживших ОКС пациентов (по данным однофакторного анализа)

| <b>Показатель</b>     | <b>ОШ [95%ДИ]</b>  | <b>p</b> |
|-----------------------|--------------------|----------|
| ОКСпST                | 4,17 [1,25; 13,80] | 0,011    |
| ХБП                   | 4,82 [1,27; 18,30] | 0,010    |
| Возраст $\geq 65$ лет | 3,46 [1,06; 11,29] | 0,027    |
| Непрерывное ЛЛО       | 0,34 [0,12; 0,98]  | 0,040    |
| ФВ ЛЖ $<35\%$         | 5,43 [0,90; 32,72] | 0,094    |

Примечание – ОШ – отношение шансов

Представляет интерес тот факт, что в число возможных предикторов СС смерти по данным однофакторного анализа вошли в основном немодифицируемые либо трудно корректируемые факторы, за исключением непрерывного подхода к организации ЛЛО в диспансерном периоде. Очевидно, что терапевтический потенциал данной технологии заслуживает дальнейшего изучения и, возможно, своего места в ряду мероприятий по оптимизации диспансерного наблюдения за пережившими ОКС пациентами.

По данным многофакторного анализа, наиболее значимыми ФР СС смерти у участников исследования стали ОКСпST: ОШ [95%ДИ] 5,06 [1,42; 17,96] и ХБП: ОШ [95%ДИ] 6,07 [1,53; 23,99] ( $p=0,001$ ).

Данные относительно стратификационных факторов, ассоциированных с риском повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам согласно однофакторному регрессионному анализу, представлены в таблице 3.5; указаны только достоверные и близкие к порогу статистической значимости предикторы СС госпитализаций у переживших ОКС лиц по итогам 25-месячного наблюдения.

Таблица 3.5 — Стратификационные факторы, ассоциированные с риском СС госпитализаций у переживших ОКС пациентов (по данным однофакторного анализа)

| Показатель             | ОШ [95%ДИ]         | p     |
|------------------------|--------------------|-------|
| ТГ                     | 1,32 [0,95; 1,83]  | 0,096 |
| ХБП                    | 2,12 [1,07; 4,19]  | 0,028 |
| Возраст $\geq$ 65 лет  | 1,82 [0,98; 3,39]  | 0,058 |
| Непрерывное ЛЛО        | 0,42 [0,22; 0,79]  | 0,007 |
| Хс ЛНП $>$ 1,8 ммоль/л | 4,55 [1,53; 13,54] | 0,004 |

Примечание – ОШ – отношение шансов

По результатам многофакторного анализа, значимыми предикторами СС госпитализаций стали ХБП с ОШ [95%ДИ] 2,17 [1,05; 4,46], Хс ЛНП  $>$ 1,8 ммоль/л с ОШ [95%ДИ] 4,50 [1,10; 18,45] и применение технологии непрерывного ЛЛО с ОШ [95%ДИ] 0,40 [0,19; 0,84],  $p=0,0008$ .

Необходимо отметить, что и анализ факторов, способствующих повторным СС госпитализациям после перенесенного ОКС, убеждает в перспективности мероприятий, направленных на внедрение непрерывной технологии ЛЛО в амбулаторную практику.

Кроме того, полученные данные косвенно подтверждают потенциал ГЛТ, указывают на необходимость более глубокого изучения взаимосвязей между отдаленными исходами ОКС и наличием липидных нарушений.

### **3.2 Предикторы отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у переживших ОКС пациентов без анамнеза предшествующей ГЛТ, ПИКС и выраженной систолической дисфункции левого желудочка**

Для уточнения вопроса о взаимосвязях между липидными нарушениями и отдаленными исходами ОКС было решено провести дополнительный анализ, минимизировав возможное влияние на смертность и повторные госпитализации факторов, связанных с предшествующим органическим повреждением миокарда и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка. С этой целью в качестве дополнительных критериев исключения были рассмотрены перенесенный ранее ИМ и снижение фракции выброса  $\leq$  35%. Кроме того,

следовало учесть и возможное влияние на исходные показатели липидного спектра проводимой до начала ОКС ГЛТ (прием статинов). В результате из первоначальной группы наблюдения были исключены: 1) пациенты с ПИКС; 2) больные с ФВ ЛЖ менее 35%; 3) лица, получавшие ГЛТ до госпитализации с ОКС. Суммарно вновь сформированная подгруппа включила 110 пациентов.

Первоначально был оценен усредненный уровень Хс ЛНП в изучаемой подгруппе пациентов с ОКС: Ме [25%;75%] составили 3,85 [2,83; 4,46] ммоль/л (рисунок 3.3).

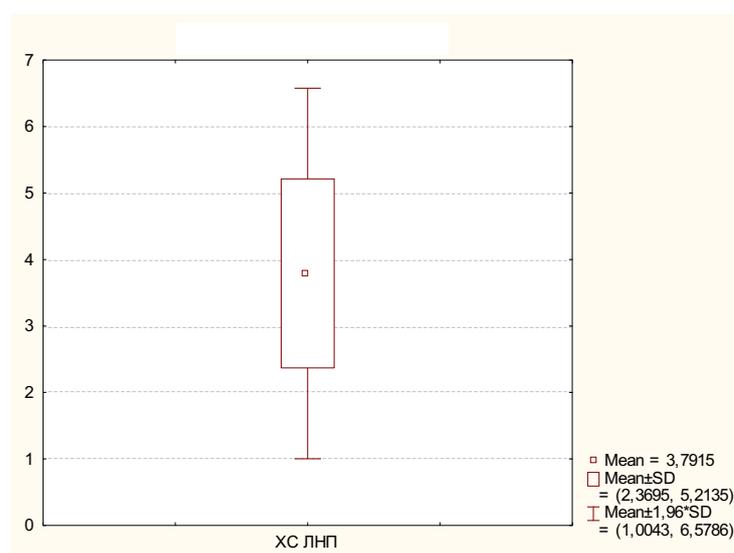


Рисунок 3.3 – Уровень Хс ЛНП в изучаемой подгруппе пациентов с ОКС

Внутри сформированной группы наблюдения (n=110) дополнительно оценивались взаимосвязи клинических, демографических, лабораторных, инструментальных показателей, определяемых на момент госпитализации, с последующими отдаленными исходами ОКС.

В качестве лабораторных характеристик был использован, в том числе, такой показатель, как соответствие или превышение медианы ( $\geq 3,85$  (~ 3,9 ммоль/л)) и верхнего квартиля групповых значений ( $\geq 4,46$  (~ 4,5 ммоль/л)) индивидуальным уровнем Хс ЛНП.

Статистически значимые и близкие к достоверным корреляции представлены в таблице 3.6.

Судя по данным корреляционного анализа, возможность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов увеличивалась с возрастом по мере нарастания липидных нарушений (прежде всего касающихся Хс ЛНП и ТГ), систолической дисфункции левого желудочка, при наличии коморбидной патологии (особенно ХБП и ожирения).

Таблица 3.6 — Статистически значимые и близкие к порогу статистической значимости корреляционные взаимосвязи между отдаленными исходами ОКС и характеристиками пациента

| <b>Показатель</b>         | <b>Сердечно-сосудистая<br/>смерть<br/>R (p)</b> | <b>Сердечно-сосудистая<br/>госпитализация<br/>R (p)</b> |
|---------------------------|---|---|
| Хс ЛНП, ммоль/л           | 0,23 (0,021)                                    | 0,21 (0,026)  |
| Хс ЛНП $\geq 3,9$ ммоль/л | –   | 0,19 (0,054)  |
| Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л | 0,21 (0,026)                                    | 0,24 (0,019)  |
| ФВ ЛЖ, %                  | -0,22 (0,024)                                   | –   |
| Возраст, лет              | 0,27 (0,004)                                    | –   |
| ХБП $\geq 2$ стадии       | 0,26 (0,006)                                    | –   |
| ТГ, ммоль/л               | –   | 0,23 (0,021)  |
| АЗПА                      | –   | 0,18 (0,060)  |
| СД 2                      | 0,16 (0,085)                                    | 0,19 (0,054)  |
| Ожирение                  | 0,22 (0,025)                                    | 0,17 (0,074)  |

Примечание – корреляционный анализ проведен с использованием критерия Спирмена

Далее с помощью однофакторного регрессионного анализа были определены возможные предикторы смерти по сердечно-сосудистым причинам. Статистически значимые и близкие к достоверным результаты анализа представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 — Факторы риска СС смерти в изучаемой подгруппе переживших ОКС пациентов (по данным однофакторного анализа)

| <b>Показатель</b>         | <b>ОШ [95%ДИ]</b>  | <b>p</b> |
|---------------------------|--------------------|----------|
| Хс ЛНП, ммоль/л           | 1,65 [1,01; 2,73]  | 0,045    |
| Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л | 6,32 [1,07; 37,32] | 0,040    |
| Возраст, лет              | 1,23 [1,04; 1,46]  | 0,014    |
| Ожирение                  | 5,8 [1,05; 32,10]  | 0,042    |
| ХБП $\geq 2$ стадии       | 9,44 [1,04; 86,04] | 0,016    |

Примечание – ОШ – отношение шансов,

Представленные в таблице 3.7 данные подтверждают патогенетическую роль дислипидемий, старения, ожирения и ХБП в развитии неблагоприятных исходов у переживших ОКС пациентов.

В том числе обращает внимание тот факт, что превышение показателем Хс ЛНП уровня 4,5 ммоль/л ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти в последующие 25 месяцев в 6,32 раза ( $p=0,040$ ).

По данным многофакторного анализа, значимыми предикторами смерти по причине ССЗ стали уровень Хс ЛНП  $>3,9$  ммоль/л с ОШ [95%ДИ] 1,78 [1,01; 3,15] и возраст больного  $>65$  лет с ОШ [95%ДИ] 1,23 [1,04; 1,46],  $p=0,0005$ .

Данные о возможных факторах риска повторной сердечно-сосудистой госпитализации по результатам однофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 — Предикторы повторной СС госпитализации в изучаемой подгруппе переживших ОКС пациентов (по данным однофакторного анализа)

| Показатель                | ОШ [95%ДИ]        | p     |
|---------------------------|-------------------|-------|
| Хс ЛНП ммоль/л            | 2,15[0,99; 4,69]  | 0,051 |
| Хс ЛНП $\geq 4,5$ ммоль/л | 2,70[1,12; 6,54]  | 0,026 |
| ТГ, ммоль/л               | 1,56 [1,03; 2,36] | 0,024 |
| СД 2                      | 2,33 [0,89; 6,20] | 0,083 |

Как видно из таблицы 3.8, на вероятность повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам наиболее заметное влияние оказывали метаболические показатели, особенно касающиеся липидного обмена.

По данным многофакторного анализа, значимыми предикторами повторных сердечно-сосудистых госпитализаций у пациентов с перенесенным ОКС, не получавших ГЛТ до развития острого кардиоваскулярного события, не имевших ПИКС и выраженной систолической дисфункции левого желудочка, 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 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]).

Итак, в формировании отдаленных сердечно-сосудистых исходов у переживших ОКС пациентов важную клинико-патогенетическую роль играют нарушения липидограммы, особенно повышение уровня ТГ и Хс ЛНП.

В том числе, значимым дополнительным фактором ССР является исходный уровень Хс ЛНП  $\geq 4,5$  ммоль/л, который ассоциируется с увеличением вероятности повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в 2,7 раза. При этом следует учесть, что предшествующая ГЛТ может повлиять на пороговое значение данного показателя.

Полученные данные подчеркивают роль ГЛТ, как на стационарном, так и на диспансерном этапе ведения лиц с перенесенным ОКС, что может существенно улучшить их прогноз. Очевидно, что мероприятия, направленные на совершенствование ГЛТ после перенесенного ОКС, должны стать важной частью работы по оптимизации диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов.

Суммируя представленные в главе 3 результаты, необходимо подчеркнуть следующее:

- 1) В ходе двухлетнего наблюдения повторные госпитализации возникли почти у половины пациентов с перенесенным ОКС, в том числе по поводу ССЗ примерно в 40% случаев. Показатель общей смертности составил 11%, сердечно-сосудистой — около 9%, что подтверждает неблагоприятный средне- и долгосрочный прогноз данных пациентов.
- 2) На стационарном этапе среди пациентов с ОКС преобладали лица с выраженными нарушениями липидного обмена, причем доля пациентов с уровнем Хс ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л составила почти 70%. Неоптимальные исходные значения Хс ЛНП были наиболее распространенным предиктором изучаемых неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по итогам двухлетнего наблюдения.
- 3) Значимым ФР стал исходный уровень Хс ЛНП  $\geq 4,5$  ммоль/л, который ассоциировался с увеличением вероятности повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в 2,7 раза.

- 4) Разработка мер по оптимизации ГЛТ, которые исключили бы длительное недостижение целевых уровней Хс ЛНП, представляется перспективным направлением для повышения эффективности диспансерного наблюдения за пережившими ОКС больными, что требует уточнения в ходе дальнейшего исследования.
- 5) Использование непрерывной технологии ЛЛО стало значимым фактором, ассоциированным с улучшением отдаленных исходов после перенесенного ОКС, особенно в отношении повторных госпитализаций. Данный факт также требовал более глубокого изучения, в том числе в рамках настоящего исследования.

## **ГЛАВА 4 ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОКС С ПРИМЕНЕНИЕМ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ НЕПРЕРЫВНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ**

Для успеха долгосрочной терапии важна преемственность между больницей и амбулаторной службой, сохранение приверженности к лечению при длительном диспансерном наблюдении.

В полной мере это относится и к процессу организации ЛЛО, оптимизация которого остается одной из актуальных задач. В Нижегородской области апробирована непрерывная технология ЛЛО, что обеспечило выдачу больным лекарств в достаточном для 3–6-месячной терапии объеме на руки в момент выписки, при координирующей функции врачей кардиологического диспансера. Непрерывное ЛЛО может стать основой для оптимизации диспансерного наблюдения переживших ОКС пациентов, поскольку значительное упрощение процедуры получения лекарств должно улучшить приверженность пациентов к кардиореабилитации.

Данный подход к оптимизации диспансерного процесса, в случае успеха, мог бы быть легко масштабирован. Одной из задач стала оценка его эффективности с учетом отдаленных результатов при двухлетнем наблюдении за пережившими ОКС больными.

### **4.1 Оптимизация амбулаторного лекарственного обеспечения после перенесенного ОКС и ее влияние на отдаленные исходы**

Для оценки вклада усовершенствованной технологии ЛЛО в эффективность амбулаторного лечения перенесших ОКС пациентов были прослежены отдаленные исходы в группах лиц с обычным (стандартное ЛЛО) и оптимизированным (непрерывное ЛЛО) подходом к диспансерному наблюдению. Данные по выживаемости пациентов представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 — Причины летальных исходов у пациентов с перенесенным ОКС на фоне стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО при 25-месячном наблюдении

| Показатель<br>(абс/%)              | Стандартное ЛО<br>(n=66) | Непрерывное ЛО<br>(n=106) | p     |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|-------|
| <b>Сердечно-сосудистые причины</b> |                          |                           |       |
| 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 |
| <b>Другое</b>                      |                          |                           |       |
| Онкологическое заболевание         | 1 (1,5%)                 | 0 (0,0%)                  | -     |
| Другие причины                     | 1 (1,5%)                 | 1 (0,9%)                  | -     |
| Всего                              | 2 (3,0%)                 | 1 (0,9%)                  | 0,33  |
| <b>Все причины</b>                 |                          |                           |       |
| Общее число умерших                | 12 (18,1%)               | 7 (6,6%)                  | 0,019 |

Обращает внимание снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на фоне непрерывной организации ЛЛО по сравнению со стандартной схемой лекарственного обеспечения ( $p < 0,05$  по обоим показателям) у перенесших ОКС пациентов.

При этом доля лиц, умерших вследствие сердечно-сосудистых причин, в группе непрерывного ЛЛО была в 2,65 раза меньше относительно контроля ( $p=0,037$ ). Доля пациентов, умерших от всех причин, оказалась ниже, соответственно в 2,7 раза ( $p=0,019$ ). Наглядно кривые общей выживаемости пациентов в группах стандартной и непрерывной организации ЛЛО представлены на рисунке 4.1. При построении кривых учитывались все случаи летальных исходов за время наблюдения.

Как следует из таблицы 4.1 и рисунка 4.1, использование непрерывной технологии ЛЛО при 25-месячном наблюдении ассоциировалось со статистически значимым снижением доли пациентов, умерших от любых и от сердечно-сосудистых причин.

Положительную роль в снижении смертности могло сыграть повышение приверженности пациентов к лечению на фоне рационально организованного процесса ЛЛО: получив препараты на руки при выписке из стационара и, таким образом, не нуждаясь в дополнительном посещении поликлиники и аптеки, даже самые маломобильные пациенты имели возможность продолжать начатое в стационаре лечение в непрерывном режиме, как минимум, в течение 3–6 месяцев после выписки. Таким образом, можно предполагать большую приверженность данной группы пациентов к лечению, что, в свою очередь, могло способствовать улучшению их прогноза в перспективе.

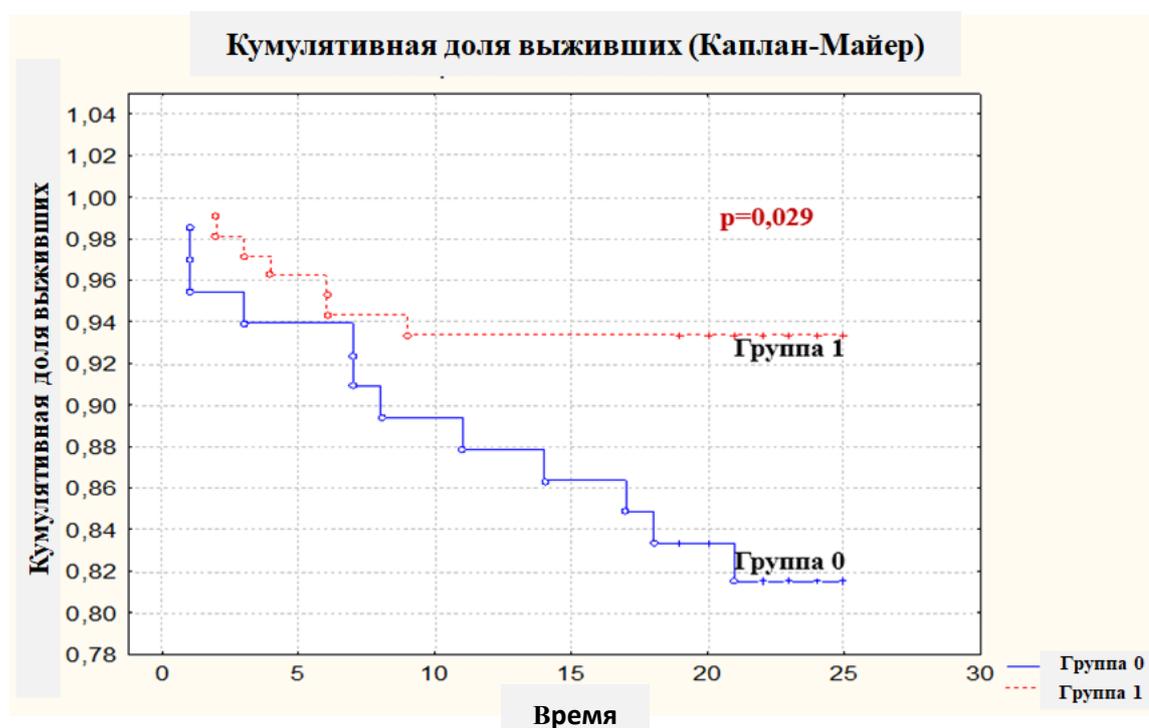


Рисунок 4.1 – Общая смертность пациентов с перенесенным ОКС на фоне стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО при 25-месячном наблюдении

Примечание – 1) группа 0 – стандартная организация ЛЛО, группа 1- непрерывная организация ЛЛО. Различия между кривыми статистически значимы:  $p=0,029$  (критерий Гехана)

Еще одним неблагоприятным исходом при длительном диспансерном наблюдении за пережившими ОКС больными могла быть повторная госпитализация. Анализ причин повторных госпитализаций в обеих группах проводился отдельно для первого и, при наличии, второго случаев стационарного лечения (таблица 4.2).

Как видно из таблицы 4.2, среди получавших непрерывное ЛЛО было значимо меньше пациентов, нуждавшихся в одной (в 1,5 раза,  $p=0,043$ ) и, тем более, в двух (в 2 раза,  $p=0,002$ ) повторных госпитализациях по поводу ССЗ.

При этом спектр болезней системы кровообращения, ставших причиной первой повторной госпитализации, оказался достаточно широким и, в целом, сопоставимым в обеих группах наблюдения (при тенденции к несколько большей доле пациентов, госпитализированных с каждым из диагнозов, в группе стандартного ЛЛО).

Таблица 4.2 — Причины повторных госпитализаций у переживших ОКС пациентов при стандартном и непрерывном ЛЛО (по данным 25-месячного наблюдения)

| Показатель<br>(абс/%)                          | Стандартное ЛЛО<br>(n=66) | Непрерывное<br>ЛЛО<br>(n=106) | p     |
|--|---------------------------|-------------------------------|-------|
| <b>Причины первой повторной госпитализации</b> |                           |                               |       |
| <i>Сердечно-сосудистые причины</i>             |                           |                               |       |
| Декомпенсация ХСН на фоне ИБС, ПИКС            | 6 (9,1%)                  | 6 (5,7%)                      | 0,39  |
| ИМ   | 3 (4,5%)                  | 3 (2,8%)                      | 0,55  |
| 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  |
| <i>Все причины при первой госпитализации</i>   |                           |                               |       |
| Всего  | 39 (59,1%)                | 49 (46,2%)                    | 0,10  |
| <b>Причины второй повторной госпитализации</b> |                           |                               |       |
| <i>Сердечно-сосудистые причины</i>             |                           |                               |       |
| Декомпенсация ХСН на фоне ИБС, ПИКС            | 3 (4,5%)                  | 2 (1,8%)                      | 0,29  |

Продолжение таблицы 4.2

| Показатель (абс/%)                           | Стандартное ЛЛО<br>(n=66) | Непрерывное<br>ЛЛО<br>(n=106) | p     |
|--|---------------------------|-------------------------------|-------|
| 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  |
| <i>Все причины при второй госпитализации</i> |                           |                               |       |
| Всего  | 20 (30,3%)                | 16 (15,1%)                    | 0,017 |

Примечание – ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, АЗПА – атеросклеротическое заболевание периферических артерий

При второй повторной госпитализации отмечалась достоверно большая доля пациентов с НС среди лиц, получавших стандартное ЛЛО (12,1 vs 0,9%,  $p=0,002$ ). В целом же диагноз ОКС при второй повторной госпитализации был поставлен 8 больным в основной (12,1%) и 2 больным (1,9%) в контрольной группе со стандартным подходом к выдаче медикаментозных препаратов ( $p=0,008$ ).

Наглядно анализ возникновения повторных госпитализаций по поводу ССЗ в течение периода исследования представлен на рисунке 4.2.

Можно констатировать положительное влияние непрерывного ЛЛО на предрасположенность переживших ОКС пациентов к повторным госпитализациям по сердечно-сосудистым причинам. Для контингента пациентов, нуждавшихся в неоднократных повторных госпитализациях, внедрение

технологии непрерывного ЛЛО ассоциировалось также с меньшей частотой новых случаев развития острых коронарных событий.

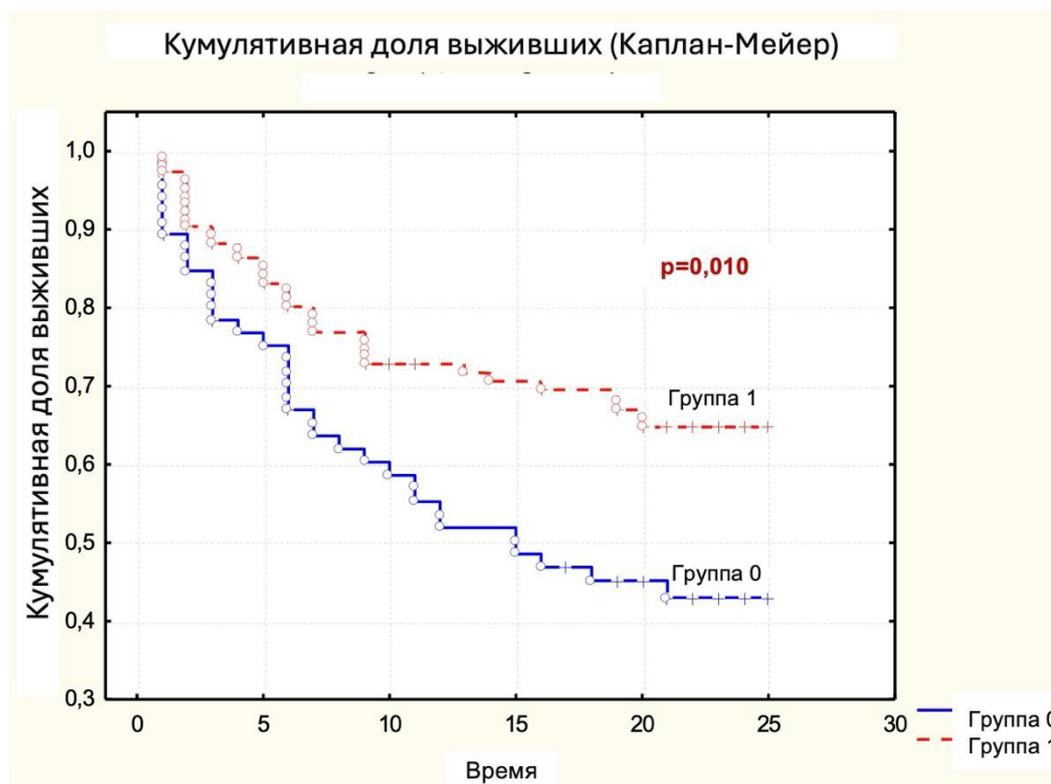


Рисунок 4.2 – Повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам при стандартном и непрерывном ЛЛО у переживших ОКС пациентов

Примечание – 1) группа 0 – стандартное ЛЛО, группа 1 – непрерывное ЛЛО; 2) при сравнении кривых Каплана-Мейера с помощью критерия Гехана  $p=0,010$ ; 3) при наличии более чем одной повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине при статистическом анализе учитывалось время до первого поступления в стационар

Итак, при 25-месячном наблюдении непрерывный способ организации ЛЛО ассоциируется со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности переживших ОКС пациентов, а также с уменьшением их потребности в повторных госпитализациях по поводу патологии системы кровообращения. Для наиболее тяжелого контингента пациентов, нуждавшихся в неоднократных повторных госпитализациях, было также характерно уменьшение числа случаев повторного ОКС (особенно в форме НС) на фоне усовершенствованного подхода к организации ЛЛО.

## **4.2 Отдаленные результаты применения технологии непрерывного ЛЛО у пациентов с ОКС, имевших при выписке заключительные диагнозы инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии**

На следующем этапе было исследовано, в какой мере финальный диагноз госпитализированного с ОКС больного (ИМ или НС) может повлиять на результаты применения непрерывного ЛЛО при диспансерном наблюдении.

Первоначально оценивались отдаленные результаты использования технологии непрерывного ЛЛО после НС. Большинство участников исследования с НС в стационаре подверглись кардиохирургическому вмешательству с проведением коронарной ангиопластики и стентирования.

В течение 2-х лет после перенесенного ОКС в контрольной группе лиц с НС, получавших на этапе диспансерного наблюдения стандартное ЛЛО, умерло 3 (9,4%), а в основной группе пациентов с непрерывным ЛЛО — 2 (5,6%) участника ( $p=0,44$ ). Все летальные случаи были обусловлены сердечно-сосудистыми причинами, при этом непосредственной причиной смерти во всех случаях стала острая левожелудочковая недостаточность.

Таким образом, доли умерших пациентов в обеих группах были относительно небольшими, при этом статистически значимых различий по показателям смертности между группами не выявлялось. Определенное положительное влияние на отдаленные исходы пациентов с НС могло оказать проведенное на стационарном этапе кардиохирургическое вмешательство.

Данные относительно частоты и причин повторных госпитализаций в обеих группах пациентов с НС оценивались отдельно для первого и второго (при наличии) эпизодов пребывания в стационаре (таблица 4.3).

Таблица 4.3 — Причины повторных госпитализаций при стандартном и непрерывном ЛЛО после НС

| Показатель<br>(абс/%)                          | Стандартное ЛО<br>(n=32) | Непрерывное<br>ЛО<br>(n=36) | p     |
|--|--------------------------|-----------------------------|-------|
| <b>Причины первой повторной госпитализации</b> |                          |                             |       |
| <i>Сердечно-сосудистые причины</i>             |                          |                             |       |
| Декомпенсация ХСН на фоне ИБС, ПИКС            | 1 (3,1%)                 | 2 (5,6%)                    | 0,54  |
| ИМ   | 2 (6,2%)                 | 0 (0,0%)                    | –     |
| НС   | 4 (12,5%)                | 4 (11,1%)                   | 0,58  |
| Гипертоническая болезнь                        | 1 (3,1%)                 | 0 (0,0%)                    | –     |
| ИБС, стабильная стенокардия                    | 7 (21,9%)                | 2 (5,6%)                    | 0,051 |
| Аритмия  | 1 (3,1%)                 | 0 (0,0%)                    | –     |
| Церебральный атеросклероз                      | 2 (6,2%)                 | 1 (2,8%)                    | 0,46  |
| Всего  | 18 (56,2%)               | 9 (25,0%)                   | 0,009 |
| <i>Другие причины</i>                          |                          |                             |       |
| Всего  | 3 (9,4%)                 | 8 (22,2%)                   | 0,13  |
| <i>Все причины</i>                             |                          |                             |       |
| Всего  | 21 (65,6%)               | 17 (47,2%)                  | 0,12  |
| <b>Причины второй повторной госпитализации</b> |                          |                             |       |
| <i>Сердечно-сосудистые причины</i>             |                          |                             |       |
| Декомпенсация ХСН на фоне ПИКС                 | 2 (6,2%)                 | 1 (2,8%)                    | 0,46  |
| Аритмии  | 1 (3,1%)                 | 1 (2,8%)                    | 0,72  |
| НС   | 7 (21,9%)                | 0 (0,0%)                    | –     |
| ИМ   | 0 (0,0%)                 | 1 (2,8%)                    | –     |
| Атеросклероз церебральных сосудов              | 1 (3,1%)                 | 0 (0,0%)                    | –     |
| АЗПА   | 1 (3,1%)                 | 0 (0,0%)                    | –     |
| ИБС, стабильная стенокардия                    | 1 (3,1%)                 | 2 (5,6%)                    | 0,54  |
| Гипертоническая болезнь                        | 1 (3,1%)                 | 0 (0,0%)                    | –     |
| Всего  | 14 (43,7%)               | 5 (13,9%)                   | 0,006 |
| <i>Другие причины</i>                          |                          |                             |       |
| Всего  | 0 (0,0%)                 | 2 (5,6%)                    | –     |
| <i>Все причины при второй госпитализации</i>   |                          |                             |       |
| Всего  | 14 (43,7%)               | 7 (19,4%)                   | 0,030 |

Примечание – ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, НС – нестабильная стенокардия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АЗПА – атеросклеротическое заболевание периферических артерий

Как видно из таблицы 4.3, при непрерывном способе организации ЛЛО имелась тенденция к уменьшению доли нуждавшихся в одной ( $p=0,12$ ) или в двух ( $p=0,030$ ) повторных госпитализациях по любым причинам. Данная тенденция была связана со снижением общей потребности в госпитализациях по сердечно-сосудистым причинам. Следует отметить, что доли лиц, госпитализированных с каждым конкретным сердечно-сосудистым диагнозом, были сопоставимы в обеих группах (вероятность нахождения любой из данных конечных точек была низкой, и только общий показатель сердечно-сосудистых причин первой и второй повторных госпитализаций демонстрировал статистически значимые межгрупповые различия,  $p=0,009$  и  $p=0,006$  соответственно). При этом доля лиц, госпитализированных по другим основаниям, оказалась недостоверно выше в группе непрерывного ЛЛО, что могло носить случайный характер.

Наглядно общая потребность пациентов в повторном стационарном лечении за время диспансерного наблюдения в обеих группах отражена на рисунке 4.3.

Характерно, что при сравнении кривых Каплана-Мейера достоверно большая нуждаемость в госпитализациях по всем причинам отмечалась на фоне стандартного подхода к организации ЛЛО ( $p=0,044$ ).

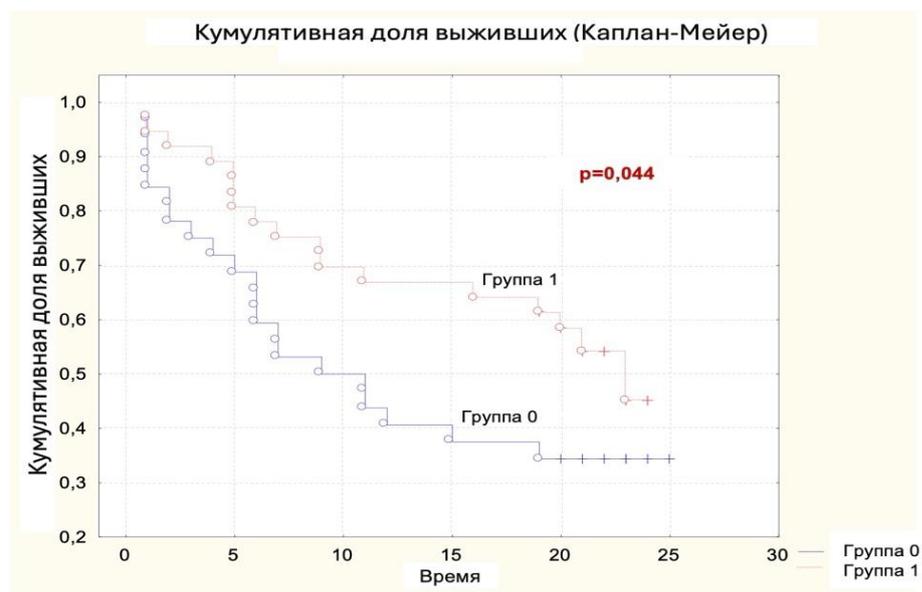


Рисунок 4.3 – Повторные госпитализации при стандартном и непрерывном ЛЛО после перенесенной нестабильной стенокардии

Примечание – 1) группа 0 – стандартное ЛЛО, группа 1 – непрерывное ЛЛО; 2) при сравнении кривых Каплана-Мейера с помощью критерия Гехана  $p=0,044$ .

При анализе потребности пациентов в повторных госпитализациях по сердечно-сосудистым причинам межгрупповые различия в пользу непрерывного подхода к ЛЛО оказались еще более заметными. Так, среди пациентов получавших лекарственные препараты, с учетом старта непрерывной технологии ЛЛО в момент выписки, на протяжении последующего 25-месячного наблюдения в 2,2 раза меньше участников нуждалось в первой ( $p=0,009$ ) и в 3,1 раза меньше во второй ( $p=0,006$ ) повторной госпитализации по причине ССЗ.

Динамика повторных госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам за время наблюдения представлена на рисунке 4.4.

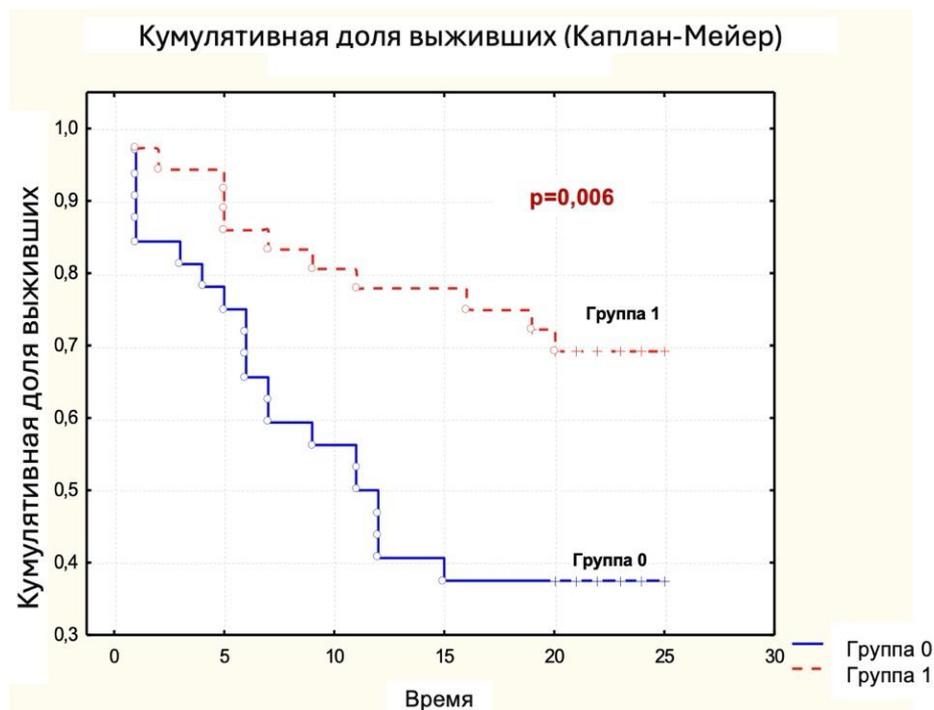


Рисунок 4.4 – Повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам при стандартном и непрерывном ЛЛО после перенесенной нестабильной стенокардии

Примечание – 1) группа 0 – стандартное ЛЛО, группа 1 – непрерывное ЛЛО; 2) при сравнении кривых Каплана-Мейера с помощью критерия Гехана  $p=0,006$ ; 3) при наличии более чем одной повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине при статистическом анализе учитывалось время до первого поступления в стационар

Дополнительно оценивалась динамика повторных госпитализаций с диагнозом ОКС (рисунок 4.5). В группе лиц с НС, где с начала амбулаторного периода использовался стандартный подход к ЛЛО, было отмечено 11 (34,4%),

при непрерывном ЛЛО — 5 (13,9%,  $p=0,044$ ) случаев повторной госпитализации с ОКС.

Таким образом, использование непрерывного способа организации ЛЛО после перенесенной НС и ЧКВ ассоциируется с явным улучшением результатов лечения в процессе 25-месячного диспансерного наблюдения, что проявляется как значимое снижение риска повторных госпитализаций по любым причинам, по поводу ССЗ, а также с диагнозом повторного ОКС.

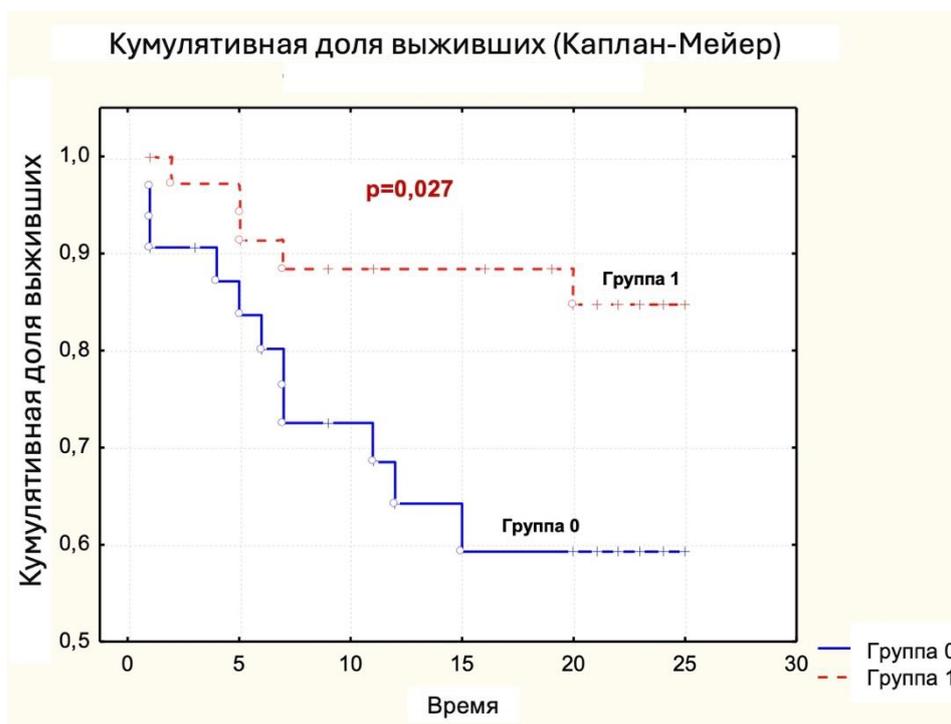


Рисунок 4.5 – Повторные госпитализации по поводу ОКС при стандартном и непрерывном ЛЛО у пациентов, выписанных из стационара с диагнозом нестабильной стенокардии

Примечание – 1) группа 0 – стандартное ЛЛО, группа 1 – непрерывное ЛЛО; 2) при сравнении кривых Каплана-Мейера с помощью критерия Гехана  $p=0,027$ ; 3) при наличии более чем одной повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине при статистическом анализе учитывалось время до первого поступления в стационар

Таким образом, положительное влияние усовершенствованного подхода к ЛЛО на этапе диспансерного наблюдения за больными НС проявлялось в основном снижением количества неблагоприятных исходов в виде повторных госпитализаций. Показатели смертности от всех и от сердечно-сосудистых

причин достоверных межгрупповых различий при наблюдении за данным контингентом пациентов не обнаруживали.

Далее оценивались результаты 25-месячного наблюдения за больными, пережившими ИМ, в контексте влияния непрерывной технологии ЛЛО на отдаленные исходы. Среди участников исследования с ИМ преобладали лица с первичным ИМ (n=99), тогда как число пациентов с повторным ИМ было небольшим (n=5, в том числе с непрерывным типом организации ЛЛО — 1). Низкая распространенность повторного ИМ среди изучаемого контингента объяснялась, вероятно, тем, что в исследование включались только лица, имевшие право на ЛЛО в соответствии с приказом Минздрава России от 09.01.2020 № 1н [32], что, например, исключало участие в нем имевших инвалидность пациентов (см. «Материал и методы»).

С учетом указанных обстоятельств, было решено отдельно проанализировать результаты лечения пациентов с диагнозом первичного ИМ. Данные о летальных исходах у лиц с первичным ИМ при стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО представлены в таблице 4.4. и на рисунке 4.6.

Таблица 4.4 — Причины смерти пациентов с первичным ИМ при стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО (по итогам 25-месячного наблюдения)

| Показатель<br>(абс/%)              | Стандартное ЛО<br>(n=30) | Непрерывное ЛО<br>(n=69) | p     |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| <b>Сердечно-сосудистые причины</b> |                          |                          |       |
| Прогрессирование ССЗ               | 3 (10,0%)                | 4 (5,8%)                 | 0,36  |
| ОНМК                               | 3 (10,0%)                | 0 (0,0%)                 | -     |
| <i>Всего</i>                       | 6 (20,0%)                | 4 (5,8%)                 | 0,041 |
| <b>Другое</b>                      |                          |                          |       |
| Онкологические заболевания         | 1 (3,3%)                 | 0 (0,0%)                 | -     |
| <b>Все причины</b>                 |                          |                          |       |
| <i>Общее число умерших</i>         | 7 (23,3%)                | 4 (5,8%)                 | 0,011 |

Примечание – ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

Следует отметить, что пациенты, получившие все базисные препараты (согласно клиническим рекомендациями) необходимые для начала амбулаторного лечения, в ходе выписки из стационара, в 3,4 раза реже умирали от ССЗ и в 4,0 раза реже от любых причин. Таким образом, непрерывное ЛЛО ассоциируется с достоверным улучшением прогноза и исходов в основной группе наблюдения.

Анализ частоты и причин повторных госпитализаций проводился отдельно для первого и второго (при наличии) случаев пребывания в госпитале (таблица 4.5).

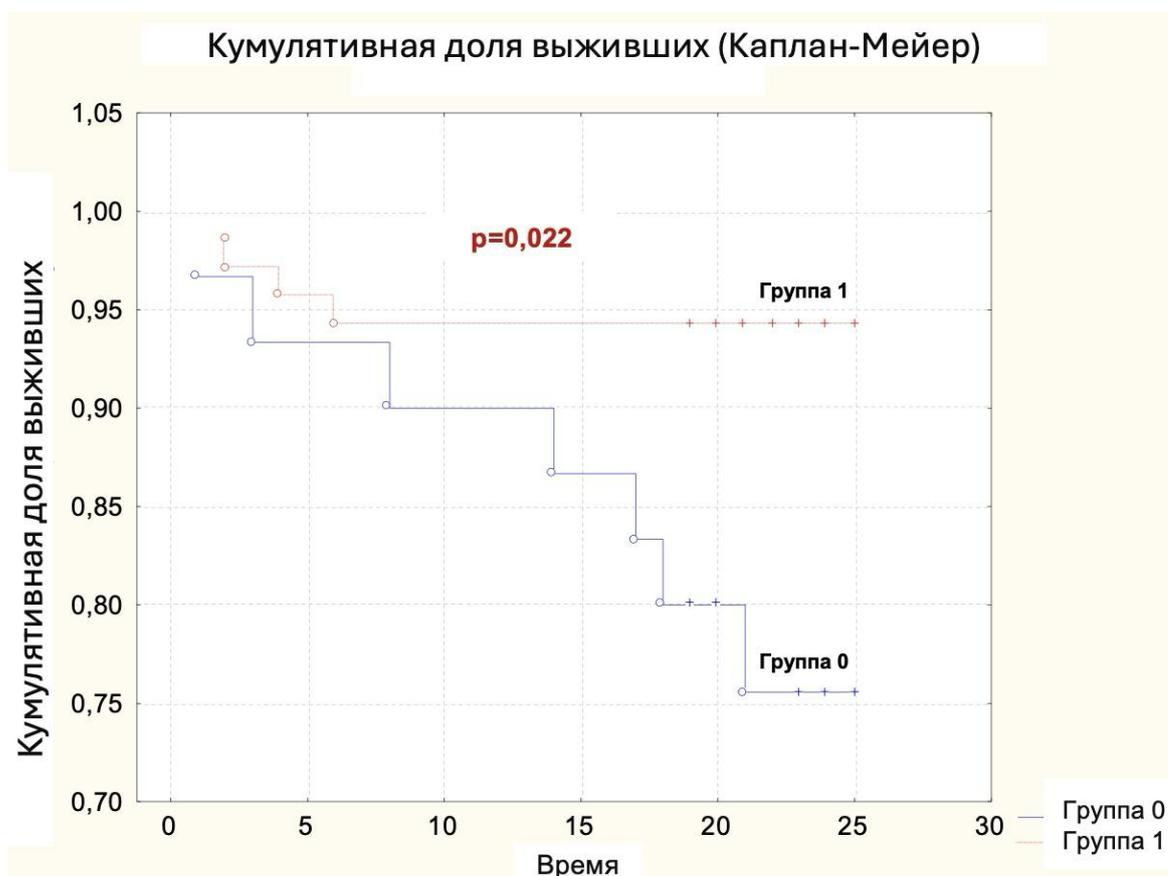


Рисунок 4.6 — Общая смертность пациентов с первичным ИМ в случаях стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО в ходе 25-месячного наблюдения

Примечание – группа 0 – стандартная организация ЛЛО, группа 1- непрерывная организация ЛЛО. Различия между кривыми статистически значимы:  $p=0,022$  (критерий Гехана).

Анализ нозологических причин повторной госпитализации у пациентов, переживших первичный ИМ, выявил тенденцию к большей частоте декомпенсации ХСН на фоне стандартного подхода к организации ЛЛО на диспансерном этапе (в 2,9 раза чаще,  $p=0,092$ ).

Таблица 4.5 — Причины повторных госпитализаций при первичном ИМ в случае обычного и усовершенствованного подхода к ЛЛО по итогам 25-месячного наблюдения

| Показатель,<br>абс/%   | Стандартное ЛО<br>(n=30) | Непрерывное ЛО<br>(n=69) | p     |
|--|--------------------------|--------------------------|-------|
| <b>Причины первой повторной госпитализации</b>                         |                          |                          |       |
| <i>Сердечно-сосудистые причины</i>                                     |                          |                          |       |
| ОНМК   | 1 (3,3%)                 | 1 (1,4%)                 | 0,52  |
| Декомпенсация ХСН на фоне ПИКС   | 5 (16,7%)                | 4 (5,8%)                 | 0,092 |
| НС   | 2 (6,7%)                 | 5 (7,2%)                 | 0,64  |
| ИБС, стабильная стенокардия  | 3 (10,0%)                | 13 (18,8%)               | 0,33  |
| Всего  | 11 (36,7%)               | 23 (33,3%)               | 0,75  |
| <i>Другие причины первой повторной госпитализации</i>                  |                          |                          |       |
| Всего госпитализаций, не связанных с ССЗ                               | 3 (10,0%)                | 10 (14,5%)               | 0,42  |
| <i>Все причины первой повторной госпитализации</i>                     |                          |                          |       |
| Общее число госпитализаций   | 14 (46,7%)               | 33 (47,8%)               | 0,92  |
| <b>Причины второй повторной госпитализации</b>                         |                          |                          |       |
| <i>Сердечно-сосудистые причины при второй повторной госпитализации</i> |                          |                          |       |
| Декомпенсация ХСН на фоне ПИКС   | 1 (3,3%)                 | 1 (1,4%)                 | 0,52  |
| НС   | 1 (3,3%)                 | 1 (1,4%)                 | 0,52  |
| Атеросклероз церебральных сосудов                                      | 0 (0,0%)                 | 1 (1,4%)                 | -     |
| ИБС, стабильная стенокардия  | 1 (3,3%)                 | 1 (1,4%)                 | 0,52  |
| Всего при 2-й повт. Госпитализации                                     | 3 (10,0%)                | 4 (5,8%)                 | 0,36  |
| <i>Другие причины при второй повторной госпитализации</i>              |                          |                          |       |
| Всего госпитализаций, не связанных с ССЗ                               | 3 (10,0%)                | 5 (7,2%)                 | 0,46  |
| <i>Все причины при второй повторной госпитализации</i>                 |                          |                          |       |
| Всего  | 6 (26,0%)                | 9 (15,7%)                | 0,38  |

Примечание – ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, НС – нестабильная стенокардия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

В целом же, в зависимости от способа организации ЛЛО не было выявлено достоверных межгрупповых различий по частоте повторных госпитализаций как по всем, так и по сердечно-сосудистым причинам.

Итак, применение непрерывного способа организации ЛЛО связано с уменьшением общей и сердечно-сосудистой смертности пациентов с первичным ИМ, а также с тенденцией к снижению риска госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН при двухлетнем наблюдении (рисунок 4.7).

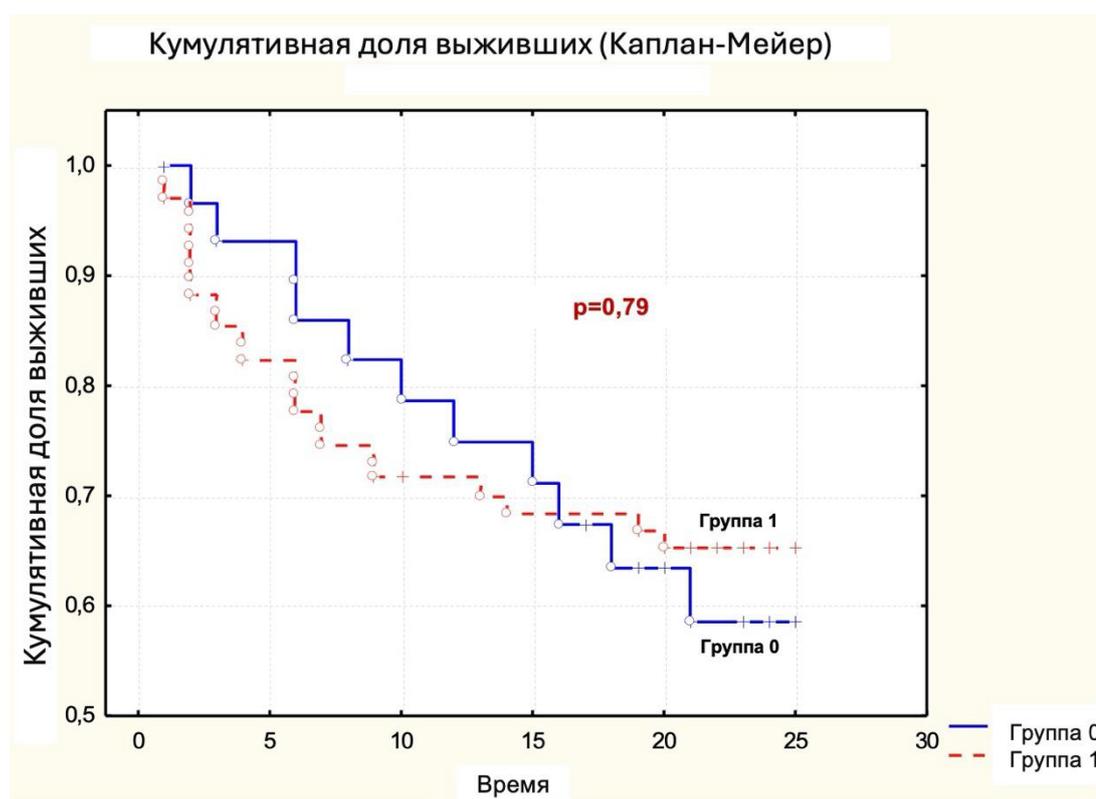


Рисунок 4.7 — Повторные госпитализации с ССЗ при первичном ИМ на фоне стандартного и непрерывного ЛЛО по итогам 25-месячного наблюдения

Примечание – 1) группа 0 – стандартное ЛЛО, группа 1 – непрерывное ЛЛО; 2) при сравнении кривых Каплана-Мейера с помощью критерия Гехана  $p=0,79$ ; 3) при наличии более чем одной повторной госпитализации по сердечно-сосудистой причине при статистическом анализе учитывалось время до первого поступления в стационар

Использование непрерывного способа организации ЛЛО после перенесенной НС и ЧКВ ассоциируется с явным улучшением результатов лечения в процессе 25-месячного диспансерного наблюдения, что проявляется как

значимое снижение риска повторных госпитализаций по любым причинам, по поводу ССЗ, а также с диагнозом повторного ОКС.

Как следует из приведенных выше данных, при сопоставлении групп пациентов, переживших НС или ИМ, общим был положительный результат в плане влияния непрерывного ЛЛО на отдаленные исходы заболевания. При этом у лиц, перенесших НС, такая оптимизация амбулаторного процесса в большей степени влияла на частоту повторных госпитализаций (особенно сердечно-сосудистых), а при перенесенном ИМ — на смертность пациентов в ходе дальнейшего 25-месячного наблюдения.

Эффективность непрерывного способа организации ЛЛО на диспансерном этапе ведения пациентов с перенесенным ОКС может быть связана с комплексом причин.

Во-первых, играет роль время старта ЛЛО (непосредственно в момент выписки из стационара). Выдача лекарственных средств на руки до того, как больной оставит госпиталь, в некоторой степени гарантирует непрерывность и преемственность терапии между стационарным и диспансерным этапами наблюдения.

Во-вторых, телемедицинское сопровождение выписки опытными сотрудниками кардиологического диспансера способствует большей мотивации лечащих врачей к выбору оптимальной терапии, а пациентов — к сохранению приверженности к ней в домашних условиях. Такое комплексное воздействие на врача и больного, к тому же оказанное в ключевой момент времени (при выписке), может положительно повлиять на результаты лечения.

Тот факт, что влияние непрерывной организации ЛЛО на прогноз реализуется за счет суммарного воздействия ряда факторов, является одним из преимуществ предлагаемого подхода к оптимизации диспансерного наблюдения. Данный подход смог обеспечить большее влияние на прогноз, чем, например, некоторые модели «командного» подхода к выписке больного, активно разрабатываемые за рубежом [93, 94, 99, 115, 131].

Таким образом, организованное в Нижегородской области непрерывное ЛЛО показало себя как успешная практика, направленная на улучшение отдаленных исходов у переживших ОКС пациентов.

## **ГЛАВА 5 ВОЗМОЖНОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ВЫРАЖЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ ПО ДАННЫМ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

Важность своевременной коррекции липидных нарушений после ОКС, подтвержденная в том числе в рамках данной работы (см. глава 3), подчеркивается многими экспертами [3, 28, 37]. Вместе с тем, в реальной клинической практике поддержание целевых уровней Хс ЛНП остается сложной задачей [3, 5, 14, 17, 69].

В этой связи ценны возможности, которые предоставляет проведение ГЛТ в условиях ЛЦ, предназначенных для наиболее тяжелых пациентов с дислипидемиями [9, 36, 53]. В настоящее время не хватает данных об отдаленных результатах такого подхода к ГЛТ у лиц с перенесенным ОКС. Дополнительный интерес вызывают и возможности использования PCSK9-таргетной терапии у данного контингента пациентов.

Одной из задач данного исследования стала оценка эффективности ГЛТ, проводимой в условиях ЛЦ больным с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией, в том числе ингибиторами PCSK9.

### **5.1 Возможности проведения гиполипидемической терапии у пациентов с перенесенным ОКС и дислипидемией в условиях липидного центра**

Основные лабораторно-инструментальные показатели, определявшиеся в период госпитализации с ОКС у пациентов, лечившихся после выписки на базе ЛЦ (основная, 2-я группа, n=28) или в поликлиниках по месту жительства (контрольная, 1-я группа, n=53), представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 — Лабораторно-инструментальные показатели, определявшиеся в период госпитализации с ОКС у пациентов 1-й и 2-й группы

| Показатель                       | Группа 1<br>(поликлиника) | Группа 2<br>(ЛЦ)   | p    |
|----------------------------------|---------------------------|--------------------|------|
| Креатинин, мкмоль/л              | 109,6±47,82               | 104,4±52,36        | 0,65 |
| СКФ, мл/мин/1,73кв.м             | 60,1±24,69                | 62,7±31,20         | 0,68 |
| Гемоглобин, г/л                  | 142,3±17,13               | 149,5±18,31        | 0,10 |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л | 4,6±0,54                  | 4,7±0,32           | 0,37 |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л   | 9,5±4,16                  | 11,0±4,42          | 0,13 |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л  | 253,9±27,28               | 239,8±46,13        | 0,26 |
| КФК-МВ, Ед/л                     | 20,1 [15,3; 32,5]         | 24,5 [18,6; 48,3]  | 0,25 |
| Тропонин, нг/мл                  | 0,20 [0,015; 1,02]        | 0,21 [0,016; 1,26] | 0,80 |
| ОХС, ммоль/л                     | 6,8±1,21                  | 6,9±1,02           | 0,68 |
| Хс ЛНП, ммоль/л                  | 4,75±1,12                 | 4,8±1,08           | 0,66 |
| Хс ЛВП, ммоль/л                  | 1,05±0,28                 | 1,0±0,31           | 0,46 |
| ТГ, ммоль/л                      | 1,8±1,31                  | 1,7±1,28           | 0,72 |
| Общий белок, г/л                 | 72,1±7,24                 | 74,3±8,16          | 0,22 |
| АсАТ, Ед/л                       | 25,4 [20,1; 41,5]         | 33,7 [23,3; 51,1]  | 0,22 |
| АлАТ, Ед/л                       | 23,1 [18,1; 34,5]         | 29,4 [26,0; 54,5]  | 0,21 |
| Глюкоза, ммоль/л                 | 7,2±3,52                  | 6,9±3,48           | 0,72 |
| ФВ ЛЖ, %                         | 52,1±9,60                 | 49,2±8,14          | 0,19 |
| Пациенты с ФВ<br>ЛЖ<40%, абс (%) | 4 (7,5%)                  | 3 (10,7%)          | 0,46 |

Согласно полученным результатам, в группах отсутствовали значимые различия между основными лабораторными показателями, определявшимися во время госпитализации по поводу ОКС. В том числе были близкими параметры липидного спектра, включая исходный уровень Хс ЛНП, имевшие в обеих группах четкую атерогенную направленность.

Аналогично, фракция выброса ЛЖ на момент госпитализации, так же, как и доли пациентов с ее заметным снижением, не показывали межгрупповых различий. Следовательно, выраженность дисфункции ЛЖ и сердечной недостаточности влияла на исходы в обеих группах в равной степени.

На следующем этапе были проанализированы данные о ГЛТ у пациентов, лечившихся на базе ЛЦ (2-я группа) и в поликлиниках по месту жительства (1-я группа). Особенности ГЛТ на момент визитов «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев» после ОКС представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 — Состояние ГЛТ на момент визитов «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев после ОКС» в 1-й и 2-й группах наблюдения

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

Примечание – \* – число обследованных определялось количеством пришедших на визит пациентов

Как следует из таблицы 5.2, при переходе от стационарного этапа к амбулаторному всем пациентам рекомендовали максимальные дозы статинов, что соответствует современным подходам к ГЛТ после ОКС [28].

В то же время, доля пациентов, у которых комбинированная терапия с включением ингибитора абсорбции холестерина эзетимиба стартовала бы в процессе или сразу после госпитализации, была небольшой и сопоставимой в обеих группах (несмотря на исходно высокий уровень Хс ЛНП у всех пациентов). С учетом положительного опыта применения комбинации статинов и эзетимиба для вторичной профилактики АССЗ [22, 61], представлялось бы целесообразным шире использовать такую комбинированную терапию уже в начале амбулаторного лечения ОКС в условиях реальной клинической практики.

К визиту «3 месяца после ОКС» комбинированную терапию получало более четверти пациентов, лечившихся в поликлиниках по месту жительства. В основном, речь шла о комбинации статинов и эзетимиба, хотя имело место и назначение PCSK9-таргетной терапии.

Во 2-й группе к визиту «3 месяца после ОКС» на комбинированной терапии с включением эзетимиба были 53,6%, с добавлением PCSK9-таргетных средств — 50% пациентов (что достоверно превышало аналогичные показатели лечившихся в поликлиниках участников). Важно, что актуальные клинические рекомендации [28] одобряют назначение ингибиторов PCSK9 после ОКС при недостижении целевых уровней Хс ЛНП через 4–6 недель на фоне максимально переносимых доз статинов, с и без эзетимиба. В них особо указано, что, если на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах уровень Хс ЛНП остается значительно повышенным ( $> 2,5$  ммоль/л), можно рассмотреть iPCSK9 без предварительного применения эзетимиба. Проводимая в ЛЦ терапия учитывала данные возможности. Более подробная характеристика пациентов, получавших PCSK9-таргетные средства на базе ЛЦ и в поликлиниках, представлена в п. 5.2.

В целом данные о ГЛТ на визите «3 месяца после ОКС» свидетельствуют о более раннем начале комбинированной терапии с применением как эзетимиба, так

и ингибиторов PCSK9 в условиях ЛЦ. Данный подход в большей степени соответствует требованиям актуальных клинических рекомендаций.

На визитах «6 и 12 месяцев после ОКС» среди пациентов, наблюдавшихся в ЛЦ, доля участников, получавших в составе комбинированной терапии эзетимиб, превысила 60%, а iPCSK9 — 80%. Среди пациентов, получавших ГЛТ в поликлиниках, имело место менее заметное увеличение числа получавших эзетимиб и iPCSK9; их доля к концу года превышала соответственно 30 и 20% (см. таблицу 5.2).

Побочные эффекты при проведении ГЛТ у лиц, перенесших ОКС, включали 2 случая миалгии при назначении максимальных доз статинов. Оба нежелательных явления возникли в 1-й группе наблюдения к концу года амбулаторного лечения, что привело к уменьшению дозировок статинов, после чего симптомы миалгии были купированы.

Также важно, что регулярная ежемесячная коммуникация пациента с высококвалифицированными врачами ЛЦ могла дать ему дополнительную мотивацию, обеспечив не только большую приверженность к терапии, но и желание использовать немедикаментозные способы снижения ССР.

На следующем этапе работы была дана оценка динамики Хс ЛНП в ходе амбулаторного периода, что определяет эффективность ГЛТ (таблица 5.3).

Наглядно данные о динамике уровня Хс ЛНП в обеих группах наблюдения представлены также на рисунке 5.1.

Согласно данным таблицы 5.3 и рисунка 5.1, ГЛТ в ЛЦ сопровождалась выраженным и быстрым снижением Хс ЛНП в динамике, тем самым подтверждая свою высокую эффективность.

К визиту «3 месяца после ОКС» 50%-е снижение Хс ЛНП демонстрировали 78,6% пациентов 2-й группы, его среднее уменьшение достигало 58,2% по отношению к стационару, и у четверти пациентов уже имелось соответствие Хс ЛНП целевому уровню.

Таблица 5.3 — Показатели эффективности ГЛТ в 1-й и 2-й группах

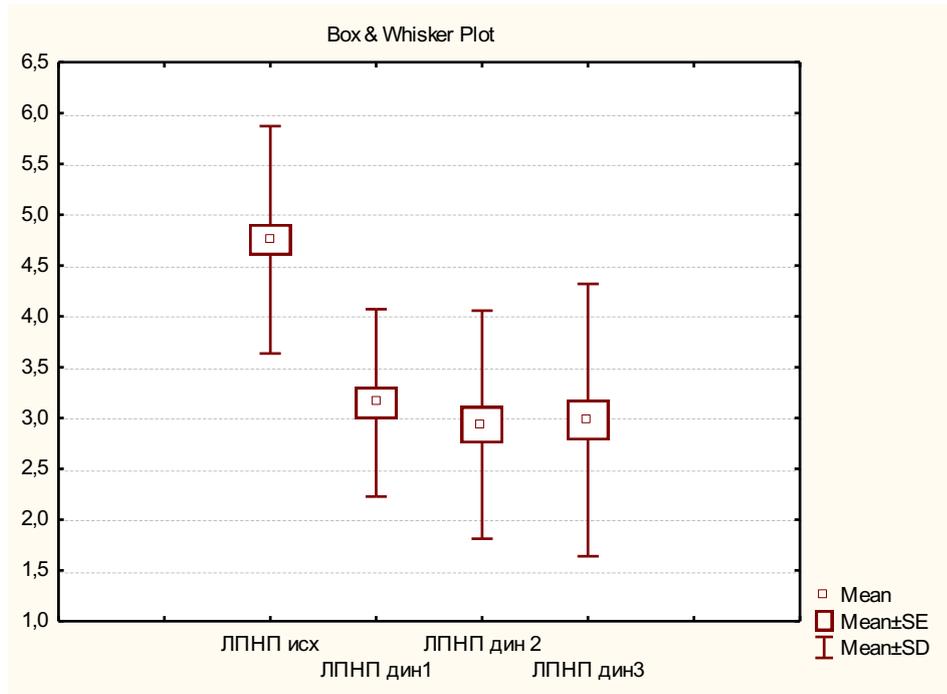
| Визиты  | Группа 1<br>(поликлиника) | Группа 2<br>(ЛЦ) | P <sub>1-2</sub> |
|---|---------------------------|------------------|------------------|
| <i>Хс ЛНП (ммоль/л)</i>   |                           |                  |                  |
| <i>Визит 3 мес.</i>   | 3,1±0,92                  | 2,0±0,95         | 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>↓Хс ЛНП относительно исходного уровня (%)</i>                    |                           |                  |                  |
| <i>Визит 3 мес.</i>   | 31,6±21,15                | 58,2±18,98       | 0,00001          |
| <i>Визит 6 мес.</i>   | 35,3±27,53                | 72,6±10,00       | 0,00001          |
| <i>Визит 12 мес.</i>  | 35,8±29,11                | 77,6±7,97        | 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>Достижение 50% снижения 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 в процедурах визита «3 месяца» участвовало 34, визита «6 месяцев» - 38 и визита «12 месяцев» - 45 пациентов; в группе 2 в процедурах всех визитов участвовали все 28 пациентов.

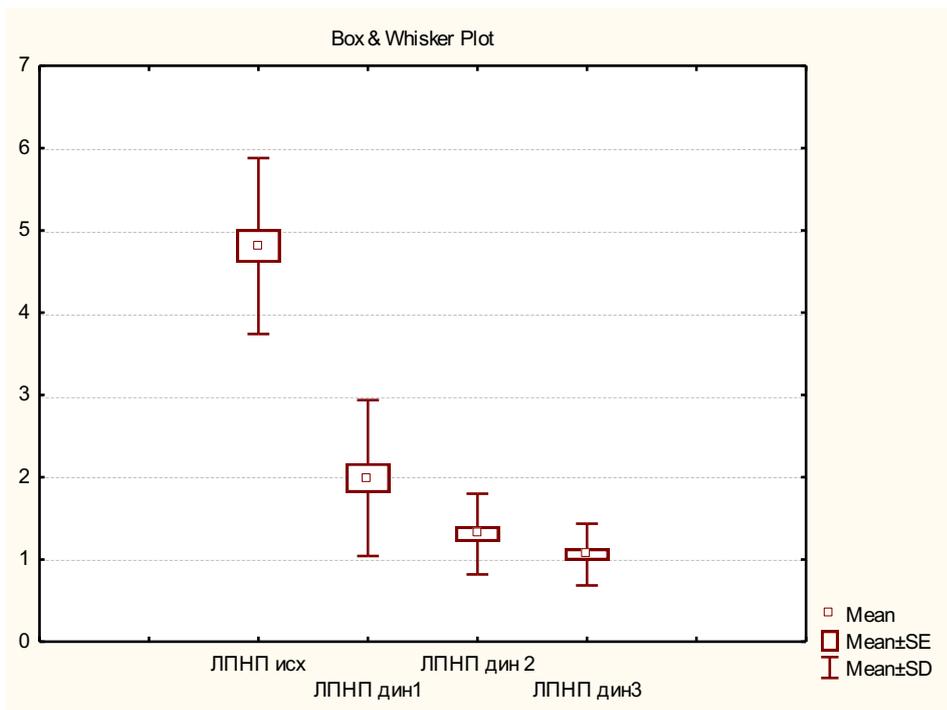
В дальнейшем эти положительные тенденции нарастали: через год уровень Хс ЛНП в среднем уменьшился на 77,6%, и его среднее значение оказалось меньше целевого. Все больные достигли 50%-го снижения Хс ЛНП, и 85% из них имели значения данного показателя в пределах целевого диапазона.

Необходимо отметить, что степень снижения Хс ЛНП во 2-й группе соответствовала ожиданиям, поскольку в ЛЦ широко использовалась комбинированная ГЛТ (см. таблицу 5.2).

Согласно же действующим клиническим рекомендациям, интенсивная терапия статином и эзетимибом снижает Хс ЛНП примерно на 65%, комбинации «Алирокумаб /эволокумаб/ инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином» — на 75% и «Алирокумаб/ эволокумаб/ инклисиран +высокоинтенсивная терапия статином + эзетимиб» — на 85% [28].



А



Б

Рисунок 5.1 – Динамика уровня Xc ЛНП в 1-й и 2-й группах (ммоль/л)

Примечание – А – Динамика Xc ЛНП в группе 1 (ГЛТ в поликлинике), Б – Динамика Xc ЛНП в группе 2 (ГЛТ в ЛЦ). ЛПНП исх – уровень Xc ЛНП при госпитализации, ЛПНП дин 1 – уровень Xc ЛНП на визите «3 месяца после ОКС», ЛПНП дин 2 – уровень Xc ЛНП на визите «6 месяцев после ОКС», ЛПНП дин 3 – уровень Xc ЛНП на визите «12 месяцев после ОКС»

Динамика Хс ЛНП и, соответственно, эффективность ГЛТ в 1-й группе наблюдения были менее выраженными. Так, целевые значения Хс ЛНП через 3 месяца после ОКС имели (14,7%), а через год — 9 (20,0%) пациентов.

Такой результат хорошо согласуется с данными отечественных исследователей, которые указывали на достижение уровня Хс ЛНП менее 1,8 ммоль/л лишь у 12,5% пациентов АССЗ [17].

Таким образом, эффективность коррекции дислипидемии у переживших ОКС пациентов в условиях поликлиники соответствовала характерным для отечественной реальной клинической практики тенденциям, но при этом была существенно ниже, чем в ЛЦ. По-видимому, данный факт связан с неполным следованием врачей алгоритму ГЛТ, представленному в российских клинических рекомендациях [28].

На следующем этапе работы оценивались неблагоприятные исходы в группах пациентов, получавших ГЛТ в поликлинике и в ЛЦ (таблица 5.4).

Таблица 5.4 — Неблагоприятные исходы при годовом наблюдении среди пациентов 1-й и 2-й группы

| Признак                        | Группа 1<br>n=53 | Группа 2<br>n=28 | P       |
|--------------------------------|------------------|------------------|---------|
| Сердечно-сосудистая смерть     | 4 (7,5%)         | 0 (0,0%)         | –       |
| Повторная госпитализация       | 33 (62,3%)       | 3 (10,7%)        | 0,00001 |
| Повторная госпитализация с ССЗ | 29 (54,7%)       | 3 (10,7%)        | 0,0001  |
| – в т.ч., по причине ОКС       | 9 (18,5%)        | 1 (3,6%)         | 0,076   |

Примечание – 1) госпитализации в режиме дневного стационара, необходимые для введения блокаторов PCSK9, не учитывались; 2) ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

За время наблюдения в 1-й группе умерло 4 человека; во всех случаях смерть возникла по сердечно-сосудистым причинам. Во 2-й группе за время наблюдения умерших не имелось (p=0,14).

Также важно, что среди лечившихся в ЛЦ было достоверно меньше лиц, нуждавшихся в повторных госпитализациях по всем причинам (в 5,8 раз,  $p=0,00001$ ) и по поводу ССЗ (в 5,1 раза,  $p=0,0001$ ).

Данные о сердечно-сосудистых госпитализациях на протяжении периода наблюдения в 1-й и 2-й группах представлены на рисунке 5.2.

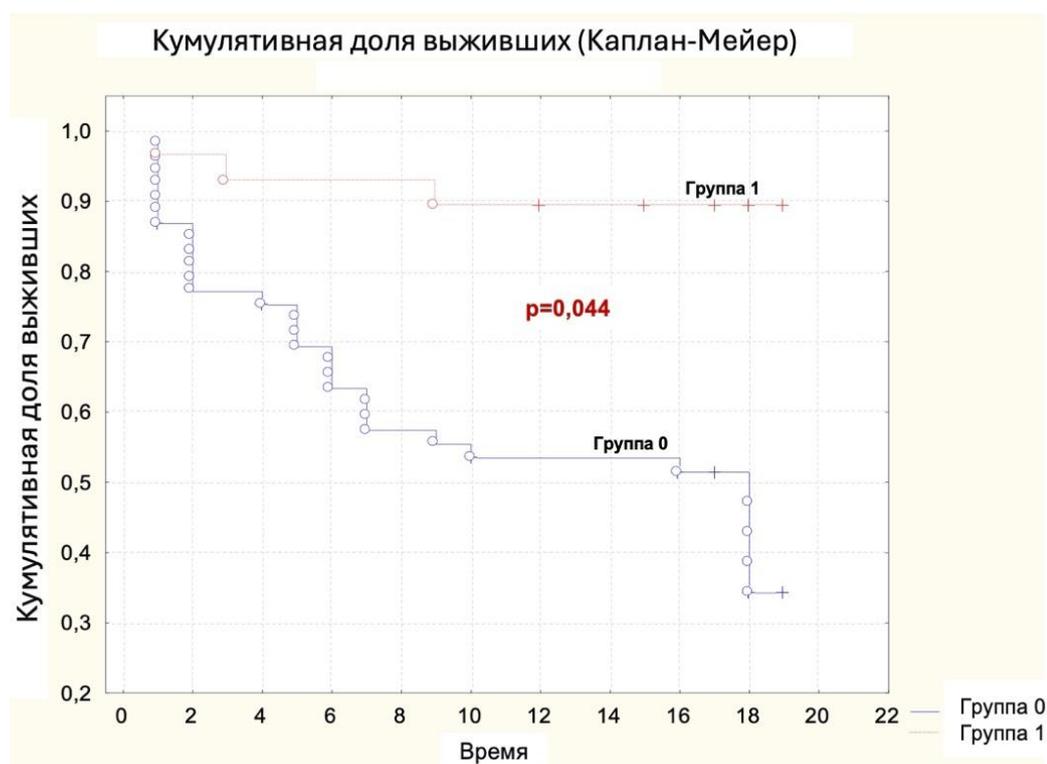


Рисунок 5.2 – Повторные госпитализации при проведении ГЛТ в территориальных поликлиниках (группа 1) и в липидном центре (группа 2)  
Примечание – при сравнении кривых Каплана-Мейера по критерию Гехана  $p=0,044$

Таким образом, высокая эффективность использования ЛЦ в качестве базового учреждения для осуществления ГЛТ пережившим ОКС пациентам с выраженной дислипидемией подтверждалась не только динамикой ХС ЛНП на контрольных визитах, но и закономерным улучшением прогноза при 12-месячном наблюдении. Прежде всего, положительные изменения касались потребности пациентов в повторных госпитализациях.

Далее посредством корреляционного анализа оценивались факторы, взаимосвязанные с наиболее частым неблагоприятным исходом – повторной госпитализацией. В таблице 5.5 представлены достоверные и близкие к порогу

статистической значимости корреляции повторной госпитализации и другими характеристиками пациентов.

Таблица 5.5 — Корреляционные взаимосвязи между наличием повторной госпитализации и другими факторами

| Показатель   | n     | R     | p      |
|--|-------|-------|--------|
| Получение ГЛТ на базе ЛЦ                                 | 81*   | -0,49 | 0,0001 |
| Получение iPCSK9-таргетной терапии                       | 81*   | -0,19 | 0,097  |
| Месяцев до назначения iPCSK9-таргетной терапии после ОКС | 33**  | 0,46  | 0,007  |
| Хс ЛНП на визите «3 месяца»                              | 62*** | 0,27  | 0,033  |
| Хс ЛНП на визите «6 месяцев»                             | 66*** | 0,39  | 0,001  |
| Хс ЛНП на визите «12 месяцев»                            | 73*** | 0,22  | 0,061  |

Примечание – \* – общее число участников исследования, \*\* – общее число получавших iPCSK9-таргетную терапию, \*\*\* – общее число участников, посетивших визит.

Как видно из таблицы 5.5, применение PCSK9-таргетной терапии было связано с тенденцией к снижению нужды в повторных госпитализациях.

При этом особую значимость имел срок до назначения блокаторов PCSK9: чем раньше стартовала данная терапия, тем ниже была потребность в повторных госпитализациях.

Тактика ГЛТ на базе ЛЦ подразумевает как более широкий охват пациентов рациональной комбинированной терапией (включая PCSK9-таргетные средства), так ее более раннее начало.

В этой связи выглядит закономерным тот факт, что использование ЛЦ в качестве базовой структуры для осуществления ГЛТ имело наиболее сильную и позитивно направленную корреляционную связь с неблагоприятным исходом в виде повторной госпитализации.

Также обращали внимание корреляционные связи между потребностью в повторной госпитализации и уровнями Хс ЛНП на контрольных визитах «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев». Их характер указывает на важный

патогенетический вклад ранней и полноценной ГЛТ в улучшение отдаленных исходов у пациентов, проходивших лечение на базе ЛЦ.

## 5.2 Возможности iPCSK9-таргетной терапии у пациентов с перенесенным ОКС и дислипидемией

Как уже указывалось, доли лиц, которым в течение года после ОКС назначалась любая iPCSK9-таргетная терапия, в 1-й и 2-й группах составили 10 (22,2%) и 23 (81,2%) человека ( $p=0,00001$ ). Наглядно соотношение пациентов с и без данной терапии в обеих группах показано на рисунке 5.3.

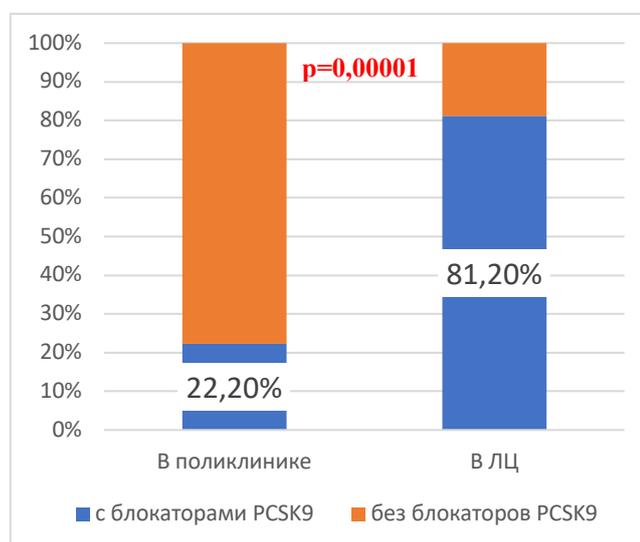


Рисунок 5.3 – Доли пациентов в 1-й и 2-й группах, которым на разных этапах диспансерного наблюдения были назначены iPCSK9 ( $p=0,00001$ )

При этом в 1-й группе (в поликлиниках) лечение ингибиторами PCSK9 начиналось в среднем через  $5,5 \pm 3,03$  месяцев, а во 2-й группе — через  $2,2 \pm 1,13$  месяца после ОКС ( $p=0,003$ ). Следовательно, в условиях ЛЦ решение о начале PCSK9-таргетной терапии в случае недостижения целей ГЛТ другими средствами принималось в среднем в 2,2 раза быстрее, чем в рутинной поликлинической практике (рисунок 5.4).

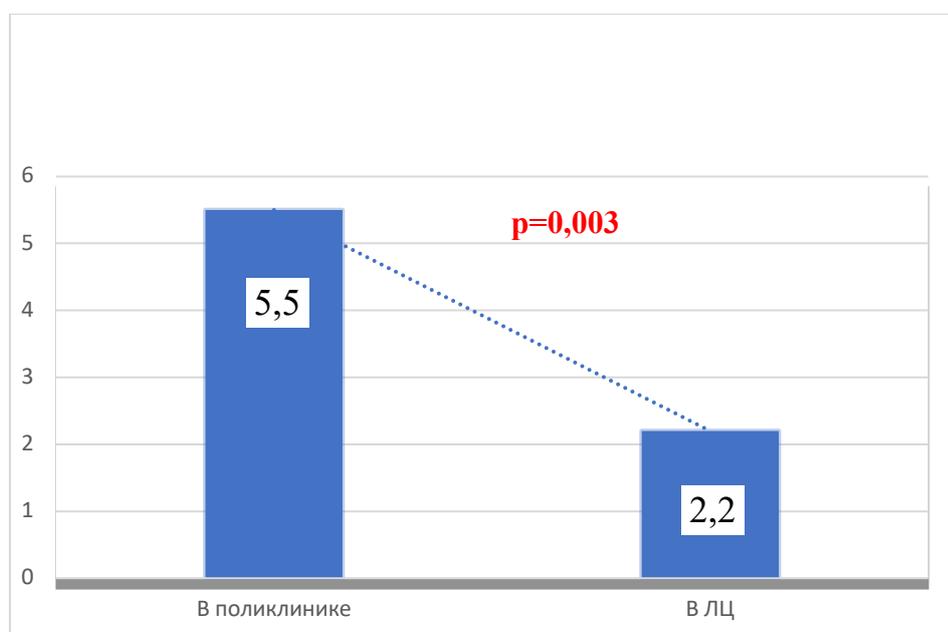


Рисунок 5.4 – Срок (число месяцев) до назначения ингибиторов PCSK9 после ОКС в 1-й и 2-й группах наблюдения ( $p=0,003$ )

Предшествующий корреляционный анализ подтвердил связь между уменьшением риска отдаленных неблагоприятных исходов и ранним назначением PCSK9-блокаторов нуждающимся в них пациентам с перенесенным ОКС, что лучше обеспечивалось специалистами ЛЦ (см. таблицу 5.5).

Дополнительно оценили и другие корреляционные взаимосвязи между временем (число месяцев) до назначения PCSK9-таргетной терапии после ОКС и другими показателями пациента (таблица 5.6).

Были выявлены статистически значимые прямые корреляции между числом месяцев до начала лечения ингибиторами PCSK9 и контрольными уровнями Хс ЛНП на визитах «3, 6 и 12 месяцев после ОКС». Наиболее сильная взаимосвязь была характерна для начала амбулаторного периода; при этом очень тесно срок до назначения PCSK9-таргетной терапии коррелировал уровнем Хс ЛНП на визите «3 месяца после ОКС». Последнее представляется закономерным; очевидно, для изучаемой категории пациентов вклад ингибиторов PCSK9 имел критическое значение для достижения целей ГЛТ уже в начале амбулаторного периода (чего в большинстве случаев не удавалось добиться другими средствами).

Таблица 5.6 — Корреляционные взаимосвязи между сроком (числом месяцев) до назначения блокатора PCSK9 после ОКС и эффективностью ГЛТ

| Признак                   | Число месяцев до назначения блокаторов PCSK9 (R (p)) |
|---------------------------|--|
| Хс ЛНП на визите «3 мес»  | 0,82 (0,000001)                                      |
| Хс ЛНП на визите «6 мес»  | 0,54 (0,0001)  |
| Хс ЛНП на визите «12 мес» | 0,42 (0,013)   |
| Повторная госпитализация  | 0,46 (0,007)   |

Таким образом, проведение ГЛТ на базе ЛЦ ассоциировалось с ранним началом PCSK9-таргетной терапии нуждающимся в ней пациентам, что повышало ее эффективность по данным корреляционного анализа.

Далее был проведен сравнительный анализ показателей эффективности ГЛТ в подгруппах пациентов, получавших PCSK9-таргетную терапию, в условиях поликлиник и ЛЦ (таблица 5.7).

Таблица 5.7 — Некоторые показатели эффективности ГЛТ в подгруппах пациентов, получавших iPCSK9 на базе поликлиник (подгруппа 1) и ЛЦ (подгруппа 2)

| Показатель                                     | Подгруппа 1<br>n=10 | Подгруппа 2<br>n=23 | p       |
|--|---------------------|---------------------|---------|
| Хс ЛНП исходно (ммоль/л)                       | 5,3±1,85            | 4,7±1,01            | 0,54    |
| Хс ЛНП на визите «3 мес» (ммоль/л)             | 3,4±0,92            | 2,0±1,03            | 0,004   |
| Хс ЛНП на визите «6 мес» (ммоль/л)             | 2,6±1,16            | 1,2±0,48            | 0,0001  |
| Хс ЛНП на визите «12 мес» (ммоль/л)            | 1,8±0,70            | 1,0±0,33            | 0,0001  |
| Целевой Хс ЛНП на визите «3 мес» (абс/%)       | 1(10,0%)            | 8 (34,8%)           | 0,14    |
| Целевой Хс ЛНП на визите «6 мес» (абс/%)       | 1(10,0%)            | 18 (78,3%)          | 0,001   |
| Целевой Хс ЛНП на визите «12 мес» (абс/%)      | 3 (30,0%)           | 22 (95,7%)          | 0,001   |
| Смерть (абс/%)                                 | 0 (0,0%)            | 0 (0,0%)            | -       |
| Повторная госпитализация (все – с ССЗ) (абс/%) | 9 (90,0%)           | 2 (8,7%)            | 0,00001 |
| Повторная госпитализация с ОКС (абс/%)         | 1 (10,0%)           | 0 (0,0%)            | –       |

Как видно из таблицы 5.7, исходные значения Хс ЛНП в подгруппах 1 и 2 не различались (p=0,54). При этом на динамических контрольных визитах уровни

Хс ЛПН среди пациентов, получавших терапию на базе ЛЦ, оказались достоверно ниже; к визиту «6 месяцев после ОКС» это обеспечило значимо большие доли пациентов, достигших целевого диапазона для данного показателя. Лучшая динамика Хс ЛПН в подгруппе 2 сопровождалась более позитивными отдаленными результатами, особенно в отношении повторных госпитализаций по причине ССЗ ( $p=0,00001$ ).

Помимо большего охвата пациентов PCSK9-таргетной терапией и ее раннего, своевременного начала, для ЛЦ было характерно использование более широкого спектра блокаторов PCSK9.

Подавление PCSK9, которое сегодня является наиболее перспективным направлением лечения АССЗ, включает два инструмента — моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб) и препарат, работающий по технологии малых интерферирующих РНК (инклизирин), схожие по показателям эффективности [19, 55]. В настоящее время проводится ряд исследований по влиянию инклизирин на исходы ССЗ, однако до их завершения вопрос о целесообразности его применения после ОКС остается нерешенным.

Проведен сравнительный анализ показателей Хс ЛПН на визитах «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев» у пациентов, которые лечились на базе ЛЦ с применением либо инклизирин ( $n=12$ ), либо моноклональных антител ( $n=11$ ), что представлено в таблице 5.8.

Таблица 5.8 — Некоторые показатели эффективности ГЛТ у наблюдавшихся в ЛЦ пациентов, получавших iPCSK9 или миРНК

| Показатель                          | iPCSK9<br>n=11 | миРНК<br>n=12 | p    |
|-------------------------------------|----------------|---------------|------|
| Время до назначения (мес)           | 2,5±1,29       | 1,9±0,90      | 0,22 |
| Хс ЛПН исходно (ммоль/л)            | 4,6±1,08       | 4,7±0,82      | 0,33 |
| Хс ЛПН на визите «3 мес» (ммоль/л)  | 1,9±0,99       | 2,0±1,12      | 0,83 |
| Хс ЛПН на визите «6 мес» (ммоль/л)  | 1,3±0,60       | 1,2±0,34      | 0,60 |
| Хс ЛПН на визите «12 мес» (ммоль/л) | 1,1±0,26       | 1,0±0,39      | 0,76 |

Примечание – iPCSK9 – ингибиторы PCSK9, являющиеся моноклональными антителами (алирокумаб и эволокумаб); миРНК – ингибитор PCSK9, работающий по технологии малых интерферирующих РНК (инклизирин).

Согласно полученным результатам, при применении инклизирана и моноклональных антител (алирокумаб, эволокумаб) на протяжении 12 месяцев их гиполипидемический эффект оказался сопоставимым. При этом важно, что и время до назначения той или иной PCSK9-таргетной терапии не различалось ( $p=0,22$ , см. таблицу 5.8).

Можно заключить, что эффективность PCSK9-таргетной терапии у лиц с недавним анамнезом ОКС и дислипидемией, проводимая в условиях ЛЦ, во многом определялась ее ранним началом. При этом использование разных подгрупп ингибиторов PCSK9 в течение 12 месяцев после ОКС не было связано с заметными различиями в результатах ГЛТ. Однако следует учесть потенциальные преимущества инклизирана в условиях более длительной терапии: более редкое введение препарата может положительно сказаться на приверженности пациентов к терапии и их прогнозе. Для уточнения данного вопроса необходимы дополнительные исследования.

Итак, по результатам проспективной части исследования стоит отметить следующее:

- ЛЦ относится к подразделениям медицинских организаций, имеющим высокий потенциал для сопровождения ГЛТ у лиц с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией. На базе ЛЦ можно обеспечить высокую степень соответствия ГЛТ алгоритмам клинических рекомендаций.
- ГЛТ в ЛЦ характеризовалась более ранним и частым применением комбинированного лечения, в том числе с ингибиторами PCSK9. Решение о начале PCSK9-таргетной терапии в случае недостижения целей ГЛТ другими средствами принималось в среднем в 2,2 раза быстрее, чем в рутинной поликлинической практике.
- ГЛТ в условиях ЛЦ показала высокую эффективность, обеспечив выраженное и быстрое снижение уровня Хс ЛНП в динамике. На момент визита «3 месяца после ОКС» 50%-е снижение Хс ЛНП отмечалось почти в 80% случаев, тогда как четверть пациентов уже достигла рекомендуемых целевых значений. В конце года соответствующие

показатели составили 100% и 85,7% случаев. Однонаправленные изменения Хс ЛНП при проведении ГЛТ в поликлиниках были менее выраженными и происходили медленнее.

- Стратегия ГЛТ, которая обеспечивается в условиях ЛЦ, включает визиты пациентов 1 раз в 4–6 недель, оценку уровня Хс ЛНП на каждом визите, раннюю интенсификацию ГЛТ в соответствии с клиническими рекомендациями и в зависимости от выраженности дислипидемии
- Целесообразность использования ЛЦ в качестве учреждения для проведения ГЛТ пережившим ОКС пациентам с явной дислипидемией подтверждается не только яркой позитивной динамикой Хс ЛНП, но и улучшением прогноза при наблюдении в течение 1 года (особенно в отношении повторных госпитализаций, которые возникали в 5,8 раз реже, чем в поликлинической практике).
- Применение PCSK9-таргетной терапии после перенесенного ОКС ассоциировалось с тенденцией к уменьшению частоты повторных госпитализаций. Еще более сильную корреляцию с неблагоприятными исходами имел срок (число месяцев) до начала приема ингибиторов PCSK9: чем раньше стартовала данная терапия, тем меньше была потребность в повторных госпитализациях в дальнейшем.
- В первые 12 месяцев терапии гиполипидемический эффект инклизирана и моноклональных антител (алирокумаб, эволокумаб) у переживших ОКС пациентов оказался сопоставимым.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКС занимает особое место в структуре неблагоприятных исходов ССЗ в силу его распространенности и негативных последствий [37, 40, 51, 54]. При этом результаты отечественных и зарубежных исследований относительно частоты и предикторов неблагоприятных исходов при длительном наблюдении за пережившими ОКС пациентами существенно варьируют.

По разным данным, в течение года после ОКС летальность пациентов может составлять от 8,4 до 18,3%, а доли пациентов с повторными госпитализациями — от 18,6 до 50,4% [1, 37, 83, 106, 110, 111, 146].

Различия в оценке распространенности неблагоприятных исходов у переживших ОКС пациентов во многом зависят от особенностей изучаемых популяций, включая демографические, этнические, клинические, медико-социальные и другие характеристики.

В последние годы в РФ особой и многочисленной категорией пациентов ОКС стали пациенты, получившие право на ЛЛО в рамках приказа Минздрава России от 09.01.2020 № 1н [32], включая не являющихся инвалидами лиц с инфарктом миокарда и с НС после перенесенного ЧКВ. В рамках поиска путей оптимизации диспансерного ведения этих пациентов представлялось бы целесообразным уточнить распространенность отдаленных неблагоприятных исходов в их популяции, а также выявить наиболее значимые предикторы постгоспитальных осложнений.

Для решения этой задачи выполнялось ретроспективное исследование с последовательным включением 172 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС в ГБУЗ НО «ГКБ № 5» г. Нижнего Новгорода, а затем успешно выписанных из клиники в период с января по май 2022 года. Критериями включения в ретроспективную часть работы были: 1) диагноз ОКС при поступлении и 2) право на ЛЛО в рамках приказа Минздрава России от 09.01.2020 № 1н и региональных нормативных актов [30, 31, 32]. У всех участников отслеживались клиничко-

демографические и лабораторно-инструментальные характеристики на момент госпитализации с ОКС, а также неблагоприятные исходы в динамике дальнейшего 25-месячного амбулаторного наблюдения (смерть и повторные госпитализации от всех и от сердечно-сосудистых причин).

На первом этапе диссертационной работы было установлено, что в течение 25-месячного периода повторные госпитализации возникали у 83 (48,3%) пациентов, переживших ОКС, в том числе по причине ССЗ — у 69 (40,1%) пациентов. Общее число летальных исходов составило 19 (11,0%) случаев; смерть вследствие ССЗ была констатирована у 16 (9,3%) пациентов.

Таким образом, была подтверждена значительная частота негативных отдаленных последствий ОКС в изучаемой популяции пациентов, что хорошо согласуется с современными представлениями о характерном для данного состояния неблагоприятном среднесрочном и долгосрочном прогнозе [37].

Далее в рамках ретроспективного этапа планировалось изучить ФР неблагоприятных исходов у 172 переживших ОКС пациентов при 25-месячном наблюдении, а также уточнить их вклад в ухудшение прогноза, с целью выявления наиболее перспективных направлений вторичной профилактики. Особое внимание предполагалось уделить тем ФР, которые имели бы наибольший потенциал в плане их модификации на амбулаторном этапе наблюдения за пережившими ОКС пациентами.

Таковыми факторами могли стать:

- 1) определенные клинические характеристики пациента, выявленные на этапе госпитализации с ОКС и требующие дополнительного внимания врача, в том числе на протяжении амбулаторного периода (например, особенности липидного профиля, индивидуального медицинского анамнеза и другие);

- 2) использование применительно к пациенту различных подходов к организации амбулаторного наблюдения после выписки из стационара. В первую очередь, оценивалось применение или неприменение непрерывной технологии ЛЛО, подразумевающей, в том числе выдачу больному лекарственных средств на

руки в момент выписки из стационара, в объеме, достаточном для последующей 3–6-месячной амбулаторной терапии.

Взаимосвязи между первоначальными характеристиками пациента и неблагоприятными отдаленными исходами оценивались посредством корреляционного, регрессионного и сравнительного анализа (в том числе, при сопоставлении групп пациентов, получавших ЛЛЮ по стандартной и непрерывной технологии,  $n=66$  и  $n=106$  соответственно).

По данным корреляционного анализа, с неблагоприятными исходами при 2-х летнем наблюдении ассоциировались: 1) показатели тяжести ОКС на госпитальном этапе (подъем сегмента ST, клинически значимые аритмии); 2) непроведение стентирования; 3) отказ от непрерывной технологии ЛЛЮ; 4) традиционные факторы ССР, включая возраст более 65 лет, коморбидный фон (наличие СД 2, ожирения, АЗПА, ХБП), тяжесть коронарного атеросклероза (поражение двух и более коронарных артерий по СКГ; при этом пациентов с анамнезом аортокоронарного шунтирования в изучаемых группах не было), анамнез ПИКС, высокую степень систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 35%), уровень Хс ЛНП более 1,8 ммоль/л при госпитализации ( $p<0,05$  по всем взаимосвязям).

Выявленные взаимосвязи с традиционными факторами ССР были ожидаемыми [37, 48, 62, 142, 158]. В том числе они хорошо согласовались с современными представлениями о важности поддержания оптимального Хс ЛНП при ИБС, с учетом частого выявления его неоптимальных значений на фоне ОКС, а также их достоверных корреляций со всеми, без исключения, неблагоприятными отдаленными исходами.

Из числа традиционных ФР в изучаемой популяции ( $n=172$ ) АЗПА имели 47 (27,3%) пациентов, ПИКС — 36 (20,9%), СД 2 — 33 (19,2%), ФВ ЛЖ менее 35% — 8 (4,7%), поражение двух и более КА — 112 (65,1%), ХБП — 68 (39,5%), Хс ЛНП более 1,8 ммоль/л — 157 (91,3%; при этом доля лиц с Хс ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л составила 69,8%), ожирение — 37 (21,5%), возраст более 65 лет — 84 (48,8%) пациентов.

Итак, среди лиц с ОКС преобладали люди с явными дислипидемиями. При этом доля пациентов с Хс ЛНП  $\geq 3$  ммоль/л составила около 70%, а его неоптимальные значения вошли в число наиболее распространенных факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами при двухлетнем наблюдении.

Для уточнения значимости всех выявленных взаимосвязей был применен сначала однофакторный, а затем пошаговый многофакторный регрессионный анализ в модели логистической регрессии.

По данным многофакторного анализа, значимыми ФР сердечно-сосудистой смерти у участников исследования стали ОКСпСТ с ОШ [95%ДИ] 5,06 [1,42; 17,96] и ХБП с ОШ [95%ДИ] 6,07 [1,53; 23,99] ( $p=0,001$ ).

Значимыми ФР повторных госпитализаций по причине ССЗ были ХБП с ОШ [95%ДИ] 2,17 [1,05; 4,46], Хс ЛНП  $> 1,8$  ммоль/л с ОШ [95%ДИ] 4,50 [1,10; 18,45] и применение технологии непрерывного ЛЛО с ОШ [95%ДИ] 0,40 [0,19; 0,84],  $p=0,0008$ .

Анализ факторов, способствующих повторным сердечно-сосудистым госпитализациям после перенесенного ОКС, убеждает в перспективности мероприятий, направленных на внедрение непрерывной технологии ЛЛО в амбулаторную практику. Также полученные данные косвенно подтверждают потенциал ГЛТ у переживших ОКС лиц, указывают на необходимость более глубокого изучения взаимосвязей между отдаленными исходами ОКС и наличием липидных нарушений.

Для более точной оценки взаимосвязей между липидными нарушениями и отдаленными исходами ОКС было решено провести дополнительный анализ, минимизировав возможное влияние на смертность и повторные госпитализации факторов, связанных с предшествующим органическим повреждением миокарда и выраженной систолической дисфункцией левого желудочка. С этой целью в качестве дополнительных критериев исключения были рассмотрены перенесенный ранее ИМ и снижение ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . Кроме того, следовало учесть и возможное влияние на исходные показатели липидного спектра проводимой до начала ОКС ГЛТ (прием статинов). В результате из

первоначальной группы наблюдения были исключены: 1) пациенты с ПИКС; 2) больные с ФВ ЛЖ менее 35%; 3) лица, получавшие ГЛТ до госпитализации с ОКС. Суммарно вновь сформированная подгруппа включила 110 пациентов.

Первоначально был оценен усредненный уровень Хс ЛНП в изучаемой подгруппе пациентов ОКС, где Ме [25%;75%] составили 3,85 [2,83; 4,46] ммоль/л. При оценке взаимосвязей неблагоприятных исходов с первоначальными клинико-лабораторными данными были использованы такие показатели, как соответствие или превышение медианы ( $\geq 3,85$  (~ 3,9 ммоль/л)) и верхнего квартиля групповых значений ( $\geq 4,46$  (~ 4,5 ммоль/л)) индивидуальным уровнем Хс ЛНП.

По данным многофакторного анализа, значимыми предикторами смерти по причине ССЗ стали уровень Хс ЛНП  $> 3,9$  ммоль/л с ОШ [95%ДИ] 1,78 [1,01; 3,15] и возраст больного  $> 65$  лет с ОШ [95%ДИ] 1,23 [1,04; 1,46],  $p=0,0005$ . Значимыми предикторами повторных сердечно-сосудистых госпитализаций 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 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]).

Итак, в дополнение к традиционным факторам ССР, маркерам тяжести коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности, в формировании отдаленных сердечно-сосудистых исходов у переживших ОКС пациентов важную клинико-патогенетическую роль играли нарушения липидограммы, особенно повышение уровня ТГ и Хс ЛНП. В том числе, значимым дополнительным фактором ССР являлся исходный уровень Хс ЛНП  $\geq 4,5$  ммоль/л, который ассоциировался с увеличением вероятности повторных сердечно-сосудистых госпитализаций в 2,7 раза.

Очевидно, что разработка мер по оптимизации ГЛТ, которые исключили бы длительное недостижение целевых уровней Хс ЛНП, является перспективным направлением для повышения эффективности диспансерного наблюдения за пережившими ОКС больными, что более детально изучалось в проспективной части работы.

Использование непрерывной технологии ЛЛО было определено как еще один значимый фактор, ассоциированный с улучшением отдаленных исходов после перенесенного ОКС, особенно в отношении повторных госпитализаций. Данный факт также потребовал более глубокого анализа в ходе следующей фазы ретроспективного исследования.

Эффективное лечение переживших ОКС пациентов должно быть не только неотложным, но и продолжительным, нацеленным на предотвращение прогрессирования ССЗ. Для успеха долгосрочной терапии важна преемственность между больницей и амбулаторной службой, сохранение приверженности к лечению при длительном диспансерном наблюдении.

В кардиологии повышению приверженности к терапии придается большое значение [23, 46, 49]. У перенесших ОКС лиц с этой целью рекомендуют: 1) модификацию процедуры выписки, для лучшей мотивации пациента [93, 94, 99, 115, 131]; 2) сопровождение амбулаторного процесса специальными программами и телемедицинскими консультациями [130]; 3) оптимизацию лекарственного обеспечения, в том числе, льготного (ЛЛО) [49].

Однако перечисленные возможности не всегда доступны, а их эффект может быть ограниченным [93, 94, 99, 115, 131]. В том числе остается нерешенной проблема оптимизации ЛЛО: случаи, когда назначенный кардиологом бесплатный препарат не выдается, отмечают более половины пациентов [49].

Новые возможности для совершенствования ЛЛО после ОКС связаны с приказом Минздрава России от 09.01.2020 № 1н [32], формы реализации которого разнятся на местах [52]. В Нижегородской области апробирована непрерывная технология ЛЛО, что обеспечило выдачу лекарств пациентам в достаточном для 3–6-месячной терапии объеме на руки в момент выписки, при координирующей функции врачей кардиологического диспансера. Непрерывное ЛЛО может стать основой для оптимизации диспансерного наблюдения переживших ОКС пациентов, поскольку значительное упрощение процедуры получения лекарств должно улучшить приверженность пациентов к кардиореабилитации.

Одной из задач стала оценка эффективности непрерывной технологии ЛЛО с учетом отдаленных результатов при двухлетнем наблюдении за пережившими ОКС больными

Были прослежены отдаленные исходы в группах лиц с обычным (стандартное ЛЛО, n=66) и оптимизированным (непрерывное ЛЛО, n=106) подходом к диспансерному наблюдению. Обращало внимание снижение сердечно-сосудистой и общей смертности на фоне непрерывной организации ЛЛО по сравнению со стандартной схемой лекарственного обеспечения у перенесших ОКС пациентов. При этом доля лиц, умерших вследствие сердечно-сосудистых причин, в группе непрерывного ЛЛО была в 2,65 раза меньше относительно контроля (10 (15,1%) vs 6 (5,7%), p=0,037). Доля пациентов, умерших от всех причин, оказалась ниже, соответственно, в 2,7 раза (12 (18,1%) vs 7 (6,6%), p=0,019). Кроме того, среди получавших непрерывное ЛЛО было значимо меньше пациентов, нуждавшихся в одной (в 1,5 раза, p=0,043) и, тем более, в двух (в 2 раза, p=0,002) повторных госпитализациях по поводу ССЗ.

Далее было оценено, в какой мере финальный диагноз больного с ОКС (ИМ или НС) может повлиять на эффективность непрерывной технологии ЛЛО.

В течение 2-х лет после перенесенного ОКС в контрольной группе лиц с НС, получавших на диспансерном этапе стандартное ЛЛО, умерло 3 (9,4%), а в основной группе пациентов с непрерывным ЛЛО — 2 (5,6%) участника (p=0,44). Все летальные случаи были обусловлены ССЗ.

В то же время, среди пациентов с непрерывной выдачей медикаментозных препаратов в 2,2 раза меньше участников нуждалось в первой (p=0,009) и в 3,1 раза меньше — во второй (p=0,006) повторной госпитализации по причине ССЗ. При этом в группе пациентов НС, где использовался стандартный подход к ЛЛО, было отмечено 11 (34,4%), а при непрерывном ЛЛО — 5 (13,9%, p=0,044) случаев повторной госпитализации с ОКС.

Среди участников исследования с ИМ преобладали лица с его первичным вариантом (n=99), тогда как число пациентов с повторным ИМ было небольшим (n=5, в том числе с непрерывным типом организации ЛЛО — 1).

Пациенты с первичным ИМ, получившие все нужные для начала амбулаторного лечения лекарства в ходе выписки из стационара, в 3,4 раза реже умирали от ССЗ (6 (20,0%) vs 4 (5,8%),  $p=0,041$ ) и в 4,0 раза реже от любых причин (7 (23,3% vs 4 (5,8%),  $p=0,011$ ). По частоте повторных госпитализаций подгруппы пациентов с ИМ, получавших ЛЛО по стандартной и непрерывной технологии, статистически значимо не различались.

Итак, при сопоставлении групп пациентов, переживших НС либо ИМ, общим был положительный результат в плане влияния непрерывного ЛЛО на отдаленные исходы заболевания. При этом у лиц, перенесших НС, такая оптимизация амбулаторного процесса в большей степени влияла на частоту повторных госпитализаций (особенно, сердечно-сосудистых), а при перенесенном ИМ — на смертность пациентов в ходе дальнейшего 25-месячного наблюдения.

Доказанная эффективность непрерывного способа организации ЛЛО на диспансерном этапе ведения пациентов с перенесенным ОКС может быть связана с комплексом причин. Во-первых, играет роль время старта ЛЛО (непосредственно в момент выписки из стационара). Выдача лекарственных средств на руки до того, как больной оставит госпиталь, способствует непрерывности и преемственности терапии между стационарным и диспансерным этапами наблюдения. Во-вторых, телемедицинское сопровождение выписки опытными сотрудниками кардиологического диспансера больше мотивирует лечащих врачей к выбору оптимальной терапии, а пациентов — к сохранению приверженности к ней в домашних условиях. Суммарно, данный подход смог обеспечить большее влияние на прогноз, чем, например, некоторые модели «командного» подхода к выписке больного, активно разрабатываемые за рубежом [93, 94, 99, 115, 131].

Важность своевременной коррекции липидных нарушений после ОКС, подтвержденная в том числе в рамках данной работы, подчеркивается многими экспертами [3, 28, 37]. Вместе с тем, в реальной клинической практике поддержание целевых уровней Хс ЛНП остается сложной задачей [3, 5, 14, 17, 69]. По этой причине актуальна разработка мер по интенсификации ГЛТ среди

переживших ОКС пациентов, что включает повышение приверженности к терапии [47], организацию эффективного лекарственного обеспечения [33], оптимизацию программ ведения пациентов в амбулаторном периоде [7, 21].

Однако, несмотря на несомненную пользу таких мер, для обеспечения должного результата ГЛТ нужны дополнительные усилия.

В этой связи ценны возможности, которые предоставляет проведение ГЛТ в условиях ЛЦ, предназначенных для наиболее тяжелых пациентов с дислипидемиями [9, 36, 53]. В настоящее время не хватает данных об отдаленных результатах такого подхода к ГЛТ у лиц с перенесенным ОКС. Дополнительный интерес вызывают и возможности использования PCSK9-таргетной терапии у данного контингента пациентов.

В этой связи одной из задач данного исследования стала оценка эффективности ГЛТ, проводимой в условиях ЛЦ пациентам с перенесенным ОКС и выраженной дислипидемией, что изучалось в ходе проспективной части работы.

На проспективном этапе исследование имело сравнительный характер и включало 81 участника из числа лиц, которые были госпитализированы с диагнозом ОКС в ГБУЗ НО «ГКБ № 5» г. Нижнего Новгорода, а затем последовательно выписаны с 01.11.2022 по 31.05.2023 года. Все участники на момент госпитализации имели уровень Хс ЛНП более 3,9 ммоль/л.

При выписке, с учетом территориального принципа и желания больного, были сформированы две группы наблюдения: 28 человек продолжили ГЛТ на базе ЛЦ (основная группа), а 53 - в территориальных поликлиниках (контрольная группа). Высокие дозы статинов были рекомендованы всем пациентам при выписке. Все согласились прийти на контрольные визиты через 3, 6 и 12 месяцев, где проводилось динамическое исследование Хс ЛНП и собирались данные о проводимой терапии. Также были прослежены неблагоприятные исходы за один год наблюдения.

ГЛТ в ЛЦ характеризовалась более ранним и частым применением комбинированного лечения, что полностью соответствует современным требованиям [22, 28, 61]. Так, к моменту визита «3 месяца после ОКС»

комбинированную терапию с включением эзетимиба в контрольной и основной группе получали 23,5 и 53,6% пациентов ( $p=0,016$ ), с применением PCSK9-таргетных препаратов — 2,9 и 50,0% ( $p=0,0001$ ) соответственно. На визите «6 месяцев после ОКС» эзетимиб в контрольной и основной группе получали уже 34,2 и 64,2% пациентов ( $p=0,002$ ), PCSK9-таргетные препараты — 13,2 и 82,1% ( $p=0,00001$ ). Через год после ОКС терапию эзетимибом продолжали 31,1 и 64,2% ( $p=0,006$ ) пациентов, iPCSK9 были назначены 22,2 и 82,1% ( $p=0,00001$ ) пациентам.

Обращала внимание высокая эффективность проводимой в ЛЦ терапии в плане снижения и удержания уровней Хс ЛНП в динамике диспансерного наблюдения. К визиту «3 месяца после ОКС» 50%-е снижение Хс ЛНП демонстрировали 78,6% пациентов основной группы, его среднее уменьшение достигало 58,2% по отношению к стационару, и у четверти пациентов уже имелось соответствие Хс ЛНП целевому уровню. В дальнейшем эти положительные тенденции нарастали: через год уровень Хс ЛНП в среднем уменьшился на 77,6%, и его среднее значение оказалось меньше целевого. Все больные достигли 50%-го снижения Хс ЛНП, и 85% из них имели значения данного показателя в пределах целевого диапазона.

Степень снижения ХС ЛНП во 2-й группе соответствовала ожиданиям, поскольку в ЛЦ широко использовалась комбинированная ГЛТ. Согласно же действующим клиническим рекомендациям, интенсивная терапия статином и эзетимибом снижает ХС ЛНП примерно на 65%, комбинации «Алирокумаб /эволокумаб/ инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином» — на 75% и «Алирокумаб/ эволокумаб/ инклисиран + высокоинтенсивная терапия статином + эзетимиб» — на 85% [28].

Динамика Хс ЛНП и, соответственно, эффективность ГЛТ в 1-й группе наблюдения были менее выраженными. Так, целевые значения Хс ЛНП через 3 месяца после ОКС имели 14,7%, а через год — 20,0% пациентов. Такой результат хорошо согласуется с данными отечественных исследователей, которые

указывали на достижение уровня Хс ЛНП менее 1,8 ммоль/л лишь у 12,5% пациентов АССЗ [17].

На следующем этапе работы оценивались неблагоприятные исходы в группах пациентов, получавших ГЛТ в поликлинике и в ЛЦ. За время наблюдения в 1-й группе умерло 4 человека; во всех случаях смерть возникла по сердечно-сосудистым причинам. Во 2-й группе за время наблюдения умерших не имелось ( $p=0,14$ ). При этом среди лечившихся в ЛЦ было достоверно меньше лиц, нуждавшихся в повторных госпитализациях по всем причинам (в 5,8 раз,  $p=0,00001$ ) и по поводу ССЗ (в 5,1 раза,  $p=0,0001$ ).

По данным корреляционного анализа, использование ЛЦ в качестве базовой структуры для осуществления ГЛТ имело наиболее сильную и благоприятно направленную корреляционную связь с изучаемыми исходами, особенно с повторными госпитализациями. Также обращали внимание прямые корреляционные связи между потребностью в повторной госпитализации и уровнями Хс ЛНП на контрольных визитах «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев». Их характер указывает на важный патогенетический вклад ранней и полноценной ГЛТ в улучшение отдаленных исходов у лиц, лечившихся в ЛЦ.

Особую подгруппу составляли пережившие ОКС пациенты, которым на диспансерном этапе в рамках ГЛТ назначались iPCSK9.

Доли лиц, которым в течение года после ОКС назначалась любая PCSK9-таргетная терапия, в 1-й и 2-й группах составили 10 (22,2%) и 23 (81,2%) человека ( $p=0,00001$ ); в ходе дальнейшего анализа эти подгруппы были сопоставлены. При этом летальных исходов в обеих подгруппах пациентов, получавших iPCSK9, не было. Доли лиц с повторными госпитализациями в контрольной и основной группах составили соответственно 9 (90,0%) и 2 (8,7%,  $p=0,00001$ ) участников.

Таким образом, на базе ЛЦ PCSK9-таргетная терапия назначалась чаще, а ее отдаленные исходы были значимо лучше, чем в поликлинической практике.

Дальнейший анализ данных показал, что решение о начале PCSK9-таргетной терапии в случае недостижения целей ГЛТ другими средствами принималось в среднем в 2,2 раза быстрее, чем в рутинной поликлинической

практике ( $5,5 \pm 3,03$  месяцев vs  $2,2 \pm 1,13$  месяца после ОКС,  $p=0,003$ ). Корреляционный анализ подтвердил связь между риском повторной госпитализации и сроком до назначения ингибиторов PCSK9 ( $R=0,46$ ;  $p=0,001$ ). Таким образом, проведение ГЛТ на базе ЛЦ ассоциировалось с ранним началом PCSK9-таргетной терапии нуждающимся в ней пациентам, и это повышало ее эффективность по данным корреляционного анализа.

Кроме того, для ЛЦ было характерно использование более широкого спектра блокаторов PCSK9. Подавление PCSK9, которое сегодня является наиболее перспективным направлением лечения дислипидемий, включает два инструмента — моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб) и препарат, работающий по технологии малых интерферирующих РНК (инклизирани), схожие по показателям эффективности [19]. В настоящее время проводится ряд исследований по влиянию инклизирани на исходы ССЗ, однако до их завершения вопрос о целесообразности его применения после ОКС остается нерешенным. Поэтому полученные в ходе настоящей работы данные представляются полезными. В том числе, был проведен сравнительный анализ показателей Хс ЛНП на визитах «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев» у пациентов, которые лечились на базе ЛЦ с применением либо инклизирани, либо моноклональных антител; при этом гиполипидемический эффект данных препаратов в первые 12 месяцев ГЛТ оказался сопоставимым.

Итак, целесообразность использования ЛЦ в качестве базового учреждения для проведения ГЛТ пережившим ОКС больным с явной дислипидемией подтверждалась не только яркой позитивной динамикой Хс ЛНП, но и улучшением прогноза при наблюдении в течение одного года (особенно в отношении повторных госпитализаций, которые возникали в 5,8 раз реже, чем в поликлинической практике). Применение PCSK9-таргетной терапии после перенесенного ОКС ассоциировалось с тенденцией к уменьшению частоты повторных госпитализаций. Еще более сильную корреляцию с неблагоприятными исходами имел срок (число месяцев) до начала приема ингибиторов PCSK9: чем

раньше стартовала данная терапия, тем меньше была потребность в повторных госпитализациях в дальнейшем.

Можно заключить, что в ходе работы были получены новые данные относительно распространенности и дополнительных факторов риска неблагоприятных исходов среди переживших ОКС пациентов; установлены предикторы негативного прогноза с наибольшим потенциалом в плане модификации (дислипидемические сдвиги и влияющая на приверженность неоптимальная организация ЛЛО); изучены возможности оптимизации ведения пациентов в диспансерном периоде с учетом выявленных факторов риска, включая организацию непрерывного ЛЛО и ГЛТ на базе ЛЦ; уточнены подходы к рациональному применению PCSK9-таргетной терапии, прежде всего, касающиеся сроков и условий ее проведения.

#### **В перспективе дальнейшей разработки темы диссертации**

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.

## ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов с ОКС 70% имели уровень Хс ЛНП  $\geq 3$  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 ЛЛЮ 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±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.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АЗПА – атеросклеротические заболевания периферических артерий
- АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
- АлАТ -аланинаминотрансфераза
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза
- АСК – ацетилсалициловая кислота
- ГЛТ – гиполипидемическая терапия
- 95% ДИ – 95% доверительный интервал
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа
- НС – нестабильная стенокардия
- КА – коронарная артерия
- КШ – кардиогенный шок
- ЛЛО – льготное лекарственное обеспечение
- ЛЦ – липидный центр
- ОКС – острый коронарный синдром
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- ОХС - общий холестерин
- ОШ – отношение шансов
- ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РФ – Российская Федерация
- СД 2 – сахарный диабет второго типа
- СКГ – селективная коронарография
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СС – сердечно-сосудистый
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ - триглицериды

ФВ ЛЖ– фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

Хс ЛВП - холестерин липопротеидов высокой плотности

Хс ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭХО-КГ – эхокардиография

iPCSK9 – ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизин/кексина типа 9

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр Рекорд-3 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 23–30.
2. Айдумова, О. Ю. Прогнозирование неблагоприятных исходов в течение 12 месяцев у пациентов старше 70 лет с инфарктом миокарда с учетом наличия синдрома старческой астении / О. Ю. Айдумова, Ю. В. Щукин, А. О. Рубаненко // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 12. – С. 75–82.
3. Актуальные вопросы интенсификации гиполипидемической терапии Резолюция Национального научного совета экспертов / С. А. Бойцов, М. И. Воевода, В. С. Гуревич [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № 1. – С. 64–70.
4. Актуальные вопросы повышения доступности инновационной терапии и организации медицинской помощи пациентам с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. Совет Экспертов / И. В. Сергиенко, С. В. Недогода, А. Л. Верткин [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № 4. – С. 54–61.
5. Анализ предикторов риска развития повторных острых сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом / Е. И. Усова, Л. М. Малишевский, А. С. Алиева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 31–40.
6. Ассоциация тяжести поражения коронарных артерий с традиционными факторами риска, клиническими характеристиками и параметрами брахиоцефального атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом / Л. Л. Берштейн, М. Д. Лунина, Д. С. Евдокимов [и др.] // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 12. – С. 44–50.
7. Влияние сервиса поддержки принятия врачебных решений на соблюдение клинических рекомендаций и достижение целевого уровня холестерина

- липопротеинов низкой плотности у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование success) / К. С. Астракова (Бенимецкая), И. Л. Михеенко, А. Е. Уранов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 6. – С. 625–636.
8. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов / Ж. Д. Кобалава, В. С. Гуревич, А. С. Галявич [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S5. – С. 47–57.
  9. Возможности применения различных режимов введения эволокумаба в реальной клинической практике по опыту областного липидного центра ГКД и РЦ ГKB №5 Нижнего Новгорода / А. А. Некрасов, Е. С. Тимощенко, Т. А. Некрасова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – № 3. – С. 45–52.
  10. Возможности прогнозирования развития неблагоприятных исходов в отдаленном периоде у больных после эпизода острого коронарного синдрома с учетом генетической компоненты / Е. А. Шмидт, С. А. Бернс, А. В. Понасенко [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 77–85.
  11. Врачебное наблюдение и отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в регистре РЕГИОН-м / С. Н. Толпыгина, М. И. Чернышева, А. В. Загребельный [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 64–71.
  12. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома / Н. Г. Ложкина, А. А. Толмачева, М. Х. Хасанова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 86–90.
  13. Гиляревский, С. Р. Влияние базовой терапии на частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности: возможности и ограничения в современной клинической практике / С. Р. Гиляревский // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 116–126.

14. Гипоответ на терапию статинами среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром: распространенность, влияние на развитие сердечной недостаточности в краткосрочном наблюдении / И. В. Друк, О. Ю. Кореннова, Ю. Е. Юхина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 10. – С. 64–70.
15. Достижение целей в ведении пациентов с дислипидемиями в первичном звене здравоохранения: проблемы и решения / Л. Ф. Бадамшина, В. В. Кашталап, А. С. Воробьев [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2024. – № 3. – С. 52–64.
16. Драпкина, О. М. Возможности и проблемы анализа смертности от инфаркта миокарда на основании данных медицинских свидетельств о смерти (на примере Тульской области) / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, Д. Ш. Вайсман // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 5–10.
17. Ежов, М. В. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики / М. В. Ежов, У. В. Чубыкина, В. А. Дмитриев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – № 4. – С. 27–34.
18. Значение и ценность сравнительных исследований «реальной клинической практики» в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020 / Ю. Н. Беленков, Г. П. Арутюнов, О. Л. Барбараш [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 79–81.
19. Зырянов, С. К. Новые возможности снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности: сравнительные характеристики PCSK9-таргетной терапии / С. К. Зырянов, О. И. Бутранова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 11. – С. 93–106.
20. Изменение тактики ведения больных с острым коронарным синдромом – изменились ли исходы заболевания? / Д. А. Затейщиков, Л. О. Минушкина, В. А. Бражник [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 9. – С. 30–37.

21. Интегрированное решение для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Окончательные результаты / Е. И. Усова, М. В. Ионов, А. С. Алиева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 27–41.
22. Комбинированная гиполипидемическая терапия, включая эзетимиб, у больных в постинфарктном периоде / В. Э. Олейников, Л. И. Салямова, А. А. Чернова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 4. – С. 42–49.
23. Мачильская, О. В. Факторы, определяющие приверженность к лечению больных артериальной гипертензией (обзор литературы) / О. В. Мачильская // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 55–65.
24. Медведева, Е. А. Инновационная гиполипидемическая терапия: опыт применения инклизирана в Республике Беларусь / Е. А. Медведева, Е. А. Григоренко, Н. П. Митьковская // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 4. – С. 53–61.
25. 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.
26. Миклишанская, С. В. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 125–131.
27. Многофакторная прогностическая модель у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленном периоде на основе современных биомаркеров / А. Ф. Хамитова, И. А. Лакман, Р. Р. Ахметвалеев [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 14–20.
28. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 250–297.

29. Нейросетевой анализ предикторов летального риска у больных после перенесенного острого коронарного синдрома / Д. А. Швец, А. Ю. Карасев, М. В. Смоляков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 68–75.
30. О лекарственном обеспечении граждан, проживающих на территории Нижегородской области, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнено аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в амбулаторных условиях : Приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области от 09.12.2020 г. № 315-1150/20П/од : ред. от 04.04.2023 г. // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/571704653?section=text> (дата обращения: 23.09.2025).
31. О реализации пилотного проекта по обеспечению лекарственными препаратами граждан, перенесших острые сердечно-сосудистые состояния и прикрепленных на медицинское обслуживание в медицинские организации г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области : Приказ Министерства здравоохранения Нижегородской области от 11.05.2021 г. № 315-378/21П/од : ред. от 26.11.2024 г. : вступ. в силу с даты подписания // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/571712424?ysclid=mfw8390e9e829070798&section=text> (дата обращения: 23.09.2025).
32. Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых

- заболеваний : Приказ Минздрава России от 09.01.2020 г. № 1н // Электронный фонд правовых и нормативно-технических документов : [сайт]. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/564173905?section=text> (дата обращения: 23.09.2025).
33. 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.
34. Опыт внедрения новой формы организации медицинской помощи больным сердечной недостаточностью в Российской Федерации / И. В. Фомин, Н. Г. Виноградова, Д. С. Поляков, В. А. Погребецкая // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 3. – С. 42–51.
35. Опыт применения ингибитора PCSK9 алирокумаба у пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска / В. А. Корнева, Т. Ю. Кузнецова, И. С. Скопец, Н. Н. Везикова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 8. – С. 71–77.
36. Организация работы липидных центров в Российской Федерации – новые возможности / М. В. Ежов, О. Л. Барбараш, М. И. Воевода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 16–23.
37. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации / Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество скорой медицинской помощи, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению. – М. : [б. и.], 2024. – 233 с. – URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2024\\_09\\_26.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2024_09_26.pdf) (дата обращения: 23.09.2025).
38. Отказ от назначенной лекарственной терапии (абсолютная неприверженность) после перенесенного острого инфаркта миокарда/нестабильной стенокардии: данные проспективного наблюдения в

- регистре ЛИС-3 / С. Ю. Марцевич, Н. П. Золотарева, А. В. Загребельный [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2023. – Т. 19, № 6. – С. 572–578.
39. Оценка липопротеина(a) – нового фактора сердечно-сосудистого риска на фоне PCSK9-таргетной терапии у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в российской реальной клинической практике / А. И. Сапина, Ю. Ю. Варламова, М. Г. Папырина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 12. – С. 99–107.
40. Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома / Д. А. Швец, С. В. Поветкин, А. Ю. Карасев, В. И. Вишневский // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 9–18.
41. Пациенты после острой декомпенсации сердечной недостаточности: приверженность к самоконтролю и лечению в зависимости от условий амбулаторного наблюдения / Н. Г. Виноградова, А. А. Тюрин, И. В. Фомин [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 5. – С. 25–34.
42. Первый опыт в Российской Федерации лечения дислипидемии препаратами миРНК у пациентов после трансплантации сердца / М. А. Симоненко, А. С. Алиева, М. Ю. Ситникова, П. А. Федотов // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 89–95.
43. Полиморфизм гена витамин D-связывающего белка у пациентов – жителей калининградской области с острым коронарным синдромом / Р. С. Богачев, А. Ю. Козел, Л. С. Литвинова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 81–87.
44. Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19 (6 месяцев наблюдения) / А. Р. Тяпаева, Е. А. Наумова, О. Н. Семенова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № S1. – С. 32–39.
45. Приверженность лечению как неотъемлемый компонент тактики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью / В. Н. Ларина, К. А.

- Замятин, Е. Н. Шерегова, М. А. Кудинова // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 62–70.
46. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА) / К. Г. Переверзева, С. С. Якушин, М. М. Лукьянов, О. М. Драпкина // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 10. – С. 66–72.
47. Приверженность терапии после перенесенного инфаркта миокарда и методы ее улучшения / А. М. Щинова, А. В. Потехина, Ю. А. Долгушева [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № 3. – С. 5–13.
48. Прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом – на что обратить внимание / А. А. Некрасов, Е. С. Тимощенко, Т. А. Некрасова, Е. В. Бахрак // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 90–98.
49. Пути повышения приверженности к антигипертензивной терапии / С. А. Бойцов, Ю. А. Карпов, Н. А. Логунова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 9. – С. 76–82.
50. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС / У. В. Чубыкина, М. В. Ежов, Т. А. Рожкова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – № 1. – С. 5–18.
51. Распространенность инфаркта миокарда 2-го типа в структуре летальности по данным многопрофильного стационара за 7 лет / Д. В. Облавацкий, С. А. Болдуева, М. В. Соловьева [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 6. – С. 76–83.
52. Реализация программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска, находящихся на диспансерном наблюдении, в субъектах Российской Федерации / М. В. Сура, Н. Н. Везикова, М. Г. Глезер [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2022. – № 2. – С. 33–44.

53. Реализованные модели и перспективы управления нарушениями липидного обмена. Концепция центров по редким заболеваниям в липидологии / А. С. Алиева, О. В. Реутова, Е. И. Павлюк [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 9–15.
54. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский регистр острого инфаркта миокарда / С. А. Бойцов, Р. М. Шахнович, А. Д. Эрлих [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 6. – С. 41–51.
55. Результаты исследования эффективности гиполипидемической терапии с применением инклизирана у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в Московском здравоохранении / А. И. Сапина, Ю. Ю. Варламова, М. Г. Папырина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 6. – С. 131–136.
56. Результаты трехлетнего наблюдения за больными хронической обструктивной болезнью легких, перенесшими острый коронарный синдром с успешным чрескожным коронарным вмешательством / В. К. Зафираки, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 9. – С. 84–91.
57. Самородская, И. В. Динамика региональных показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и когнитивные нарушения в России 2019–2021 годах / И. В. Самородская, М. А. Старинская, С. А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 4. – С. 94–101.
58. Сергиенко, И. В. Российские клинические рекомендации по нарушению липидного обмена 2024 г. Что нового? / И. В. Сергиенко // Русский медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 12–17.
59. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Нижегородском регионе: возможные пути снижения смертности / Н. Ю. Боровкова, А. С. Токарева, Н. Н. Савицкая [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 5. – С. 100–104.

60. Современные стратегии кардиореабилитации после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства / В. Н. Ларина, Ф. Д. Ахматова, С. Э. Аракелов [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 111–118.
61. Сравнительная эффективность и безопасность монотерапии статинами и их комбинации с эзетимибом (Результаты российского ретроспективного наблюдательного исследования УНИСОН) / И. В. Сергиенко, М. В. Ежов, В. С. Гуревич [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № 4. – С. 25–38.
62. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, А. В. Панов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 166–229.
63. Статистические данные по Российской Федерации, 2022 год // Федеральная служба государственной статистики : [сайт]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.09.2025).
64. Статистические данные по Российской Федерации, 2024 год // Федеральная служба государственной статистики : [сайт]. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 23.09.2025).
65. Улучшение прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: роль ингибиторов PCSK9. Резолюция Национального научного совета экспертов / Н. М. Ахмеджанов, Н. Н. Везикова, М. И. Воевода [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № S5. – С. 58–64.
66. Фактор дифференцировки роста-15 – новый показатель неблагоприятного прогноза при неосложненном инфаркте миокарда / А. А. Сабирзянова, А. С. Галявич, Л. В. Балеева, З. М. Галеева // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 8. – С. 7–13.
67. Факторы риска повторных сердечно-сосудистых событий после неосложненного острого коронарного синдрома / Л. Л. Берштейн, М. Д. Лунина, Д. С. Евдокимов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2024. – № 4. – С. 47–59.
68. Характеристика первого года амбулаторного ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда (по данным российского многоцентрового исследования) /

- А. В. Концевая, А. В. Веретенникова, В. Б. Розанов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 5. – С. 56–63.
69. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального регистра острого коронарного синдрома) / М. В. Ежов, Н. В. Лазарева, О. В. Сагайдак [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – № 1. – С. 47–57.
70. Шаленкова, М. А. Острый коронарный синдром у больных онкологическим заболеванием: особенности течения и возможности прогнозирования госпитального и отдаленного (6 месяцев) периодов с использованием биомаркеров GDF-15, NT-proBNP, hs-CRP / М. А. Шаленкова, А. В. Иванов, П. Ф. Климкин // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 10. – С. 4–13.
71. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines / S. S. Virani, L. K. Newby, S. V. Arnold [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 148, № 9. – P. e9–e119.
72. A risk model to predict statin non-adherence following an acute coronary syndrome / Y.-W. B. Liao, M. Lee, K. K. Poppe [et al.] // Heart, lung and circulation. – 2023. – Vol. 32, № 5. – P. 612–618.
73. A smartphone-based model of care to support patients with cardiac disease transitioning from hospital to the community (teleclinical care): pilot randomized controlled trial / P. Indraratna, U. Biswas, J. McVeigh [et al.]. – DOI 10.2196/32554 // JMIR mHealth and uHealth : electronic journal. – 2022. – Vol. 10, № 2. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8922139/>. – Дата публикации: 28.02.2022.
74. Age and gender mediated the association between anemia and 30-day outcomes in patients with ST-segment elevated myocardial infarction / S. Wang, Y. Zhang, D. Qi [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcha.2024.101377 // International journal of cardiology. Heart and vasculature : electronic journal. – 2024. – Vol. 51. – URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352906724000435?via%3Dihub>. – Дата публикации: 01.04.2024.

75. Alirocumab and cardiovascular outcomes according to sex and lipoprotein(a) after acute coronary syndrome: a report from the ODYSSEY OUTCOMES study / V. A. Bittner, G. G. Schwartz, D. L. Bhatt [et al.] // *Journal of clinical lipidology*. – 2024. – Vol. 18, № 4. – P. e548–e561.
76. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial / J. W. Jukema, M. Szarek, L. E. Zijlstra [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74, № 9. – P. 1167–1176.
77. Anaemia and acute coronary syndrome: a complex clinical scenario / M. Izquierdo-Ribas, P. Cepas-Guillén, E. Flores-Umanzor, R. Andrea // *Medicina clínica*. – 2022. – Vol. 159, № 9. – P. 447–452.
78. Apolipoprotein B, residual cardiovascular risk after acute coronary syndrome, and effects of alirocumab / E. Hagström, P. G. Steg, M. Szarek [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146, № 9. – P. 657–672.
79. Appropriateness of dyslipidemia management strategies in post-acute coronary syndrome: a 2023 update / F. Lucà, F. Oliva, C. M. Rao [et al.]. – DOI 10.3390/metabo13080916 // *Metabolites : electronic journal*. – 2023. – Vol. 13, № 8. – URL: <https://www.mdpi.com/2218-1989/13/8/916>. – Дата публикации: 04.08.2023.
80. Assessment of the LDL-C/HDL-C ratio as a predictor of one year clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stent implantation / Z. Zhong, J. Hou, Q. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/s12944-019-0979-6 // *Lipids in health and disease*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-019-0979-6>. – Дата публикации: 02.02.2019.
81. Association between medication adherence and cardiovascular outcomes among acute coronary syndrome patients / S. Chinwong, K. Doungsong, P. Channaina [et

- al.] // Research in social and administrative pharmacy. – 2021. – Vol. 17, № 9. – P. 1631–1635.
82. Atherogenic lipid profile in patients with statin treatment after acute coronary syndrome: a real-world analysis from Chinese cardiovascular association database / J. Yang, R. Zhang, B. Han [et al.]. – DOI 10.1186/s12944-024-02244-4 // Lipids in health and disease : electronic journal. – 2024. – Vol. 23, № 1. – URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-024-02244-4>. – Дата публикации: 28.08.2024.
83. Boulos, P. K. Readmission after ACS: burden, epidemiology, and mitigation / P. K. Boulos, J. C. Messenger, S. W. Waldo // Current cardiology reports. – 2022. – Vol. 24, № 7. – P. 807–815.
84. Canonico, M. E. In-hospital use of PCSK9 inhibitors in the post ACS patient: what does the evidence show? / M. E. Canonico, C. N. Hess, C. P. Cannon // Current atherosclerosis reports. – 2023. – Vol. 25, № 7. – P. 381–389.
85. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes – data from the TERCET registry with 19,287 patients / K. Dyrbus, M. Gasior, P. Desperak [et al.] // Pharmacological research. – 2019. – Vol. 139. – P. 460–466.
86. Characterizing current and optimal involvement of hospital pharmacists in the discharge process: a survey of pharmacists in British Columbia / K. Rahnama, K. Dahri, M. Legal, C. Inglis. – DOI 10.4212/cjhp.3433 // The Canadian journal of hospital pharmacy : electronic journal. – 2024. – Vol. 77, № 1. – URL: <https://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/3433>. – Дата публикации: 13.12.2023.
87. Clinical disease registries in acute myocardial infarction / R. Ashrafi, H. Hussain, R. Brisk [et al.]. – DOI 10.4330/wjc.v6.i6.415 // World journal of cardiology : electronic journal. – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 415–423. – URL: [https://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v6/i6/415.htm?appgw\\_azwaf\\_jsc=CCE4I5nz44w1PrUCggFguZ-8wZ8Oy3gu4CIxkg320mA](https://www.wjgnet.com/1949-8462/full/v6/i6/415.htm?appgw_azwaf_jsc=CCE4I5nz44w1PrUCggFguZ-8wZ8Oy3gu4CIxkg320mA). – Дата публикации: 26.06.2014.

88. Costello, B. T. Acute coronary syndrome in women: an overview / B. T. Costello, G. A. Younis // *Texas Heart Institute journal*. – 2020. – Vol. 47, № 2. – P. 128–129.
89. Demographic differences in the initiation and maintenance of statins in the first year post ACS in New Zealand: a data linkage study (ANZACS-QI 57) / A. Muniandy, M. Lee, C. Grey [et al.] // *The New Zealand medical journal*. – 2021. – Vol. 134, № 1534. – P. 31–45.
90. Early administration of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis / K. Hosseini, H. Soleimani, S. Maleki [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-024-04057-w // *BMC cardiovascular disorders : electronic journal*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-024-04057-w>. – Дата публикации: 30.07.2024.
91. Early initiation of PCSK9 inhibitor therapy versus placebo in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis / G. B. Justino, L. B. Justino, M. E. Müller [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2024. – Vol. 213. – P. 110–118.
92. Early use of PCSK9 inhibitors in the prognosis of patients with acute coronary syndrome by protecting vascular endothelial function / L. Xu, Yu. Wang, Yi. Wang [et al.] // *Pharmacology*. – 2025. – Vol. 110, № 1. – P. 1–14.
93. Effect of the population health inpatient Medicare Advantage pharmacist intervention on hospital readmissions: a quasi-experimental controlled study / A. T. Nguyen, J. Wisniewski, D. W. Leang [et al.] // *Journal of managed care and specialty pharmacy*. – 2023. – Vol. 29, № 3. – P. 266–275.
94. Effectiveness of a structured pharmacist-delivered intervention for patients post-acute coronary syndromes on all-cause hospitalizations and cardiac-related hospital readmissions: a prospective quasi-experimental study / M. S. El Hajj, R. Kaddoura, S. E. Abu Yousef [et al.] // *International journal of clinical pharmacy*. – 2023. – Vol. 45, № 3. – P. 630–640.

95. Effectiveness of mHealth interventions in the control of lifestyle and cardiovascular risk factors in patients after a coronary event: systematic review and meta-analysis / C. Cruz-Cobo, M. A. Bernal-Jiménez, R. Vázquez-García, M. J. Santi-Cano. – DOI 10.2196/39593 // JMIR mHealth and uHealth : electronic journal. – 2022. – Vol. 10, № 12. – URL: <https://mhealth.jmir.org/2022/12/e39593/>. – Дата публикации: 17.05.2022.
96. Effects of PCSK9 inhibition on coronary atherosclerosis regression of nontarget lesions after primary percutaneous coronary intervention in acute coronary syndrome patients / Y. Li, M. Yang, X. Chen [et al.] // Journal of interventional cardiology. – 2022. – Vol. 2022. – P. [1–5].
97. Effects of prediabetes on long-term risk of developing cardiac events in patients presenting with acute coronary syndrome / M. Xue, H. Dutton, A. Arnaout [et al.] // Canadian journal of diabetes. – 2023. – Vol. 47, № 6. – P. 490–496.
98. Efficacy and safety of inclisiran versus PCSK9 inhibitor versus statin plus ezetimibe therapy in hyperlipidemia: a systematic review and network meta-analysis / S. Zhang, L. Sun, X. Xu [et al.]. – DOI 10.1186/s12872-024-04321-z // BMC cardiovascular disorders : electronic journal. – 2024. – Vol. 24, № 1. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-024-04321-z>. – Дата публикации: 09.11.2024.
99. El Hajj, M. S. Effect of pharmacist care on medication adherence and cardiovascular outcomes among patients post-acute coronary syndrome: a systematic review / M. S. El Hajj, M. J. Jaam, A. Awaisu // Research in social and administrative pharmacy. – 2018. – Vol. 14, № 6. – P. 507–520.
100. Elderly ACS 2 investigators. Impact of hemoglobin levels at admission on outcomes among elderly patients with acute coronary syndrome treated with low-dose prasugrel or clopidogrel: a sub-study of the ELDERLY ACS 2 trial / G. De Luca, M. Verdoia, N. Morici [et al.] // International journal of cardiology. – 2022. – Vol. 369. – P. 5–11.
101. Epidemiology and clinical outcomes of patients with inflammatory bowel disease presenting with acute coronary syndrome / G. Pemmasani, I. Elgendy, M. A.

- Mamas [et al.] // *Inflammatory bowel diseases*. – 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 1017–1025.
102. Ethical considerations in elderly patients with acute coronary syndrome / A. Ayesta, C. Bonanad, P. Díez-Villanueva [et al.] // *Reviews in cardiovascular medicine*. – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. [1–10].
103. Ethnic disparities in ST-segment elevation myocardial infarction outcomes and processes of care in patients with and without standard modifiable cardiovascular risk factors: a nationwide cohort study / N. Weight, S. Moledina, L. Sun [et al.] // *Angiology*. – 2023. – Vol. 75, № 8. – P. 742–753.
104. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M. S. Sabatine, R. P. Giugliano, A. C. Keech [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 376, № 18. – P. 1713–1722.
105. Fath, A. R. After ACS, telemedicine-based care with remote patient monitoring vs. usual care reduced hospital readmissions at 6 mo / A. R. Fath, I. Y. Elgandy // *Annals of internal medicine*. – 2024. – Vol. 177, № 9. – P. JC105.
106. Gender-based outcomes of coronary bifurcation stenting: a report from the National readmission database / M. Osman, Y. A. Ghaffar, K. Osman [et al.] // *Catheterization and cardiovascular interventions*. – 2022. – Vol. 99, № 2. – P. 433–439.
107. Higher mortality in acute coronary syndrome patients without standard modifiable risk factors: results from a global meta-analysis of 1,285,722 patients / G. Kong, Y. H. Chin, B. Chong [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2023. – Vol. 371. – P. 432–440.
108. Hospital-acquired anemia in patients with acute coronary syndrome: epidemiology and potential impact on long-term outcome / C. Colombo, P. Rebora, C. Montalto [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2023. – Vol. 136, № 12. – P. 1203–1210.
109. Impact of elevated lipoprotein A on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis / T. Sinha, M. Guntha, A. H. Mayow [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.61069 // *Cureus* :

- electronic journal. – 2024. – Vol. 16, № 5. – URL: <https://www.cureus.com/articles/257327-impact-of-elevated-lipoprotein-a-on-clinical-outcomes-in-patients-undergoing-percutaneous-coronary-intervention-a-systematic-review-and-meta-analysis#!/>. – Дата публикации: 25.05.2024.
110. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014 / K. Szummer, L. Wallentin, L. Lindhagen [et al.] // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38, № 41. – P. 3056–3065.
111. Incidence and predictors of unplanned hospital readmission after percutaneous coronary intervention / S. Biswas, D. Dinh, M. Lucas [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9103242 // *Journal of clinical medicine : electronic journal*. – 2020. – Vol. 10. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3242>. – Дата публикации: 10.10.2020.
112. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia / F. J. Raal, D. Kallend, K. K. Ray [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 16. – P. 1520–1530.
113. Inclisiran: a new promising agent in the management of hypercholesterolemia / C. E. Kosmas, A. M. Estrella, A. Sourlas [et al.]. – DOI 10.3390/diseases6030063 // *Diseases : electronic journal*. – 2018. – Vol. 6, № 3. – URL: <https://www.mdpi.com/2079-9721/6/3/63>. – Дата публикации: 13.07.2018.
114. In-hospital initiation of PCSK9 inhibitors in ACS: pros and cons / K. A. Krychtiuk, M. J. Claeys, B. Gencer, F. Mach. – DOI 10.4244/EIJ-E-23-00014 // *EuroIntervention : electronic journal*. – 2023. – Vol. 19, № 4. – P. e283–e285. – URL: <https://eurointervention.pconline.com/article/in-hospital-initiation-of-pcsk9-inhibitors-in-acsc-pros-and-cons>. – Дата публикации: 17.07.2023.
115. Inpatient pharmacists using a readmission risk model in supporting discharge medication reconciliation to reduce unplanned hospital readmissions: a quality improvement intervention / D. Gallagher, M. Greenland, D. Lindquist [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2021-001560 // *BMJ open quality : electronic journal*. – 2022.

- Vol. 11, № 1. – URL: <https://bmjopenquality.bmj.com/content/11/1/e001560>. –  
Дата публикации: 03.03.2022.
116. Insights into British Columbian hospital pharmacists perspectives on the discharge process / S. Ladhar, K. Dahri, C. Inglis [et al.]. – DOI 10.24926/iip.v13i4.5093 // *Innovations in pharmacy : electronic journal*. – 2022. – Vol. 13, № 4. – URL: <https://pubs.lib.umn.edu/index.php/innovations/article/view/5093>. – Дата публикации: 11.01.2023.
117. International prospective registry of acute coronary syndromes in patients with COVID-19 / T. A. Kite, P. F. Ludman, C. P. Gale [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77, № 20. – P. 2466–2476.
118. Levin, A. A. treating disease at the RNA level with oligonucleotides / A. A. Levin // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 380, № 1. – P. 57–70.
119. Li, T. Effect of PCSK9 inhibitor on lipoprotein particles in patients with acute coronary syndromes / T. Li, Y. Zhang, H. Cong. – DOI 10.1186/s12872-020-01827-0 // *BMC cardiovascular disorders : electronic journal*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-020-01827-0>. – Дата публикации: 07.01.2021.
120. Lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome / E. Pogran, A. L. Burger, D. Zweiker [et al.]. – DOI 10.3390/jcm13072043 // *Journal of clinical medicine : electronic journal*. – 2024. – Vol. 13, № 7. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/7/2043>. – Дата публикации: 01.04.2024.
121. Lipid-lowering treatment up to one year after acute coronary syndrome: guidance from a French expert panel for the implementation of guidelines in practice / P. Sabouret, E. Puymirat, S. Kownator [et al.] // *Panminerva medica*. – 2023. – Vol. 65, № 2. – P. 244–249.
122. Lipoprotein(a) and benefit of PCSK9 inhibition in emergency complex higher-risk and indicated patients / Z. L. Jin, T. He, L. Peng [et al.] // *Current medical science*. – 2023. – Vol. 43, № 6. – P. 1206–1212. – URL:

- <https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-023-2791-9>. – Дата публикации: 27.09.2023.
123. Long-term follow-up study of hospitalizations for acute coronary syndrome in Kobe-city and other districts under the Hyogo smoking ban legislation – a nationwide database study / M. Nakai, Y. Iwanaga, Y. Sumita [et al.] // *Circulation journal*. – 2023. – Vol. 87, № 11. – P. 1680–1685.
124. Marselin, A. The interventions to improve medication adherence in coronary heart disease patient: a systematic review / A. Marselin, L. Amalia, L. K. Dinarti // *Journal of the Saudi Heart Association : electronic journal*. – 2023. – Vol. 35, № 4. – P. 259–278. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10727132/>. – Дата публикации: 06.11.2023.
125. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia / S. A. Khan, A. Naz, M. Q. Masood, R. Shah // *The American journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 134. – P. 69–73.
126. Monthly variations in acute coronary syndromes outcomes during the first year of the COVID-19 pandemic / A. Alharbi, H. Alfatlawi, C. Pena [et al.] // *Current medical research and opinion*. – 2023. – Vol. 39, № 11. – P. 1419–1424.
127. Mortality and cardiovascular outcomes in patients presenting with non-ST elevation myocardial infarction despite no standard modifiable risk factors: results from the SWEDEHEART registry / G. A. Figtree, S. T. Vernon, N. Hadziosmanovic [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.121.024818 // *Journal of the American Heart Association : electronic journal*. – 2022. – Vol. 11, № 15. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.121.024818>. – Дата публикации: 02.08.2022.
128. Mortality in STEMI patients without standard modifiable risk factors: a sex-disaggregated analysis of SWEDEHEART registry data / G. A. Figtree, S. T. Vernon, N. Hadziosmanovic [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10279. – P. 1085–1094.
129. New-onset heart failure after acute coronary syndrome in patients without heart failure or left ventricular dysfunction / A. Cordero, M. Rodríguez-Mañero, V.

- Bertomeu-González [et al.]. – DOI 10.1016/j.rec.2020.03.011 // Revista española de cardiología : electronic journal. – 2021. – Vol. 74, № 6. – P. 494–501. – URL: <https://www.revespcardiol.org/en-new-onset-heart-failure-after-acute-coron-articulo-S1885585720301304>. – Дата публикации: 01.06.2021.
130. Optimising adherence to secondary prevention medications following acute coronary syndrome utilising telehealth cardiology pharmacist clinics: a matched cohort study / A. C. Livori, D. Pol, B. Levkovich, E. Oqueli // International journal of clinical pharmacy. – 2023. – Vol. 45, № 3. – P. 722–730.
131. Optimizing the hospital discharge process: perspectives of the health care team / P. Yeh, K. Dahri, M. Legal [et al.]. – DOI 10.4212/cjhp.3544 // The Canadian journal of hospital pharmacy : electronic journal. – 2024. – Vol. 77, № 2. – URL: <https://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/3544>. – Дата публикации: 08.05.2024.
132. Outcomes of ST segment elevation myocardial infarction without standard modifiable cardiovascular risk factors – newer insights from a prospective registry in India / G. J. Paul, S. Sankaran, K. Saminathan [et al.] // Global heart. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. [1–13].
133. Patient adherence to secondary prevention therapies after an acute coronary syndrome: a scoping review / M. C. Bahit, S. Korjian, Y. Daaboul [et al.] // Clinical therapeutics. – 2023. – Vol. 45, № 11. – P. 1119–1126.
134. Patient characteristics, treatment patterns, and adherence to lipid-lowering therapies following an acute coronary syndrome / E. Bruckert, G. Desamericq, A. Khachatryan [et al.] // Reviews in cardiovascular medicine. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 643–650.
135. Patients with high genome-wide polygenic risk scores for coronary artery disease may receive greater clinical benefit from alirocumab treatment in the ODYSSEY OUTCOMES trial / A. Damask, P. G. Steg, G. G. Schwartz [et al.] // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 8. – P. 624–636.
136. PCSK9 inhibitors on the management of primary and secondary cardiovascular prevention / V. Marco-Benedí, R. M. Sánchez-Hernández, J. L. Díaz [et al.]. – DOI

- 10.1186/s12944-024-02283-x // Lipids in health and disease : electronic journal. – 2024. – Vol. 23, № 1. – URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-024-02283-x>. – Дата публикации: 10.09.2024.
137. PCSK9 inhibitors: is the time ripe for the «fast track» use independently on the LDL-C baseline values in acute coronary syndrome? / A. Bellis, C. Mauro, E. Barbato [et al.] // High blood pressure and cardiovascular prevention. – 2024. – Vol. 31, № 6. – P. 695–699.
138. Pharmacological rationale for the very early treatment of acute coronary syndrome with monoclonal antibodies anti-PCSK9 / N. Ferri, M. Ruscica, M. G. Lupo [et al.] // Pharmacological research. – 2022. – Vol. 184. – P. [1–8].
139. Pineda, J. R. Defining outcomes in East Asian elderly STEMI patients without standard modifiable risk factors / J. R. Pineda, K. S. Lee. – DOI 10.1016/j.jacasi.2023.11.001 // JACC. Asia : electronic journal. – 2024. – Vol. 4, № 1. – P. 84–86. – URL: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacasi.2023.11.001>. – Дата публикации: 02.01.2024.
140. Platelet activation and endothelial dysfunction biomarkers in acute coronary syndrome: the impact of PCSK9 inhibition / E. Ziogos, S. P. Chelko, T. Harb [et al.] // European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 9, № 7. – P. 636–646.
141. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K. A. Fox, O. H. Dabbous, R. J. Goldberg [et al.] // British medical journal / British Medical Association. – 2006. – Vol. 333, № 7578. – P. [1–4].
142. Predictors of readmission after the first acute coronary syndrome and the risk of recurrent cardiovascular events-seven years of patient follow-up / C. Bustea, D. M. Tit, A. F. Bungau [et al.]. – DOI 10.3390/life13040950 // Life : electronic journal. – 2023. – Vol. 13, № 4. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-1729/13/4/950>. – Дата публикации: 04.04.2023.

143. Prognostic modelling of clinical outcomes after first-time acute coronary syndrome in New Zealand / N. J. Earle, K. K. Poppe, A. Rolleston [et al.] // *Heart*. – 2023. – Vol. 109, № 14. – P. 1088–1097.
144. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and meta-analysis / T. F. Imran, A. A. Khan, P. Has [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0295359 // *PloS one : electronic journal*. – 2023. – Vol. 18, № 12. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0295359>. – Дата публикации: 06.12.2023.
145. Randomized trial of remote assessment of patients after an acute coronary syndrome / N. S. Alshahrani, A. Hartley, J. Howard [et al.] // *Journal of the American college of cardiology*. – 2024. – Vol. 83, № 23. – P. 2250–2259.
146. Readmissions to hospital after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of factors associated with readmissions / C. S. Kwok, A. Narain, H. M. Pacha [et al.] // *Cardiovascular revascularization medicine*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 375–391.
147. Relationship between lipoprotein(a) and revascularization after percutaneous coronary intervention in type 2 diabetes mellitus patients with acute coronary syndrome / Y. Hao, Y. Yang, Y. Wang, J. Li // *Current medical research and opinion*. – 2022. – Vol. 38, № 10. – P. 1663–1672.
148. Role of cardiac rehabilitation in improving outcomes after myocardial infarction / R. R. Nemani, B. S. Gade, D. Panchumarthi [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.50886 // *Cureus: electronic journal*. – 2023. – Vol. 15, № 12. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10799544/>. – Дата публикации: 12.12.2023.
149. Safety of the PCSK9 inhibitor alirocumab: insights from 47296 patient-years of observation / S. G. Goodman, P. G. Steg, M. Szarek [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*. – 2024. – Vol. 10, № 4. – P. 342–352. – URL: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/10/4/342/7657797?login=false>. – 20.04.2024.

150. Secondary cardiovascular prevention after acute coronary syndrome: emerging risk factors and novel therapeutic targets / A. Silverio, F. P. Cancro, L. Esposito [et al.]. – DOI 10.3390/jcm12062161 // *Journal of clinical medicine : electronic journal*. – 2023. – Vol. 12, № 6. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/6/2161>. – Дата публикации: 10.03.2023.
151. Sex differences in outcomes after acute coronary syndrome vary with age: a New Zealand national study / N. J. Earle, R. N. Doughty, G. Devlin [et al.] // *European heart journal. Acute cardiovascular care*. – 2024. – Vol. 13, № 3. – P. 284–292.
152. Sex, racial, and ethnic disparities in acute coronary syndrome: novel risk factors and recommendations for earlier diagnosis to improve outcomes / H. Khraishah, R. Daher, M. Garelnabi [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2023. – Vol. 43, № 8. – P. 1369–1383.
153. Short sleep duration after hospital evaluation for acute coronary syndrome is associated with increased risk of 6-month readmission / E. K. Romero, M. Abdalla, A. Thanataveerat [et al.] // *Psychosomatic medicine*. – 2020. – Vol. 82, № 1. – P. 57–63.
154. Strike early-strike strong lipid-lowering strategy with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in acute coronary syndrome patients: real-world evidence from the AT-TARGET-IT registry / P. Gargiulo, C. Basile, G. Galasso [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2024. – Vol. 31, № 15. – P. 1806–1816.
155. Tang, L. Thirty-day readmission, length of stay and self-management behaviour among patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a scoping review / L. Tang, K. Li, C. J. Wu // *Journal of clinical nursing*. – 2020. – Vol. 29, № 3/4. – P. 320–329.
156. The effect of patient education based on health belief model on hospital readmission preventive behaviors and readmission rate in patients with a primary diagnosis of acute coronary syndrome: a quasi-experimental study / H. Habibzadeh, A. Bagherzadi, A. Didarloo, H. Khalkhali. – DOI 10.1186/s12872-021-02413-8 // *BMC cardiovascular disorders : electronic journal*. – 2021. – Vol.

- 21, № 1. – URL: <https://europepmc.org/article/MED/34915850>. – Дата публикации: 16.12.2021.
157. The Egyptian association of vascular biology and atherosclerosis (EAVA) perspectives on the usage of Inclisiran / A. S. Elserafy, A. Bendary, A. Elbahry [et al.] // *Cardiology and therapy*. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 461–471.
158. The prevalence of 30-day readmission after acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis / H. Wang, T. Zhao, X. Wei [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 889–898.
159. Trends in reperfusion strategies, door-to-needle and door-to-balloon times, and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction enrolled in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006 / C. M. Gibson, Y. B. Pride, P. D. Frederick [et al.] // *American heart journal*. – 2008. – Vol. 156, № 6. – P. 1035–1044.
160. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol / K. K. Ray, R. S. Wright, D. Kallend [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 16. – P. 1507–1519.
161. Utilisation and maintenance of high-intensity statins following acute coronary syndrome and coronary angiography: opportunities to improve care (ANZACS-QI 26) / A. J. Kerr, S. Mitnala, M. Lee, H. D. White // *The New Zealand medical journal*. – 2020. – Vol. 133, № 1511. – P. 21–40.
162. Zhang, J. Relationship between small dense low density lipoprotein and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / J. Zhang, L. He. – DOI 10.1186/s12872-021-01979-7 // *BMC cardiovascular disorders : electronic journal*. – 2021. – Vol. 21, № 1.– P. 169. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-01979-7>. – Дата публикации: 12.04.2021.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

|  |    |
|--|----|
| Рисунок 2.1 – Дизайн ретроспективного этапа исследования.....  | 35 |
| Таблица 2.1 — Клинико-демографическая характеристика групп стандартного и непрерывного ЛЛО.....  | 39 |
| Рисунок 2.2 – Дизайн проспективного этапа исследования.....  | 37 |
| Таблица 2.2 — Лекарственные средства, рекомендованное при выписке больным групп стандартного и непрерывного ЛЛО.....                   | 40 |
| Рисунок 2.3 – Доли пациентов с окончательными диагнозами НС, первичного и повторного ИМ в обеих группах наблюдения.....                | 42 |
| Таблица 2.3 — Клинико-демографическая характеристика пациентов НС, входящих в группы стандартного и непрерывного ЛЛО.....              | 42 |
| Таблица 2.4 — Лекарственные средства, рекомендованное при выписке больным НС в группах стандартного и непрерывного ЛЛО.....            | 43 |
| Таблица 2.5 — Клинико-демографическая характеристика пациентов с первичным ИМ в группах стандартного и непрерывного ЛЛО.....           | 45 |
| Таблица 2.6 — Лекарственные средства, рекомендованное при выписке больным с первичным ИМ из групп стандартного и непрерывного ЛЛО..... | 46 |
| Таблица 2.7 — Общая характеристика пациентов, получавших ГЛТ на базе поликлиник и в ЛЦ.....  | 48 |
| Таблица 2.8 — Лекарственные средства, рекомендованные пациентам 1-й и 2-й группы наблюдения при выписке.....                           | 49 |
| Таблица 3.1 — Основные гематологические и биохимические характеристики пациентов на момент госпитализации с ОКС.....                   | 57 |
| Рисунок 3.1 – Доли пациентов ОКС с различным исходным уровнем Хс ЛНП (ммоль/л).....  | 58 |
| Таблица 3.2 — Причины летальных исходов у пациентов с перенесенным ОКС при 25-месячном наблюдении.....                                 | 59 |
| Таблица 3.3 — Корреляционные взаимосвязи между отдаленными исходами ОКС и характеристиками пациента (Kendall Tau (p)).....             | 60 |

|  |    |
|--|----|
| Рисунок 3.2 – Распространенность факторов, ассоциированных с отдаленными неблагоприятными исходами после перенесенного ОКС.....  | 62 |
| Таблица 3.4 — Стратификационные факторы, ассоциированные с риском СС смерти у переживших ОКС пациентов (по данным однофакторного анализа).....                               | 63 |
| Таблица 3.5 — Стратификационные факторы, ассоциированные с риском СС госпитализаций у переживших ОКС пациентов (по данным однофакторного анализа).....                       | 64 |
| Рисунок 3.3 – Средние показатели Хс ЛНП в изучаемой подгруппе пациентов ОКС.....   | 65 |
| Таблица 3.6 — Статистически значимые и близкие к порогу статистической значимости корреляционные взаимосвязи между отдаленными исходами ОКС и характеристиками пациента..... | 66 |
| Таблица 3.7 — Факторы риска СС смерти в изучаемой подгруппе переживших ОКС пациентов (по данным однофакторного анализа).....   | 66 |
| Таблица 3.8 — Предикторы повторной СС госпитализации в изучаемой подгруппе переживших ОКС пациентов (по данным однофакторного анализа).....                                  | 67 |
| Таблица 4.1 — Причины летальных исходов у пациентов с перенесенным ОКС на фоне стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО при 25-месячном наблюдении.....       | 71 |
| Рисунок 4.1 – Общая смертность пациентов с перенесенным ОКС на фоне стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО при 25-месячном наблюдении.....                  | 72 |
| Таблица 4.2 — Причины повторных госпитализаций у переживших ОКС пациентов при стандартном и непрерывном ЛЛО (по данным 25-месячного наблюдения).....                         | 73 |
| Рисунок 4.2 – Повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам при стандартном и непрерывном ЛЛО у переживших ОКС пациентов.....                                     | 75 |
| Таблица 4.3 — Причины повторных госпитализаций при стандартном и непрерывном ЛЛО после НС.....   | 77 |

|  |    |
|--|----|
| Рисунок 4.3 – Повторные госпитализации при стандартном и непрерывном ЛЛО после перенесенной нестабильной стенокардии.....  | 78 |
| Рисунок 4.4 – Повторные госпитализации по сердечно-сосудистым причинам при стандартном и непрерывном ЛЛО после перенесенной нестабильной стенокардии.....              | 79 |
| Рисунок 4.5 – Повторные госпитализации по поводу ОКС при стандартном и непрерывном ЛЛО у пациентов, выписанных из стационара с диагнозом нестабильной стенокардии..... | 80 |
| Таблица 4.4 — Причины смерти пациентов с первичным ИМ при стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО (по итогам 25-месячного наблюдения).....             | 81 |
| Рисунок 4.6 – Общая смертность пациентов с первичным ИМ в случаях стандартной и непрерывной организации амбулаторного ЛЛО в ходе 25-месячного наблюдения.....          | 82 |
| Таблица 4.5 — Причины повторных госпитализаций при первичном ИМ в случае обычного и усовершенствованного подхода к ЛЛО по итогам 25-месячного наблюдения.....          | 83 |
| Рисунок 4.7 – Повторные госпитализации с ССЗ при первичном ИМ на фоне стандартного и непрерывного ЛЛО по итогам 25-месячного наблюдения.....                           | 84 |
| Таблица 5.1 — Лабораторно-инструментальные показатели, определявшиеся в период госпитализации с ОКС у пациентов 1-й и 2-й группы.....                                  | 88 |
| Таблица 5.2 — Состояние ГЛТ на момент визитов «3 месяца», «6 месяцев» и «12 месяцев после ОКС» в 1-й и 2-й группах наблюдения.....                                     | 89 |
| Таблица 5.3 — Показатели эффективности ГЛТ в 1-й и 2-й группах.....  | 92 |
| Рисунок 5.1 – Динамика уровня Хс ЛНП в 1-й и 2-й группах (ммоль/л).....  | 93 |
| Таблица 5.4 — Неблагоприятные исходы при годовом наблюдении среди пациентов 1-й и 2-й группы.....  | 94 |
| Рисунок 5.2 – Повторные госпитализации при проведении ГЛТ в территориальных поликлиниках (группа 1) и в липидном центре (группа 2).....                                | 95 |

|  |     |
|--|-----|
| Таблица 5.5 — Корреляционные взаимосвязи между наличием повторной госпитализации и другими факторами.....  | 96  |
| Рисунок 5.3 – Доли пациентов в 1-й и 2-й группах, которым на разных этапах диспансерного наблюдения были назначены iPCSK9 (p=0,00001).....               | 97  |
| Рисунок 5.4 – Срок (число месяцев) до назначения ингибиторов PCSK9 после ОКС в 1-й и 2-й группах наблюдения (p=0,003).....                               | 98  |
| Таблица 5.6 — Корреляционные взаимосвязи между сроком (числом месяцев) до назначения блокатора PCSK9 после ОКС и эффективностью ГЛТ.....                 | 99  |
| Таблица 5.7 — Некоторые показатели эффективности ГЛТ в подгруппах пациентов, получавших iPCSK9 на базе поликлиник (подгруппа 1) и ЛЦ (подгруппа 2) ..... | 100 |
| Таблица 5.8 — Некоторые показатели эффективности ГЛТ у наблюдавшихся в ЛЦ пациентов, получавших iPCSK9 или миРНК.....                                    | 101 |