

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПЕРЕВЕРЗЕВА КРИСТИНА ГЕННАДЬЕВНА

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА,
НА ОСНОВАНИИ РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И
ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ
УДАЛЕННОГО КОНТРОЛЯ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор

Якушин Сергей Степанович

Рязань – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1. 1. Долгосрочный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда.....	19
1.1.1. Актуальность изучения прогноза после перенесенного инфаркта миокарда	19
1.1.2. Долгосрочный прогноз у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда и традиционные факторы риска его определяющие	20
1.2. Регистровые исследования инфаркта миокарда	25
1.2.1. Зарубежные регистры инфаркта миокарда.....	27
1.2.2. Регистры инфаркта миокарда в Российской Федерации	33
1.3. ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ПАЦИЕНТОВ К ЛЕЧЕНИЮ	39
1.3.1. Краткосрочная и долгосрочная приверженность пациентов с ИМ к лечению	40
1.3.2. Методы определения приверженности лечению.....	44
1.3.3. Методы повышения приверженности лечению.....	47
1.4. ПОЛИМОРФИЗМЫ НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА	50
1.4.1. Полиморфизмы Thr174Met и Met235Thr гена ангиотензиногена.....	50
1.4.2. Полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена β 1-адренорецептора.....	54
1.4.3. Полиморфизмы Ser447Ter гена липазы липопротеинов.....	57
1.4.4. Leu28Pro в гене аполипопротеина E	59
1.4.5. Ген цитохрома P450 семейства 2 подсемейства C полипептида 19	60
1.5. ТЕЛЕМЕДИЦИНА В СОВРЕМЕННОМ ЗДРАВООХРАНЕНИИ И КАРДИОЛОГИИ	66
1.5.1. Терминология	66
1.5.2. Основные этапы и проблемы внедрения телемедицины в России	70
1.5.3. Возможности телемедицины при сердечно-сосудистой патологии	76
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	84
2.1. Схема исследования.....	84
2.2. Методы исследования.....	95
2.3. Этические аспекты исследования.....	99

2.4. Статистическая обработка материала	101
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГАТА.....	103
3.1. Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование	103
3.2. Медикаментозная терапия и реваскуляризация у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование	110
3.3. Приверженность лечению пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование	113
3.4. Приверженность лечению пациентов с инфарктом миокарда и фибрилляцией предсердий в анамнезе по данным регистрового исследования	118
ГЛАВА 4. ШЕСТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГАТА.....	123
4.1. Анализ шестилетней выживаемости пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование.....	123
4.2. Влияние приверженности лечению на прогноз среди пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование	133
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА.....	134
ГЛАВА 6. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, УЛУЧШАЮЩИХ ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ИМ (ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ, СТАТИНЫ, КЛОПИДОГРЕЛ) С 12-МЕСЯЧНЫМ ПРОГНОЗОМ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА.....	139

6.1. Анализ частотного спектра полиморфизма генов <i>AGT</i> (Thr174Met), <i>AGT</i> (Met235Thr), <i>ADRB1</i> (Ser49Gly), <i>ADRB1</i> (Arg389Gly), <i>APOE</i> (Leu28Pro), <i>LPL</i> (Ser447Ter), <i>CYP2C19</i> (G681A), <i>CYP2C19</i> (Trp212Ter).....	139
6.2. Структура клинических исходов и анализ однолетней выживаемости пациентов с инфарктом миокарда	143
6.3. Исследование ассоциации полиморфизма генов <i>AGT</i> (Thr174Met), <i>AGT</i> (Met235Thr), <i>ADRB1</i> (Ser49Gly), <i>ADRB1</i> (Arg389Gly), <i>APOE</i> (Leu28Pro), <i>LPL</i> (Ser447Ter), <i>CYP2C19</i> (G681A), <i>CYP2C19</i> (Trp212Ter) с неблагоприятными исходами.....	143
ГЛАВА 7. 12-МЕСЯЧНЫЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ..	147
7.1. Влияние негенетических факторов на 12-месячный прогноз пациентов с инфарктом миокарда.....	147
7.2. Независимые предикторы 12-месячного прогноза при инфаркте миокарда .	151
ГЛАВА 8. СОЗДАНИЕ СИСТЕМЫ УДАЛЕННОГО КОНТРОЛЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА.....	155
8.1. Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда, включенных в подисследование.....	155
8.2. Эффективность использования системы удаленного контроля среди всех включенных в подисследование пациентов	162
8.3. Эффективность использования системы удаленного контроля среди групп пациентов после применения методики propensity matching score.....	164
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	173
ВЫВОДЫ	187
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	189
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	190
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	194
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	204
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	209

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Российской Федерации (РФ) около 7 млн. человек страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), наиболее опасной формой которой является острый коронарный синдром (ОКС) [24]. В России ежегодно регистрируется порядка 520 000 случаев ОКС, из них 36,4% приходится на инфаркт миокарда (ИМ) и 63,6% – на нестабильную стенокардию [25, 94]. И, если в структуре заболеваемости ИБС, ИМ имеет небольшой удельный вес (от 2,5% до 3,2%), то в структуре смертности от данной патологии, на долю ИМ приходится уже значительно больший процент – от 10,1% до 11,6%, то есть ежегодно из ста тысяч человек в России от ИМ умирает 330 мужчин и 154 женщины [105]. При этом ежегодный экономический ущерб от ОКС в нашей стране составляет порядка 3,2% валового внутреннего продукта или 74 миллиарда рублей, что сопоставимо с валовым внутренним продуктом, который производят в год более 130 000 работников [24, 91].

Количество постинфарктных больных в России составляет 2,5 млн человек [24]. Эти пациенты имеют высокий риск развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе – очередного ИМ, что уже было неоднократно подтверждено как в российских, так и в международных регистрах и исследованиях. При этом частота последующих ИМ значительно варьирует в зависимости от методологических подходов данных регистров и исследований, а также от ряда клинических и демографических особенностей пациентов [84] и составляет по данным зарубежных исследований 2,5 % – 4,5% в первые три года наблюдения [314, 318, 353], а по данным российских исследований этот показатель еще выше – 9,3% [9].

Рядом исследователей показано, что повторный ИМ характеризуется еще более высокими показателями летальности пациентов по сравнению с первичным ИМ [78, 108, 110] и, особенно это касается мужчин: от первичного ИМ мужчины умирают в 8,1 раз, а от повторного – в 13,7 раз чаще, чем женщины [105].

Согласно проведенному анализу в РФ в 2000-2015 гг. на значимом уровне регистрировалась смертность от повторного ИМ, удельный вес которой в общей смертности от ИБС составлял до 5% среди мужчин и до 3,5% среди женщин [22].

При этом нужно понимать, что сократить экономический и социальный ущерб за счет совершенствования ведения пациентов с уже развившимся ИМ/ОКС практически невозможно, затраты системы здравоохранения при лечении таких пациентов со временем будут только расти за счет расходов на оказание высокотехнологичной медицинской помощи, а экономические потери – незначительно снижаться, так как существенная часть пациентов умирает в первые часы и дни от момента развития острой формы заболевания. Резерв по снижению экономического и социального бремени от ИБС находится в оптимизации ведения пациентов уже перенесших ИМ, что возможно за счет предупреждения неоправданных госпитализаций, вызовов скорой медицинской помощи, сокращения сроков госпитализации или лечения в условиях дневного стационара, изменения дальнейшей тактики ведения пациента, в частности, на амбулаторном этапе посредством использования современных средств связи и/или своевременного непосредственного очного контакта врача и пациента, если таковой необходим, а в перспективе – за счет снижения преждевременной смертности, уменьшения количества дней нетрудоспособности и числа случаев раннего выхода на инвалидность, а также за счет улучшения выживаемости (своевременного оказания медицинской помощи и сохранения жизни) пациентов, которым ранее уже была оказана дорогостоящая высокотехнологичная медицинская помощь.

Достижение этих целей возможно только при тщательном соблюдении клинических рекомендаций [8] и практически постоянном мониторинговании состояния пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что в условиях кадрового дефицита в РФ [99] и продолжающейся пандемии COVID-19 может быть достигнуто только с использованием информационных технологий.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени в мире создано немало число регистров ОКС/ИМ [162, 183, 298, 371, 391, 395, 407], несколько меньше в РФ [18, 44, 55, 80, 107, 116, 117], но вместе с тем регистра пациентов, перенесших ИМ в прошлом, выполненного в соответствии со всеми правилами проведения регистровых исследований [81] с обязательным соблюдением требования о сплошном включении пациентов в исследование, устанавливающего связь между факторами риска и исходами, с продолжительностью наблюдения более 5-7 лет, с достаточным (более 90-95%) откликом пациентов, включающего два и более исследования, осуществленных с временным интервалом и позволяющих анализировать качество ведения пациентов с ИМ в динамике, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Опубликованные работы по изучению приверженности у больных после ИМ [10, 19, 57, 87, 101] зачастую охватывают короткий промежуток времени после сердечно-сосудистого события, ограничиваются анализом приверженности группы пациентов в целом и не анализируют индивидуальную вариабельность приверженности лечению.

Также, в доступных нам литературных источниках мы обнаружили единичные работы, посвященные совокупному влиянию полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм улучшающих прогноз препаратов, и негенетических факторов, влияющих на прогноз среди пациентов с ИМ [58, 90]. При этом исследования, посвященные изучению влияния полиморфизмов генов, ответственных за прогноз при ИМ, нередко ограничиваются только изучением гена цитохрома P450 семейства 2 подсемейства C полипептида 19, отдельные работы посвящены полиморфизмам Arg389Gly и Ser49Gly гена β 1-адренорецептора, полиморфизмам Ser447Ter гена липазы липопротеинов и Leu28Pro гена аполипопротеина E при сердечно-сосудистых заболеваниях, полиморфизмам Thr174Met и Met235Thr гена ангиотензиногена. Важно отметить, что среди данных работ нам не удалось обнаружить таких, в которых критерием

включения являлся высокий уровень потенциальной приверженности к лечению, определяемой до момента включения в исследование [13, 33, 90, 142, 228, 237, 242].

Что касается применения телемедицинских технологий, то, несмотря на то, что решающая роль телемедицины, и в частности, удаленного мониторинга, в сфере оказания медицинских услуг в лечении пациентов во время пандемии COVID-19 обсуждается в нескольких обзорных статьях [172, 173, 380] и исследованиях [187], в настоящее время в условиях продолжающейся пандемии в РФ и в мире, эффективность и безопасность использования информационных систем при ведении пациентов с ССЗ и, в частности, у пациентов, перенесших ИМ, еще недостаточно изучена, а их использование ограничено.

Цель работы

Разработать комплексный подход к ведению пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на основании долговременного амбулаторного регистрового исследования, определения полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, улучшающих прогноз, использования системы удаленного контроля.

Задачи исследования:

1. Оценить долгосрочную приверженность пациентов с ИМ, включенных в РЕГистр пАциентов, перенесших инфаркТ миокардА (РЕГАТА).
2. Оценить исходы и выявить факторы, влияющие на прогноз у пациентов, перенесших ИМ по данным 6-летнего наблюдения в рамках в РЕГистра пАциентов, перенесших инфаркТ миокардА (РЕГАТА).
3. Оценить исходы и изучить влияние полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, улучшающих прогноз после ИМ

(ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, клопидогрель), а также негенетических факторов, влияющих на 12-месячный прогноз.

4. Создать систему удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ, разработать методологические подходы ее применения для ведения пациентов, перенесших ИМ.

5. Определить соответствие предполагаемой и реальной двухлетней приверженности пациентов после ИМ с помощью валидизированного российского опросника количественной оценки приверженности к лечению КОП-25 среди лиц, использующих и не использующих систему удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ.

6. Оценить эффективность использования системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ.

Научная новизна работы

На основании регистровой части исследования было выявлено, что только 13,9% пациентов с давностью ИМ 5 лет от момента включения в течение последующих 36-48 месяцев наблюдения сохраняют высокий уровень приверженности к лечению. Шестилетняя выживаемость таких пациентов составила 58,4%. Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода – смерти от всех причин, нефатального ИМ и мозгового инсульта (МИ) являлись: возраст, стенокардия напряжения (СтН) III-IV функциональных классов (ФК), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, фибрилляция предсердий (ФП), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и сниженный уровень гемоглобина. Независимыми факторами снижения риска смерти от всех причин были: назначение антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов к ангиотензиногену II (ИАПФ/БРА), статинов.

На основании наблюдательной части исследования была проведена оценка 12-месячной выживаемости пациентов после острого ИМ, которая составила 88,4%. Были определены независимые факторы риска неблагоприятного исхода (смерти от всех причин, нефатального ИМ и МИ, незапланированной реваскуляризации коронарного русла) в течение первого года после ИМ: не-Q-ИМ, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\leq 35\%$, генотипы GA и AA гена *CYP2C19*.

На основании части исследования, посвященной созданию системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ, было показано, что данная система обеспечивает сходные с очным наблюдением показатели общей летальности в течение второго года наблюдения после острого ИМ – 6,6% и 9,8% соответственно, $p=0,74$, частоты ИМ – по одному случаю ИМ в обеих группах, $p=1,00$, и МИ – также по одному случаю в обеих группах, $p=1,00$.

В течение двухлетнего наблюдения среди пациентов с перенесенным ИМ приверженными к лекарственной терапии были 90,1% пациентов, использующих систему удаленного контроля, и 78,2% не использующих систему удаленного контроля состояния пациентов, $p=0,02$. 79,8% пациентов успешно освоили взаимодействие с разработанной системой удаленного контроля. Статистически значимо группы пациентов, использующих систему удаленного контроля и не использующих ее, отличались по частоте реваскуляризации коронарных артерий в течение первых 72 часов от момента появления болей, которая была проведена в 16,4% и 4,9% случаях соответственно, $p=0,04$.

Наблюдательная часть исследования и часть исследования, посвященная созданию системы удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ, зарегистрированы на [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) с идентификационным номером NCT04424368.

Теоретическая значимость работы

Настоящая работа будет способствовать развитию представлений о типичной популяции пациентов с перенесенным ИМ, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения.

Полученные данные отражают особенности течения и прогноза при ИМ в условиях реальной поликлинической практики как при краткосрочном, так и при долгосрочном наблюдении.

Выполненная работа акцентирует внимание на возможности и эффективности удаленного сопровождения пациентов с ИМ, что особенно актуально в условиях пандемии COVID-19.

Практическая значимость работы

В ходе исследования выявлена недостаточная частота использования лабораторно-инструментальных методов обследования при ИМ, недостаточная частота назначения групп лекарственных препаратов, влияющих на прогноз при ИМ, назначение которых у пациентов с ИМ предписано клиническими рекомендациями и отсутствием противопоказаний, а также невысокая приверженность пациентов с ИМ к приему лекарственных препаратов, назначаемых врачами амбулаторно-поликлинического звена.

Определены факторы неблагоприятного прогноза при краткосрочном и долгосрочном наблюдении пациентов с ИМ.

Показана значимость назначения таких групп лекарственных препаратов, как ИАПФ/БРА, статины и антиагреганты для снижения риска смерти от всех причин при долгосрочном наблюдении пациентов с ИМ.

Даны рекомендации по целесообразности проведения генотипирования у отдельных пациентов.

Создана система удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ, которая в условиях существующей практики доступна, проста в использовании,

способствует реализации исходно высокой потенциальной приверженности пациентов к лечению, а также эффективна и безопасна.

Методология и методы исследования

Регистровая часть работы была представлена ретро-проспективным исследованием и включала в себя анализ амбулаторных карт пациентов в 2012-2021 гг., оценку их приверженности лечению по опроснику Мориски-Грина и оценку исходов. Объектом исследования были пациенты, перенесшие ранее ИМ и наблюдающиеся в поликлинике по месту жительства.

Вторая часть исследования была проспективной, в нее включались пациенты с острым ИМ, госпитализированные в ГБУ РО ОККД, имеющие высокий уровень потенциальной приверженности, оцениваемый по валидированному опроснику КОП-25. У данных пациентов изучались генетические и негенетические факторы, влияющие на исходы.

Третья часть исследования также была проспективной, в нее включались пациенты, выжившие через год после острого ИМ (из второй части исследования). Данным пациентам с целью осуществления дистанционного мониторинга было предложено воспользоваться разработанной системой удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ. В дальнейшем в этой группе пациентов анализировались исходы и их связь с применением системы удаленного контроля пациентов.

Проводимое исследование соответствовало требованиям локального этического комитета при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от №2 от 10 сентября 2018 года). Вторая и третья часть исследования зарегистрированы на ClinicalTrials.gov с идентификационным номером NCT04424368.

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования основана на изучении автором достаточного объема фактического материала и его статистической обработкой с использованием стандартных статистических методик. Научные положения, полученные выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования. Автором использован достаточный объем отечественных и иностранных литературных источников.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Через 8 лет от последнего ИМ по результатам опросника Мориски-Грина высоко приверженными являлись 37,8%, недостаточно приверженными 24,4%, не приверженными 37,8% пациентов. С течением времени индивидуальный статус приверженности лекарственной терапии был не стабилен. По результатам опросника Мориски-Грина только 13,9% были высоко приверженными на оба срока наблюдения: и через 8 лет, и через 9 лет от последнего ИМ.

2. Выживаемость пациентов с ИМ в анамнезе по данным амбулаторного регистра в течение шестилетнего наблюдения составила 58,4%. Более высокий риск (в 1,03-2,12 раза) развития смерти от всех причин был ассоциирован с факторами возраста, стенокардии III-IV ФК, ФП, СД, ХОБЛ, сниженного уровня гемоглобина и ОНМК в анамнезе, а более низкий риск смерти (в 1,75-2,08 раза) был ассоциирован с назначением антиагрегантов, ИАПФ/БРА, статинов. Более высокий риск развития нефатального МИ (в 1,05-2,74 раза) за время наблюдения был ассоциирован с возрастом, наличием ОНМК в анамнезе и СД, а нефатального ИМ (в 1,13-2,47 раза) – с наличием ОНМК в анамнезе, СД и ХОБЛ.

3. Выживаемость пациентов в течение года после выписки после острого ИМ составила 88,4%. 3,6% пациентов перенесли нефатальный ИМ, у 2,0% пациентов произошел нефатальный МИ. 10,8% пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла. К факторам, увеличивающим риск развития неблагоприятного исхода у пациентов, принимающих клопидогрель, (в 1,58 – 2,63 раза) относились генотипы GA и AA гена *CYP2C19*, не-Q-ИМ, ФВ ЛЖ \leq 35%. Генотип GG гена *CYP2C19* уменьшал риск развития неблагоприятного исхода в 2,33 раза.

4. Использование системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ, было реализовано у 79,8% пациентов из всей выборки пациентов, согласившихся на ее использование.

5. Среди 205 пациентов с высокой предполагаемой приверженностью к лечению, определенной с помощью валидизированного российского опросника количественной оценки приверженности к лечению КОП-25, в течение двухлетнего наблюдения приверженными к лекарственной терапии были 82,9% пациентов, среди использующих систему удаленного контроля – 90,1%, среди не использующих систему удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ, – 78,2%, $p=0,02$.

6. Созданная система удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ, обеспечила сходные с очным наблюдением показатели общей летальности – 6,6% и 9,8% соответственно, $p=0,74$, частоты ИМ – по одному случаю ИМ в обеих группах, $p=1,00$, и МИ – по одному случаю МИ в обеих группах, $p=1,00$.

7. Статистически значимо группы пациентов, использующих и не использующих систему удаленного контроля, отличались по частоте реваскуляризации коронарных артерий в течение первых 72 часов от момента появления болей, которая была проведена в 16,4% (10) и 4,9% (3) соответственно, $p=0,04$.

Внедрение результатов

На основании результатов исследования в 2021 году разработано и опубликовано информационно-методическое письмо «О совершенствовании диагностического обследования и лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда» (авторы С.А. Бойцов, О.М. Драпкина, М.М. Лукьянов, К.Г. Переверзева, А.Н. Воробьев, С.С. Якушин).

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в практику работы поликлиники государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» и работу государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая поликлиника № 6».

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «База данных РЕГистра пАциентов, перенесших инфаркт миокарда «РЕГАТА». Регистрационный № 2021621292 от 18.06.2021. Авторы: Якушин С.С., Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Окшина Е.Ю., Кудряшов В.В., Драпкина О.М.

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены на XII Российской научно-практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 20-21 апреля 2017 г.), II Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 22 мая 2018 г.),

Межрегиональной конференции «Непростые клинические ситуации в кардиологии» (Рязань, 19 октября 2018 г.), Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure, 26-29 May 2018 (Vienna, 29 May 2018 г.), Форуме молодых кардиологов РКО (Астрахань, 25-27 апреля 2019 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неинфекционные заболевания и здоровье России» (Москва, 15-17 мая 2019 г.), VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 17-18 мая 2019 г.), 18 European Congress of Internal Medicine, held in Lisbon Congress Center (Lisbon, 29-31 August 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 с международным участием «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям» (Екатеринбург, 24-26 сентября 2019 г.), Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова (Рязань, 20 декабря 2019 г.), Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки 2020» в секции «Кардиология и ангиология» (Москва, 7-8 февраля 2020 г.), Acute Cardiovascular Care 2020 in Athens, Greece (Athens, Greece, 07 March 2020), ESC Preventive Cardiology 2020 in Malaga, Spain (Malaga, Spain, 03 April 2020), 64 Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ. 170 лет со дня рождения В.Д. Шервинского. (Рязань, 10-11 сентября 2020 г.), Российском Национальном Конгрессе Кардиологов 2020 с международным участием (Казань, 29 сентября - 1 октября 2020 г.), XV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 19 ноября 2020 г.), Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (Рязань, 18 декабря 2020 г.), Межрегиональном Дне Кардиолога. (Рязань, 27 января 2021 г.), Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов «Коморбидные терапевтические заболевания» (Рязань, 16 апреля 2021 г.), Российском Национальном Конгрессе Кардиологов 2021 с международным участием (Казань, 21 октября – 23 октября 2020 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 262 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 119 отечественных и 296 зарубежных источников.

Работа проиллюстрирована 9 рисунками, 41 таблицей, содержит один клинический случай и два приложения.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 29 научных трудов, из них 16 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований (в том числе 11 – в изданиях, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных).

Личный вклад автора

Личное участие автора заключалось в анализе современной литературы по изучаемой проблеме, в планировании и организации исследования, постановке задач, разработке дизайна, методической поддержке и проведении исследований, статистической обработке и анализе полученных результатов, формулировке научных положений и выводов.

В качестве соавтора участвовала в разработке документации по регистровой части исследования, а именно: «Карты больного, включенного в регистр», «Карты контакта», была автором электронного опросника «Боль в грудной клетке» в части исследования, посвященной созданию системы удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ.

Организовывала и координировала работу с врачами поликлиник, организовывала и самостоятельно участвовала в сборе первичной информации по

исследованию, внесении полученной информации в «Карту больного, включенного в регистр», «Карту контакта» на бумажном носителе, а в дальнейшем переносе ее в электронную базу данных; внесении информации о пациентах из историй болезни в электронную базу данных о пациентах в наблюдательной части исследования.

При обработке полученных результатов использовала новые методологические подходы (систему удаленного контроля, методику, «propensity matching score»).

Выступала с публичными сообщениями. Готовила к публикации печатные работы (соавторы исследований указаны в публикациях).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1. Долгосрочный прогноз после перенесенного инфаркта миокарда

1.1.1. Актуальность изучения прогноза после перенесенного инфаркта миокарда

Заболеваемость острым ИМ и летальность после ИМ снижаются в большинстве стран мира, особенно в странах с высокими доходами на душу населения [125, 249, 293]. Однако старение населения мира, рост численности населения и растущее число лиц, переживших ИМ, определяют то, что бремя ИМ в мире в целом растет [125]. Сложившиеся тенденции снижения заболеваемости и смертности у лиц с ОКС, включая ИМ, подкрепляются достижениями в лечении и внедрением процессов оказания высокотехнологичной и высокоэффективной медицинской помощи, таких как сети центров для лечения ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) [175, 399]. При этом выжившие после ИМ подвергаются высокому риску повторного ИМ, а также других проявлений ССЗ, таких как МИ [123, 234, 351].

Достижения в области лечения ИМ значительно снизили госпитальную летальность среди пациентов с ОКС, но долгосрочное улучшение прогноза у выживших после ИМ все еще остается сложной задачей. И особенно высок риск осложнений в течение первых нескольких месяцев после ИМ: так по данным регистров Европейского Общества Кардиологов (ESC), смертность в первые 12 месяцев после ИМ достигает 12% и сильно варьирует по всей Европе. Национальные регистры в странах Европы и в Соединенных Штатах Америки (США) сообщают аналогичные цифры [125, 249, 293]. Однако, несмотря на то, что риск развития ССЗ наиболее высок в первый год после ИМ, он остается повышенным и в последующие годы [176, 406]. Что свидетельствует о том, что усилия врачей должны быть сосредоточены на лечении пациентов после ИМ и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений и по истечении года

после ИМ [175, 399], что возможно сделать, опираясь только на результаты соответствующих исследований, посвященных ведению пациентов после ИМ в отдаленном периоде, которых в настоящее время немного.

1.1.2. Долгосрочный прогноз у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда и традиционные факторы риска его определяющие

Недостаточный контроль сердечно-сосудистых факторов риска, низкая приверженность фармакологическому лечению, ограниченный доступ к кардиореабилитации, приводящий к отсутствию сбалансированной физической активности, и ограниченный доступ к амбулаторной кардиологической помощи являются решающими факторами, которые, как полагают эксперты, ответственны за смертность после выписки после ИМ [123, 234].

Из интервенционных методов лечения доступ к полной реваскуляризации и сердечной имплантируемой электротерапии являются решающими факторами в прогнозе после ИМ. Ранняя и полная реваскуляризация (как этапная ангиопластика, так и хирургическое лечение) играет ключевую роль в улучшении прогноза в популяции после ИМ [268, 351]. Низкая частота имплантации устройств (имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов с ресинхронизацией или без нее) обуславливает повышенную частоту внезапной сердечной смерти [270], которая вносит значимый вклад в смертность, особенно в первый год после ИМ.

Несмотря на рекомендации ESC, реальные данные показывают, что клинические рекомендации соблюдаются не строго, и это тоже неблагоприятно влияет на прогноз [297]. Таким образом, только координация всех ключевых компонентов ухода после ИМ имеет решающее значение для достижения цели улучшения прогноза [297]. Но, если мы вполне достаточно знаем о факторах краткосрочного прогноза после ИМ, чтобы приложить все усилия по

предотвращению неблагоприятного исхода, то наши знания об отдалённом прогнозе после ИМ более ограничены.

Большинство исследований по изучению исходов после ИМ сосредоточено на острой фазе после индексного события, и мало данных доступно о последующем наблюдении пациентов (после первого года после ИМ).

Систематический обзор S. Johansson et al. [311] является самым большим систематическим обзором литературы, оценивавшим заболеваемость и смертность у выживших после ИМ после первого года после события. Он основан на результатах эпидемиологических исследований, охватывающих не менее 10 лет наблюдения, у выживших после ИМ. В него были включены все исследования, опубликованные на английском языке с 1 января 2010 г. по июнь 2015 г.

Согласно нему, за этот период времени в Швеции было проведено четыре долгосрочных регистровых исследования [157, 170, 199, 368], одно исследование было проведено в Нидерландах [178, 198, 355, 367, 369], по одному исследованию – в Дании [179], Испании [381] и Великобритании [406]. Охватываемые годы исследований – 1985 – 2010 гг. Число включенных в исследование лиц колебалось от 1393 до 175 216. В датском исследовании был представлен анализ относительного риска (ОР) смерти от всех причин через 1 год после ИМ [179]. Референтная популяция состояла из жителей Дании в возрасте 30 лет и старше, не имевших ранее назначений сахароснижающих препаратов и не имевших в анамнезе ИМ [179]. ОР смерти от всех причин был повышен через 1-3 года и 3-5 лет после ИМ по сравнению с референтной популяцией и был выше у женщин, чем у мужчин [179]. ОР за период с января 1997 г. по июнь 2001 г. были аналогичны значениям за период с июля 2001 г. по декабрь 2006 г., положительной динамики выявлено не было [179]. Таким образом, наибольшее снижение смертности, по-видимому, происходило в течение первого года после ИМ, а не последующих лет [368].

В другом исследовании, проведенном в Швеции, сравнивалась предполагаемая смертность в исследуемой популяции (в возрасте 25-54 лет) в

течение 4 лет после индексного ИМ с ожидаемой в общей популяции, но данные за 1 год после этого события отдельно не сообщались [368]. Превышение наблюдаемой и ожидаемой смертности снизилось с ранних до более поздних периодов исследования у мужчин и в меньшей степени у женщин [368].

Эти данные подтверждаются недавно опубликованным большим анализом, объединившим данные о пациентах из Швеции – 54 841, Соединенных Штатов Америки – 53 909, Англии – 4653 и Франции – 961, который показал, что ежегодный риск смерти через 1 год после ИМ был более чем вдвое выше, чем в аналогичной возрастной группе населения в целом, причем около половины смертей были вызваны ССЗ [406].

В ходе исследования Saga Johansson et al. в разные его периоды выявили, что смертность после ИМ была выше у лиц с сахарным диабетом (СД), чем у лиц без СД [369]. Она увеличивалась с увеличением тяжести гипергликемии [381] и по мере снижения функции почек [198]. У женщин смертность была ниже, чем у мужчин [170,367], но в последние годы показатели стали более сходными между полами [170,368]. Более того, ряд других авторов указывают на то, что во многих исследованиях показана более высокая выживаемость у мужчин, чем у женщин [39]. Так, в исследовании K. Smolina et al. [293] 7-летняя выживаемость у мужчин после первичного ИМ составила 69%, после повторного – 42%, у женщин – 53% и 26% соответственно. В работе О.Н. Курочкиной и соавт. [41] выявлено статистически значимое снижение отдаленной выживаемости у женщин: 5-летняя выживаемость у мужчин равна 68%, а у женщин – 52%. Однако, при многофакторном анализе у женщин по сравнению с мужчинами не было выявлено увеличения риска смерти в госпитальный и отсроченный периоды [255]. Смертность возрастала с возрастом [255].

Значимые факторы риска смерти от всех причин у пациентов, перенесших ИМ, включали возраст, курение, артериальную гипертензию (АГ), СД, заболевания периферических артерий, мозговой инсульт (МИ) в анамнезе, хроническую болезнь почек (ХБП), ХОБЛ, хронические болезни печени и рак в анамнезе [255]. Показано, что первичное чрескожное коронарное вмешательство

(ЧКВ) снижает смертность от всех причин у пациентов с ИМ [381]. Похожие данные были получены и в Японии в ходе оценки одиннадцатилетнего прогноза у пациентов с ИМ и ЧКВ. Среди пациентов, включенных в 2004-2009 гг. и 2010-2014 гг. не было разницы в частоте сердечно-сосудистых смертельных исходов, повторных ИМ и коронарных шунтирований (КШ), но было отмечено статистически значимое снижение смертности от всех причин и увеличение времени до повторного ЧКВ [227].

Примечательно, что частота несмертельного ИМ/коронарной смерти в срок от 1 года до 5,5 лет после ОКС у стабильных пациентов была самой высокой после ИМбпST, за которой следовал неуточненный ИМ, а затем ИМпST [406]. И здесь стоит обратить пристальное внимание на группу пациентов с ИМбпST. Летальность и частота неблагоприятных исходов в этой группе пациентов вполне сопоставимы, а по данным некоторых исследований даже выше, чем среди пациентов с ИМпST (в частности, в регистре GRACE) [211,255]. В исследовании T. Maddox et al. [321] летальность за 2 года наблюдения среди пациентов с ОКСпST составила 7,6%, а среди пациентов с с ОКСбпST – 12,8%. За 3 года наблюдения среди пациентов с ИМбпST, по данным бразильского исследования ERICO-ECG летальность составила 19,7% [233], в китайском исследовании в течение 30 мес. – 20% [375], по данным американских исследователей – 12,2% [375].

По данным итальянских исследователей смертность пациентов с ОКСбпST за 5 лет наблюдения составила 42%, при наблюдении в течение 10 лет в английском исследовании PRAIS-UK – 46%, а по данным бразильского 10-летнего исследования, общая летальность этой категории пациентов была равна 38% [233,292,375]. При этом в исследовании PRAIS-UK негативное влияние на исход показали пожилой возраст, предшествующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ИМ в анамнезе, ишемические изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), а позитивное – ЧКВ в течение 6 мес. после индексного события и регулярный прием лекарственных препаратов. В этом аспекте интересно отечественное исследование, проведенное Бернс С.А. с соавт.

[59]. В него были включены 378 пациентов с ОКСбпСТ, общая смертность в течение 5 лет наблюдения составила 16,1%. На 5-летнюю выживаемость пациентов повлияло проведение коронарографии (КАГ) ($p=0,0001$) и ЧКВ в период пребывания в стационаре ($p=0,0039$).

Хотелось бы отметить, что у пациентов, перенесших ИМ, высок не только риск смертельного исхода, но и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Исследования показали, что риск развития ССЗ у лиц в первый год после ИМ выше, чем в последующие годы [176,406]. В крупном шведском регистровом исследовании, включившем 97 254 пациента, выписанных после ИМ, риск несмертельного ИМ, несмертельного инсульта или смерти от ССЗ (первичная комбинированная конечная точка (ККТ)) в течение первого года после индексного ИМ составил 18,3% [176]. Хотя риск был ниже в последующие 3 года, чем в первый год, он оставался относительно высоким: примерно каждый пятый пациент без ККТ в течение первого года имел несмертельный ИМ, несмертельный МИ или смерть от ССЗ в течение следующих 3 лет [176]. Аналогично, в четырехстрановом анализе (Швеция, США, Англия, Франция) смерть, МИ или повторный ИМ после первого года после ИМ произошли примерно у трети пациентов в течение последующих 3 лет [406]. Также к настоящему моменту проведено немало исследований, свидетельствующих о неблагоприятном, пусть и не всегда смертельном прогнозе у пациентов после ИМ и факторах риска, в том числе мало изученных – в частности, депрессии [266], применения внутриаортальной баллонной контрпульсации, пиковых уровней креатинкиназы-МВ [359], обструктивного апноэ сна [320], длительной лихорадки [347] и других. В ряде других работ произведены попытки разработки индексов с целью их прогнозирования [100,236].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о последовательном улучшении от ранних до более поздних периодов долгосрочной выживаемости и исходов ССЗ после ИМ, однако, по сравнению с общей популяцией, выжившие после ИМ остаются в группе более высокого риска, особенно пожилые люди и пациенты с АГ, СД, заболеваниями периферических артерий или МИ в анамнезе,

при наличии сердечной недостаточности, почечной недостаточности и ХОБЛ [369,406].

Высокий риск сердечно-сосудистых событий через 1 год после ИМ свидетельствует о том, что в этой группе пациентов требуется длительное наблюдение более 12 месяцев и указывает на особую потребность в улучшении вариантов лечения этих пациентов высокого риска.

Данные факты обуславливают важность и необходимость проведения долгосрочных проспективных исследований, посвященных изучению прогноза после ИМ и факторов, влияющих на него.

1.2. Регистровые исследования инфаркта миокарда

В течение длительного периода времени для изучения распространенности, особенностей течения и исходов заболеваний использовались данные обсервационных исследований, выполненных на случайно отобранных выборках пациентов.

Но в середине XX века стало ясно, что наиболее точный метод получения информации о реальном клиническом течении заболевания и его исходах в отдельных регионах или даже в отдельных медицинских учреждениях – регистровые исследования.

Е.М. Брук в публикации ВОЗ 1974 года определил регистры в медицинских информационных системах как «набор документов, содержащих единообразную информацию об отдельных лицах, собранную систематически и в полном объеме для достижения заранее заданной цели» [251]. Современное определение регистров звучит так: «Регистр пациентов – это организованная система сбора информации о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения» [251]. Необходимо отметить, что регистры имеют заранее оговоренную цель [47]. И именно это

обстоятельство отличает регистр от базы данных, не имеющей какой-то конкретной цели, и которая является простым накоплением клинических данных [332].

Регистровые исследования по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями и данными официальной статистики при условии соблюдения правил их проведения [81] обладают рядом преимуществ [119]: они включают широкий спектр всех последовательно поступивших пациентов, позволяют оценить предоставляемые медицинские услуги на различных уровнях, в рамках регистров возможно изучение орфанных заболеваний, они не ограничены во времени. Но вместе с тем регистровые исследования не лишены и недостатков: зачастую невозможно осуществить контроль анализируемых данных, включаемые пациенты – очень разнородные, с массой неизвестных факторов, влияющих на исходы лечения, в связи с чем, в рамках регистра сложно сформировать группы сравнения внутри регистров; к тому же неоднородность пациентов может искажать полученные результаты. Искажение результатов исследований из-за разнородности пациентов и фактора приверженности может стать причиной неправильной оценки результатов анализа влияния лекарственных препаратов на развитие клинических исходов [266, 282]. Необходимо помнить, что существуют четкие правила проведения регистров [81]. И, если эти правила нарушаются, как бывает во многих исследованиях, то исследование в строгом смысле регистровым не является. В первую очередь это касается способов включения больных: классический регистр подразумевает сплошное включение за строго определенный срок всех больных в соответствии с целью регистра [47].

В настоящее время часть недостатков регистровых исследований можно нивелировать совершенствованием статистической обработки: так существуют специальные статистические подходы, позволяющие имитировать в рамках регистра рандомизированное клиническое исследование (например, методика «propensity matching score») [82, 348].

Значимая роль регистров подчеркивается и в клинических рекомендациях, в которых указано, что для «подтверждения, что ежедневная клиническая практика осуществляется в соответствии с рекомендациями, необходимы обзоры и регистры, тем самым замыкая цепь между клиническими исследованиями, написанием рекомендаций и их внедрением в клиническую практику» [23].

Следует отметить то, что значимым преимуществом регистров является их большая по сравнению с другими исследованиями длительность, но такие регистры, при которых период наблюдения за пациентами после ИМ был бы длительным и составил более 5-7 лет, при условии сплошного включения пациентов в исследование, в настоящее время единичны.

Грамотно и правильно спланированные и проведенные регистры, являются ценным источником информации как для практического здравоохранения, так и для науки.

1.2.1. Зарубежные регистры инфаркта миокарда

Зарубежные регистры острого ИМ многочисленны, при этом большинство из них ограничивается включением пациентов, проживающих на одной, пусть и многочисленной территории, к тому же срок наблюдения в этих регистрах ограничен: чаще – периодом госпитализации и первым месяцем после ИМ, реже – 6-12 месяцами после ИМ. Более длительный период наблюдения – скорее исключение, нежели правило. Более того, в подавляющем числе таких регистров пациенты включаются в период госпитализации по поводу референсного ИМ, то есть это стационарные пациенты, у которых в дальнейшем оцениваются исходы. К тому же эти регистры характеризуются невысоким откликом пациентов в ходе проспективного наблюдения и в ряде случаев они носят описательный характер, в них не устанавливается связь между факторами риска и исходами.

Но преимуществом некоторых зарубежных регистров является то, что значительная часть из них включает два и более исследования, проведенных с

временным интервалом, что позволяет анализировать качество ведения пациентов с ИМ в динамике.

Важными с точки зрения качества ведения больных в стационаре, выполнения методов ЧКВ, ТЛТ и консервативной терапии явились регистры CRUSADE [205,322,407], Euro Heart Survey, объединивший два регистра: EHS-ACS-I и EHS-ACS-II [128,391], итальянские регистры BLITZ [230], BLITZ-2 [231], BLITZ-3 [177] и BLITZ-4 [363], чешские регистры CZECH-1 [385] и CZECH-3 [401], однако в них не изучался отдаленный прогноз.

Краткосрочный и отдаленный прогноз после ИМ изучался в ряде других зарубежных регистров, приводимых ниже.

Широко известен регистр ИМ в Дании [313], нескорректированная однолетняя смертность в котором составила 28,1% для всех включенных пациентов, 30,5%, 20,5% и 54,8% для пациентов с ИМпСТ, ИМбпСТ и полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ). Более низкая годовая смертность наблюдалась у пациентов, поступивших в течение 12 часов с момента появления симптомов, по сравнению с пациентами, поступившими позже 12 часов после появления симптомов: 22,9% против 38,5%. Среди пациентов с ИМпСТ меньшая однолетняя смертность наблюдалась у пациентов, у которых была предпринята стратегия раннего вмешательства по сравнению с пациентами, получавшими консервативное лечение: 10,0% против 49,5%, $P < 0,001$.

Долговременным проспективным многонациональным регистром, на основании которого была создана одноименная шкала и который внес значительный вклад в формирование рекомендаций по лечению ОКС, является регистр GRACE. Реперфузионная терапия в нем применялась у 62% пациентов с ИМ. Через 6 месяцев после выписки показатели смертности оставались схожими, как и летальности в стационаре, и составили – 4,8% у пациентов с ИМпСТ, 6,2% у пациентов с ИМбпСТ, 3,6% у пациентов с нестабильной стенокардией. Примерно 1 из 5 пациентов были повторно госпитализированы по поводу ССЗ в течение 6-месячного наблюдения, и примерно 15% каждой из соответствующих когорт исследования подверглись ЧКВ во время наблюдения [162, 371].

При анализе объединенных данных регистров GRACE с данными Канадского регистра CANRACE и регистра Canadian ACS2 были получены данные о 10 667 пациентах с ОКСбпСТ в период с 2002 по 2008 гг. В дальнейшем был проведен анализ двухлетних исходов, показавший, что в ближайшем прогнозе смертность выше от ОКСпСТ, в то время как в отдаленном периоде вероятность неблагоприятного исхода возрастает в обеих группах (ОКСпСТ, ОКСбпСТ) и в большей степени у пациентов с ОКСбпСТ [298].

Также интересен проспективный регистр, проведенный в Великобритании. Частота смерти или несмертельного ИМ в нем через 6 месяцев составила 12,2%, а частота ККТ, объединившей смерть, повторный ИМ, рефрактерную стенокардию или повторную госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии через 6 месяцев – 30%. В многофакторном анализе пациенты старше 70 лет имели втрое больший риск смерти или нового ИМ по сравнению с пациентами моложе 60 лет ($p<0,01$), а пациенты с депрессией ST или блокадой ножек пучка Гиса на ЭКГ имели в пять раз больший риск, чем пациенты с нормальной ЭКГ ($p<0,001$). Аспирин был назначен 87%, а гепарин – 72% пациентов, находившимся в стационаре. Через 6 месяцев наблюдения 56% пациентов не получали никакой гиполипидемической терапии, а частота КАГ и любой реваскуляризации составила 27% и 15% соответственно [183].

Канадский регистр ОКС представлял собой проспективное наблюдательное исследование пациентов, поступивших с подозрением на ОКС. Из 4627 пациентов с окончательным диагнозом ОКС Q-ИМ был у 27,7%, не-Q-ИМ – у 33,2% и нестабильная стенокардия – у 39,1%. Во время госпитализации КАГ и реваскуляризация были выполнены у 39,6% и 20,3% пациентов соответственно. При выписке 87,8%, 76,4%, 56,0%, и 54,8% пациентов были назначены аспирин, БАБ, ИАПФ и гиполипидемические средства соответственно. Нескорректированные показатели смертности за 1 год для выживших в больнице составили 6,5%, 10% и 5,4% для групп с Q-ИМ, с не-Q-ИМ и нестабильной стенокардией соответственно ($p<0,0001$). Эта разница в уровне смертности оставалась значительной после корректировки на другие прогностические

показатели, в то время как использование КАГ и реваскуляризации после выписки было одинаковым у всех пациентов. Через 1 год меньшее количество пациентов принимало аспирин и БАБ, в то время как использование гиполипидемической терапии увеличилось (все значения $p < 0,0001$). Несмотря на сходные показатели КАГ и реваскуляризации после выписки, пациенты с не-Q-ИМ имели худшие исходы в течение 1 года [322].

В проспективный регистр в Южной Африке (2007-2008) было включено 615 пациентов, во время госпитализации большинство пациентов получали аспирин (94%) и гиполипидемические препараты (91%); 69% получали БАБ и 66% – ИАПФ/сартаны. ТЛТ применялась только у 18% пациентов, КАГ – у 93% пациентов, из которых 53% перенесли ЧКВ и 14% были направлены на операцию КШ. Клопидогрел был назначен при выписке из стационара 62,2% пациентов. Смертность от всех причин через 12 месяцев составила 5,7% и была выше у пациентов с ОКСпST по сравнению с ОКСбпST (6,7% против 5,0%, $p < 0,0001$). Клинические факторы, связанные с более высоким риском смерти в течение 12 месяцев: возраст ≥ 70 лет, наличие СД при поступлении и наличие в анамнезе МИ/транзиторной ишемической атаки (ТИА) [362].

Безусловно, заслуживает внимания и регистр SWEDENHEART, который, прежде всего, интересен тем, что показал важность соблюдения клинических рекомендаций с целью улучшения прогноза на основании данных реальной клинической практики. В ходе него были проанализированы 105 674 случаев ИМпST с 1995 по 2014 гг. Частота реперфузии увеличилась с 66,2% до 81,7%, первичного ЧКВ с 4,5 % до 78,0%; приема двойной антитромбоцитарной терапия с 0% до 89,6%, статинов с 14,1% до 93,6%, БАБ с 78,2% до 91,0% и ИАПФ/сартанов с 40,8% до 85,2% ($p < 0,001$ для всех). Годичная смертность снизилась с 22,1% до 14,1%. Стандартизированный коэффициент заболеваемости по сравнению с общей популяцией снизился с 5,54 до 3,74 ($p < 0,001$). Смертность от ССЗ снизилась с 20,1% до 11,1%, частота ИМ – с 11,5% до 5,8%, МИ – с 2,9% до 2,1%, ХСН – с 7,1% до 6,2%. Изменения в лечении и исходах были наиболее выражены в период с 1994 по 2008 гг. [271, 281, 366].

Интересны объединенные данные 5 одномесячных регистров, проведенных с интервалом в 5 лет во Франции с 1995 по 2015 гг., включившие 14 423 пациента с острым ИМ (59% ОКСпСТ), поступивших в отделения интенсивной терапии во Франции, за этот период средний возраст снизился с 66 ± 14 лет до 63 ± 14 лет у пациентов с ОКСпСТ; он оставался стабильным (68 ± 14 лет) у пациентов с ОКСбпСТ, тогда как частота СД, ожирения и АГ увеличивались. В острой стадии частота первичного ЧКВ увеличилась с 12% (1995 г.) до 76% (2015 г.) у пациентов с ОКСпСТ. У пациентов с ОКСбпСТ через 72 часа после поступления частота ЧКВ увеличилась с 9% (1995 г.) до 60% (2015 г.). Шестимесячная смертность последовательно снижалась у пациентов с ОКСпСТ с 17,2% в 1995 году до 6,9% в 2010 году и 5,3% в 2015 году; она снизилась с 17,2% до 6,9% в 2010 году и 6,3% в 2015 году у пациентов с ОКСбпСТ. Смертность все еще снижалась после 2010 года у пациентов с ОКСпСТ без реперфузионной терапии, в то время как дальнейшее снижение смертности не было обнаружено у пациентов с ОКСпСТ с реперфузионной терапией или у пациентов с ОКСбпСТ, независимо от того, лечились они ЧКВ или нет [135].

Примечательным является исследование, включившее 22 875 пациентов с острым ИМ из Корейской рабочей группы регистра ИМ. Госпитальная летальность в нем составила 4,4%, а 6-месячная летальность после выписки – 2,2% [200].

С точки зрения длительности наблюдения крайне интересен португальский регистр ОКС ProACS, длившийся 15 лет – с 2002 по 2016 гг. До 2016 г. в него был включен 45 141 пациент. Базовые характеристики пациентов оставались неизменными на протяжении многих лет. В 44% случаев регистрировался ИМпСТ. За годы наблюдения отмечено значительное улучшение ведения пациентов. В частности, частота реперфузии при ИМпСТ увеличилась до 84%, в основном за счет первичного ЧКВ (только 5,2% лечились ТЛТ в 2016 году). На протяжении всего периода проведения регистра частота применения ацетилсалициловой кислоты оставалась стабильной; но был отмечен прогрессивный рост использования ингибиторов P2Y₁₂ (от 23,9% до 92,6%,

$p < 0,001$), а также двойной антитромбоцитарной терапии (23,1% для 91,7%, $p < 0,001$). За годы проведения регистра увеличилась частота соблюдения клинических рекомендаций (по сравнению с 2002 г.), она составила 60,3% в 2011 году и 56,3% в 2016 году, $p = 0,014$. Среди препаратов, влияющих на прогноз, наблюдалось прогрессивное увеличение использования ИАПФ, БАБ и статинов на 26%, 22% и 30% соответственно ($p < 0,001$), при этом статины в 2016 году использовались в 95% случаев. Улучшение лечения сопровождалось сокращением внутрибольничной летальности, в 2002 г. она составляла 6,7%, а в 2016 г. – 2,5%, причем среди пациентов с ИМпСТ она снизилась с 9,8% до 3,4%, а среди пациентов с ОКСбпСТ с 5,2% до 1,7%. Что касается смертности при последующем наблюдении, то исследователи сообщают об имеющейся у них неполной информации и невозможности качественно ее оценить. Действительно, среди выживших пациентов при шестимесячном наблюдении получены сведения о только 44,6% пациентов, шестимесячная смертность среди них составила 5,2% [398].

В регистре NORIC (часть Норвежского регистра сердечно-сосудистых заболеваний NCDR), являющимся национальным регистром здоровья, идентифицирующим личность, который не требует согласия зарегистрированного лица, в период с 1 января 2013 г. по 13 июня 2018 г. было зарегистрировано 10524 пациента с ОКСпСТ. Число пациентов с ОКСпСТ, подвергнутых ЧКВ, составило 53 в 2015 г., 50 в 2016 г. и 52 в 2017 г. на 100 000 населения. Для пациентов моложе 80 лет при поступлении показатели смертности составили 4,9%, 6,8% и 8,0% в течение 30 дней, 365 дней и 730 дней соответственно. Для пациентов старше 80 лет при поступлении смертность составила 8,3%, 15,6% и 19,0% на 30-е, 365-е и 730-е сутки соответственно [312].

Исследователи из Малайзии и Швеции провели сравнительное исследование национальных регистров ОКС своих стран. Это Малазийский Национальный регистр – NCVD-ACS (2012-2016) и Шведский регистр – RIKS-NIA (2005-2016) [312, 365]. Авторы исследования призвали создавать

национальные регистры ОКС идентичными, с целью анализа данных и решения задач по снижению сердечно-сосудистой смертности на мировом уровне [246].

При этом, в регистре NCVD-ACS авторы проводят анализ факторов риска по влиянию на отдаленный прогноз с учетом пола и сопоставляют данные о 35 232 пациентов с ОКС (79,4% мужчин и 20,6% женщин), включенных с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2016 г. с уже опубликованными данными о 13 591 пациенте с ОКС (75,8% мужчин и 24,2% женщин), включенных в период с марта 2006 г. по февраль 2010 г. Они приходят к выводу о том, что однолетняя скорректированная смертность остается значительно более высокой у женщин с ОКСпST [312, 365].

А в регистре RIKS-NIA авторы оценивают влияние лекарственной терапии, в частности БАБ, тикагрелора и других лекарственных препаратов, на отдаленный прогноз. В этом регистре пациенты, не получавшие БАБ, в течение года после ИМ имели большее число ИМ – 5,7% против 1,0%, $p=0,02$, при этом группы пациентов не различались по уровню смертности и числу госпитализаций ССЗ [109,164].

В Италии также созданы два крупных регистра ОКС, которые последовательно начали свою работу: START-ANTIPLATELET и регистр EYESHOT. Регистрация пациентов проводилась с декабря 2013 г. по июнь 2016 г. Всего было включено 3 756 больных ОКС, из них 1 171 пациент включен в регистр START-ANTIPLATELET, 2 585 больных – в регистр EYESHOT. В настоящее время проводится проспективный анализ пациентов, включенных в исследование [276].

1.2.2. Регистры инфаркта миокарда в Российской Федерации

Из российских регистров заслуживают внимания регистры семейства РЕКОРД [92,93,116,117,118,229], Люберецкие исследования смертности (ЛИС) [44,80], Томский [18] и Хабаровский регистры [107], регистр ПРОФИЛЬ-ИМ [53].

В регистр РЕКОРД с 1 ноября 2007 г. по 10 февраля 2008 г. были включены 796 больных с подозрением на ОКС. Внутригоспитальная смертность составила 13,2%. Первичная реперфузионная терапия была применена у 51,6% больных с ОКСпST: ТЛТ – у 62,2%, первичное ЧКВ – у 36,2% больных. Данные о проведении инвазивного лечения при ОКСпST получены для 96,4% больных. При выписке из стационара пациентам с ОКСпST назначались: аспирин в 90,0% случаев, тиклопидин в 1,0%, клопидогрель в 40,0%, БАБ в 94,7%, ИАПФ в 86,0%, БРА в 3,8%, статины в 85,6%, нитраты в 44,0%, диуретики в 36,4%, антагонисты альдостерона в 13,9%, блокаторы кальциевых каналов (БКК) в 19,6% случаев. Большая часть больных с ОКСбпST (79,6%) получали консервативное лечение. Аспирин больным с ОКСбпST при выписке был назначен 84,9% больных, тиклопидин – 1,3%, клопидогрель – 18,0%, БАБ – 84,7%, ИАПФ – 76,7%, БРА – 4,2%, статины – 62,7%, нитраты – 48,0%, диуретики – 33,3%, антагонисты альдостерона – 11,3%, БКК – 27,6% больных [177]. Через 6 месяцев после ОКС были получены сведения о 340 больных (всего 43% от включенных). После выписки из стационара 4,8% умерли и 4,8% перенесли нефатальный ИМ. Больные с событиями по сравнению с пережившими 6 мес. после выписки без событий были старше, чаще при поступлении имели признаки сердечной недостаточности (класс по Killip \geq II). Из умерших после выписки больных, ни один не был подвергнут инвазивному лечению за время госпитализации, эти больные реже по сравнению с выжившими получали аспирин в стационаре, им реже назначали аспирин и статины при выписке. Смертность больных ОКСпST, подвергнутых первичному ЧКВ, на протяжении 6 мес. после выписки была ниже, чем тех, кого лечили консервативно (7,7% и 28,0%; $p=0,035$). Несмотря на то, что авторы подвергли полученные результаты статистическому анализу, ввиду малого отклика пациентов, делать однозначные выводы на их основе представляется нецелесообразным [117].

Последующий регистр РЕКОРД-2 с 1 апреля 2009 г. по 1 апреля 2011 г. включил 1656 пациентов с ОКС, мужчин 57,1%. У 56,5% из них был ОКСбпST. Средний возраст – $64,3 \pm 12,9$ года [118]. Сравнение данных регистров РЕКОРД и

РЕКОРД-2, выполненных с интервалом около 2 лет, выявило только умеренное приближение к современным для времени их проведения рекомендациям по госпитальному лечению ОКСбпСТ. И это не сопровождалось увеличением частоты ЧКВ и улучшением исходов, особенно у пациентов высокого риска [93]. Летальность между РЕКОРД и РЕКОРД-2 значимо не различалась ни при ОКСпСТ (21,2% против 20,0%, $p=0,84$), ни при ОКСбпСТ (2,7% против 4,2%, $p=0,24$) [92]. Отдаленные исходы в данном регистре не анализировались.

В регистр РЕКОРД-3 было включено 2370 пациентов (мужчин 61%, средний возраст $64,6 \pm 12,0$ года, ОКСпСТ – 37%). КАГ выполнена у 70% пациентов с ОКСпСТ и у 46% – с ОКСбпСТ. У 39% пациентов с ОКСпСТ проведено первичное ЧКВ. ТЛТ проведена у 32% пациентов. У 52% после ТЛТ выполнено ЧКВ. Всего реперфузионное лечение при ОКСпСТ получили 68% пациентов. При ОКСбпСТ ЧКВ проведено у 20% пациентов, из них у 32% в первые 2 ч., еще у 32% от 2 до 24 ч., у 26% от 24 до 72 ч. от времени поступления. Ацетилсалициловая кислота в стационаре назначена 88% пациентов, клопидогрел – 71%, тикагрелор – 14%, двойная антитромбоцитарная терапия – 86%, ИАПФ/сартаны – 81%, БАБ – 84%, статины – 87%. За время госпитализации (медиана 10 дней) умерли 10% больных ОКСпСТ и 5% – с ОКСбпСТ. 12-месячный контакт был осуществлён с 966 пациентами (64,5% от тех, с кем пытались связаться и 43,0% от всех выписанных). Частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара, за 12 мес. после ОКС составила 8,4% (4,8% при ОКСпСТ и 10,5% при ОКСбпСТ; $p=0,001$), сумма событий смерть+ИМ+МИ составила 12,8% (8,4% при ОКСпСТ и 15,4% при ОКСбпСТ; $p=0,001$). Смертность за 12 мес. от начала ОКС составила 15,8% (18,3% при ОКСпСТ и 14,2% при ОКСбпСТ; $p=0,01$), сумма событий смерть+ИМ+МИ за 12 мес. от начала ОКС составила 19,9% (21,4% при ОКСпСТ и 18,9% при ОКСбпСТ; $p=0,3$). Доля пациентов, которые через 12 мес. продолжали принимать назначенные им при выписке из стационара аспирин, клопидогрел, тикагрелор, ИАПФ/ БРА, БАБ и статины составляла 83,4%, 47,8%, 28,1%, 66,8%, 77,3% и 68,7%, соответственно. Была оценена связь «полноты лечения» через 6 мес. от

начала ОКС с частотой смертельных исходов через 12 мес. У пациентов, которые через 6 мес. после ОКС принимали ≥ 2 групп медикаментозных препаратов (двойная антитромбоцитарная терапия, БАБ, ИАПФ/БРА, статины) частота смертельных исходов через 12 мес. была значимо меньше по сравнению с теми, кто принимал ≤ 1 групп (1,4% против 4,9%; $p=0,01$). Предикторами, увеличивающими риск смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара за 12 мес. от начала ОКС, стали возраст ≥ 75 лет и элевации сегмента ST ≥ 1 мм на исходной ЭКГ, уменьшающими его выполнение – КАГ в стационаре [116].

В регистре ЛИС-1 в Люберецком районе Московской области с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г. было включено 1133 больных с ИМ. В дальнейшем (в среднем через 1,75 года, максимально – через 3,9 года) оценивали жизненный статус больных и определяли факторы, влиявшие на прогноз жизни. В стационаре умерли 172 (15,2%) больных, остальные (961) были выписаны из стационара. Жизненный статус удалось установить у 850 человек, у 111 пациентов он остался неизвестным. Из 850 человек умерли 191 (19,9% от общего числа выписанных из стационара), в 82% случаев причинами смерти были различные осложнения ИБС. Основными факторами, определявшими неблагоприятный прогноз жизни, были пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, факт перенесенного ранее ИМ, наличие СД, а также ряд показателей, отражающих течение острого ИМ: любые развившиеся в остром периоде осложнения, различные виды нарушения ритма и проводимости, зарегистрированные на ЭКГ, нарушения функции миокарда (локальные или глобальные), выявленные при эхокардиографии (ЭхоКГ). Также отчетливо проявили свое положительное влияние на показатели смертности ИАПФ, назначавшиеся до ИМ, а также тромболитики, БАБ и антиагреганты, назначавшиеся в остром периоде заболевания [44]. Следующим из этого семейства регистром ОКС был регистр ЛИС-3, в него включались пациенты с 01 марта 2013 г. по 31 июля 2015 г. В отличие от регистра ЛИС-1 ЛИС-3 – проспективное исследование. В регистре ЛИС-3 пациенты чаще имели СД в анамнезе, реже – диагностированную ИБС и стенокардию напряжения. ОКС стал

первым проявлением ИБС у 64% пациентов регистра ЛИС-3 и у 31,4% пациентов регистра ЛИС-1. В регистре ЛИС-1 больничная летальность составила 15,2%, а в регистре ЛИС-3 – 19,4% ($p>0,05$). В обоих регистрах риск госпитальной летальности увеличивался с возрастом. Наличие ФП в анамнезе увеличило риск госпитальной летальности по данным регистра ЛИС-3 и риск смерти в отдаленном периоде по данным регистра ЛИС-1. Наличие в анамнезе АГ и стенокардии напряжения снизило риск госпитальной летальности по данным регистра ЛИС-3, по данным регистра ЛИС-1 ни один из этих факторов не повлиял на ближайшие исходы, а наличие гипертрофии ЛЖ снизило риск госпитальной летальности [80].

В работу А.А. Гарганеевой с соавт. (Томский регистр) включались пациенты, выжившие после перенесенного в 2007 г. ИМ и зарегистрированные в базе данных Регистра острого ИМ ($n=439$). Проспективное наблюдение осуществлялось на протяжении 5 лет после индексного события (сведения были получены в отношении 82% от всех пациентов, включенных в исследование). Летальность пациентов, включенных в исследование, в течение первого года после ИМ составила 11%, через 5 лет наблюдения — 35%. В общей структуре причин летальных исходов преобладали случаи повторного ИМ – 37%. Хроническая ИБС фигурировала в качестве причины смерти в 21% случаев, у 2% умерших диагностировалось фатальное ОНМК, тромбоэмболия легочной артерии стала причиной 5% летальных исходов, у 5% пациентов констатирована внезапная сердечная смерть. Причины, не связанные с патологией ССЗ, привели к летальным исходам у 17% пациентов [18].

В Хабаровский регистр острого ИМ были внесены сведения о 321 пациенте, последовательно госпитализированных в региональный сосудистый центр г. Хабаровска в период с 01 января 2014 г. по 31 марта 2014 г. (55,1 % пациентов с ИМпST, 42,1% с ИМбпST и 2,8% пациентов с ранним рецидивом ОИМ и с ранней постинфарктной стенокардией). ЧКВ при ИМпST выполнялось в 79,6% случаев, при ИМбпST – в 42 % случаев ($p<0,001$). Число летальных исходов среди пациентов без ЧКВ было статистически значимо выше в группе

ИМпСТ по сравнению с аналогичными пациентами с ИМбпСТ ($p < 0,001$). По данным проспективной части Хабаровского регистра из 292 пациентов, выписанных из регионального сосудистого центра, жизненный статус через 2,5 года удалось установить у 93,8 %, из которых умерли 16,4% или 15,4% от всех выписанных из стационара. В структуре смертности доля умерших от ССЗ составила 86,6 %. Показатели отдаленной летальности среди пациентов с ИМпСТ и ИМбпСТ достоверно не различались. Регистр ИМ выявил предикторы неблагоприятного исхода, продемонстрировал недостаточную частоту приема современных лекарственных препаратов во вторичной профилактике после референсного ИМ, особенно в отношении статинов и двойной антитромбоцитарной терапии. Приверженность пациентов длительной медикаментозной терапии по данным регистра оказалась низкой. Предикторы смертельного исхода через 2,5 года после референсного ИМ: сопутствующие церебро-vasкулярное заболевание, СД, наличие острой сердечной недостаточности II-IV класса по Killip, возраст > 75 лет, отсутствие антигипертензивной терапии на догоспитальном этапе, ФВ < 40 %, неприем антиагрегантов в нагрузочной дозе, назначение диуретиков на стационарном этапе, постоянная форма ФП, повышенный креатинин 120 мкмоль/л и более, неприем БАБ на догоспитальном этапе [107].

В регистр ПРОФИЛЬ-ИМ были включены 160 больных, обратившихся в одну из поликлиник г. Москвы после перенесенного ОИМ. Общий срок наблюдения составил 1,5 года. Первичная ККТ включала смерть от любой причины, сердечно сосудистые события (нефатальный ИМ, нефатальный МИ), экстренные госпитализации по поводу ССЗ, значимые нарушения ритма сердца. За год наблюдения умерло 16 больных (10%). Не удалось установить жизненный статус 4-х больных. Большая часть смертей была обусловлена сердечно-сосудистыми осложнениями, у четверти больных причиной смерти стал повторный ИМ. За 12 мес наблюдения события, объединенные в ККТ произошли у 42 больных. ККТ чаще развивалась у пожилых, у больных, имевших те или иные осложнения в остром периоде ИМ, у больных с отеками на момент

обследования в поликлинике, предъявлявших жалобы на одышку, а также с частотой сердечных сокращений (ЧСС) > 70 мин в мин. Наличие нормальных показателей артериального давления (АД) в пределах 120/80-139/89 мм рт.ст. и ЧСС на уровне 60-70 в мин. имело положительное прогностическое влияние [53].

Таким образом, анализ доступных нам литературных источников подтвердил целесообразность создания лонгитудинального (4-6 и более лет) ретро-проспективного регистра пациентов, перенесших ИМ, а не госпитализированных с диагнозом ОКС или острый ИМ, в строгом соответствии с правилами проведения регистров и анализа отдаленных исходов, с целью улучшения диагностики и лечения постинфарктных больных на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи.

1.3. Приверженность пациентов к лечению

Согласно ВОЗ приверженность к лечению определяется как «степень, в которой поведение человека (включая прием лекарств) соответствует согласованным рекомендациям врача» [197, 327].

Терапия, соответствующая медицинским рекомендациям, доказала свою эффективность в уменьшении симптомов, болезни и в предотвращении или минимизации осложнений, однако показатели приверженности к долгосрочной фармакотерапии, как правило, составляют примерно 50 – 60%, независимо от типа заболевания, терапевтического режима или критериев измерения [203, 208, 289, 304]. ВОЗ в своем отчете о лекарствах за 2003 г. о приверженности утверждает, что «повышение эффективности вмешательств по соблюдению режима лечения может иметь большее влияние на здоровье населения, чем любое улучшение конкретного лечения» [197].

1.3.1. Краткосрочная и долгосрочная приверженность пациентов с ИМ к лечению

Несоблюдение предписанного лечения является серьезным ограничением длительного лечения у пациентов после ИМ, что может быть связано с медицинскими, социальными и экономическими последствиями, так как приводит к увеличению заболеваемости и смертности и вызывает дополнительные расходы для системы здравоохранения [201, 340, 370, 373, 383].

Широко известен многоцентровой проспективный регистр, проведенный Р. Но et al. [267]. В него было включено 1521 пациентов с ИМ, которым при выписке были назначены аспирин, БАБ и статины. Пациенты, которые прекратили прием всех лекарств через 1 месяц, имели более низкую однолетнюю выживаемость (88,5% против 97,7%, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать одно или более лекарств. В многофакторном анализе выживаемости прекращение медикаментозной терапии было независимо связано с более высокой смертностью – ОР 3,81; 95% ДИ (1,88-7,72).

При этом столь раннее прекращение терапии – не редкость и среди пациентов, подвергнутых ЧКВ. Согласно ранее опубликованному исследованию, только около 54% пациентов придерживались антиагрегантной терапии в течение первого года после ИМ. При этом у тех, кто не придерживался предписанного приема лекарств вероятность повторного возникновения ОКС в 4 раза выше и в два раза чаще необходимость во внеплановой кардиологической госпитализации [274]. В регистре PREMIER среди пациентов с имплантированными стентами с лекарственным покрытием при ИМ, выписанных на антиагрегантной терапии, почти 14% пациентов прекратили прием лекарств в течение первых 30 дней. У пациентов, которые прекратили терапию, была в 9 раз больше вероятность смерти и в 1,5 раза выше вероятность повторной госпитализации в течение следующих 11 месяцев [344]. В исследовании, опубликованном Latry et al. [214], частота прекращения двойной антитромбоцитарной терапии минимум на месяц в течение

первых 3 месяцев составила 18,6% и 49,1% в течение 12 месяцев у пациентов, подвергнутых ЧКВ при ИМ. И это несмотря на то, что традиционно приверженность к антитромбоцитарной терапии считается наивысшей. Так Ł. Pietrzykowski et al. [302] в своей работе установили, что приверженность лечению, выраженная в виде средней продолжительности прекращения терапии в течение одного года наблюдения, была самой низкой для статинов по сравнению с ИАПФ и ингибиторами рецепторов P2Y₁₂. С другой стороны, наиболее высокая распространенность отсутствия начала терапии после выписки была выявлена именно для ингибиторов P2Y₁₂ (11,3%). Dayoub et al. [209] показал еще более высокую долю пациентов (19,3% в 2016 г.), которые не начинали лечение ингибиторами P2Y₁₂ в течение 30 дней после выписки. Факторами отсутствия начала или прекращения терапии после выписки являлись возраст, профессиональный статус и уровень образования [209]. При этом исследования разных авторов говорят о неоднозначном их влиянии на приверженность (как на инициацию, так и на продолжение терапии). Пожилые пациенты имеют более высокую вероятность отсутствия начала терапии после выписки или прекращения терапии любым из препаратов; однако в то же время для них характерна более низкая вероятность постоянного прекращения терапии по сравнению с более молодыми пациентами [209]. D'Ascenzo et al. [273] указывают, что пожилой возраст является предрасполагающим фактором к кровотечениям во время антитромбоцитарной терапии, что может привести к более частому прекращению лечения у этой группы пациентов. Вместе с тем, Esposti et al. обнаружили более низкую приверженность терапии статинами у более молодых пациентов [141], в то время как Zhu et al. сообщалось то же самое в отношении ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ [239].

Напротив, Naderi et al. [137], а также Wong et al. [151] не продемонстрировали никакой связи между возрастом и приверженностью. Вероятность прекращения терапии выше у безработных пациентов [151, 204, 238, 239, 303], но у работающих пациентов была более высокая вероятность отсутствия начала терапии ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов и статинами после

выписки [302]. В отличие от предыдущих исследований, в которых сообщалось о более высоком уровне приверженности у пациентов со средним и высшим образованием [204,344], Pietrzykowski Ł. et al. [302] обнаружили, что у этих пациентов высока вероятность отсутствия начала терапии после выписки ингибиторами рецепторов P2Y12.

Но как показывают большинство исследований в значительном числе случаев терапия инициируется, а пациенты наиболее склонны прекращать ее между 2-м и 3-м кварталами наблюдения [137, 140, 210, 275, 334, 344].

Приверженность к лечению переменчива и снижается со временем. В исследовании Ł. Pietrzykowski et al. [302] оценивали приверженность к ИАПФ, ингибиторам рецепторов P2Y12 и статинам у 225 пациентов после ИМ, подвергнутых первичному ЧКВ в возрасте 30-91 года. Достаточная приверженность была определена как $\geq 80\%$. В течение 1 года наблюдения приверженность ко всем трем классам препаратов составила $64 \pm 25\%$, в том числе $67 \pm 32\%$ для ИАПФ, $62 \pm 34\%$ для ингибиторов рецепторов P2Y12 и $64 \pm 32\%$ для статинов. Наблюдалось постепенное снижение приверженности с $65\% \pm 26\%$ в первом квартале наблюдения до $51\% \pm 34\%$ в последнем квартале наблюдения ($p < 0,00001$). Достаточная приверженность ко всем классам препаратов была обнаружена только у 29% пациентов в течение всего периода наблюдения (44% для ИАПФ, 36% для ингибиторов рецепторов P2Y12 и 41% для статинов).

В другой работе [339] было показано еще большее снижение приверженности к терапии в течение первого года после ИМ: 47,6% пациентов были привержены приему двойной антитромбоцитарной терапии, 23,5% – гиполипидемических препаратов, 47,3% – ИАПФ/БРА и 88,1% – БАБ. Пациенты с высокой приверженностью имели значительно сниженный риск смертности от всех причин и major adverse cardiac events (MACE).

Интересна работа Bansilal et al. [155], в которой были проанализированы данные о 4015 пациентов после ИМ. В этом исследовании пациенты по соблюдению рекомендаций (числу дней приема лекарственных препаратов по

отношении к должному) были стратифицированы как полностью приверженные ($\geq 80\%$), частично приверженные (от $\geq 40\%$ до $\leq 79\%$) или неприверженные ($< 40\%$). В течение 2 лет в группе пациентов после ИМ группа пациентов полностью приверженная к лечению имела значительно более низкую частоту МАСЕ, чем неприверженные (18,9% против 26,3%, OR=0,73; $p=0,0004$) и частично приверженные (18,9% против 24,7%, $p=0,02$) группы. Полностью приверженная группа снизила затраты на одного пациента при госпитализации с ИМ на 369 и 440 долларов США по сравнению с частично приверженной и неприверженной группами пациентов соответственно.

Представляет интерес очень позитивное исследование, проведенное в Норвегии [279]. Оно включило 42707 пациентов в возрасте до 85 лет, выписанных живыми из больницы после ИМ в 2009-2013 гг. Пациенты наблюдались в течение 24 месяцев. Большинству пациентов была выписана антитромбоцитарная терапия: в виде монотерапии в 19% случаев и в виде двойной терапии в 72% случаев, статины – в 90%, БАБ – в 82% и ИАПФ/БРА – в 60%. Приверженность к назначенным препаратам была высокой: через 12 месяцев после ИМ 84% пациентов все еще принимали аспирин, 84% – статины, 77% – БАБ и 57% – ИАПФ/БРА. Во время наблюдения было произведено несколько корректировок препарата и дозы. Никаких существенных различий в приверженности к лекарственным препаратам не наблюдалось между пациентами с ЧКВ и без ЧКВ, а также между пациентами в возрасте до 75 лет и в возрасте 76-84 лет.

Приверженность к лечению в течение первого года после ИМ была оценена в Венгерском регистре ИМ [139] в период с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2014 г. Высокая приверженность ($> 80\%$) была обнаружена по отношению к клопидогрелю, статинам, БАБ, аспирину и БРА/ИАПФ у 64,9%, 54,4%, 36,5%, 31,7% и 64,0% пациентов, соответственно. Пациенты, подвергнутые ЧКВ во время госпитализации по поводу ИМ, имели более высокую приверженность ко всем препаратам (все $p < 0,01$), за исключением БАБ ($p=0,5$). Многовариантный анализ подтвердил, что приверженность к приему статинов, клопидогреля и БРА/ИАПФ была связана с 10,1% ($p < 0,0001$), 10,4% ($p=0,0002$) и 15,8% ($p < 0,0001$)

уменьшением риска неблагоприятного исхода. Приверженность к аспирину и БАБ не была существенно связана с ним.

Крайне интересным и важным представляется регистр PROMETHEUS [392], проведенный в США. В него включено 4834 пациентов с ИМ, перенесших ЧКВ. Пациенты с ОИМ были разделены на две группы в зависимости от назначения или не назначения препаратов, влияющих на прогноз при ИМ, при выписке. Первичной конечной точкой были основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, определяемые как совокупность смерти от всех причин, ИМ, инсульта или незапланированной реваскуляризации в течение 1 года. Только 69,4% пациентов были выписаны на соответствующей клиническим рекомендациям терапии. Предикторами назначения оптимальной терапии при выписке были ИМпСТ и увеличение индекса массы тела, в то время как АГ, предшествующее ЧКВ, анемия и ХБП были связаны с меньшей частотой назначения оптимальной медикаментозной терапии. Через 1 год применение оптимальной медикаментозной терапии было связано со значительно более низкой частотой МАСЕ (13,7% против 22,5%, $p < 0,001$), смерти (3,7% против 9,4%, $p < 0,001$) и незапланированной реваскуляризации (8,4% против 11,3%, $p = 0,02$). Однако не было статистически значимых различий в частоте ИМ (4,3% против 7,0%, $p = 0,056$), инсульта (1,5% против 2,0%, $p = 0,38$) между двумя группами.

1.3.2. Методы определения приверженности лечению

Одной из актуальных проблем изучения вопросов приверженности в реальной клинической практике является трудность объективных методов оценки приверженности [52]. Неточная оценка приверженности может привести к ошибочным интерпретациям неудач лечения, которые потенциально являются дорогостоящими и опасными для пациента. Адекватная оценка приверженности пациентов лечению необходима для понимания развития возможных

неблагоприятных исходов. Методы оценки приверженности должны быть достоверными, надежными и чувствительными к изменениям [288].

На сегодняшний день известны прямые и косвенные методы оценки приверженности [156]. Прямые методы отражают фармакокинетику и включают измерение концентрации препарата или его метаболита, оценку наличия биологических маркеров, введенных вместе с препаратом, прямое наблюдение за поведением пациента при приеме лекарств, включая факт приема лекарств [156]. Считается, что прямые методы обеспечивают более надежную оценку приверженности, нежели косвенные. Но даже несмотря на то, что прямые методы могут быть использованы в качестве физических доказательств, подтверждающих, что пациент принимал лекарства, они имеют много недостатков, связанных с их использованием. Они просто генерируют результат «Да» / «Нет», не раскрывая модели неприверженности или ее причин [240]. Кроме того, лекарственные взаимодействия [182] и взаимодействия лекарств с пищевыми продуктами также могут влиять на оценку его точности. При рассмотрении вопроса о применении этих методов следует также учитывать межиндивидуальную и внутрииндивидуальную вариабельность фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств [392]. Более того, большинство этих прямых мер отражают временное воздействие приема лекарств, в то время как косвенные методы (например, опрос) дают информацию, отражающую долгосрочную приверженность. Общеизвестно и улучшение приверженности пациентов к лечению во время посещения клиники [192]. Modi et al. сообщают, что уровень приверженности лечению составляет 86-88% во время визита, с дальнейшим снижением до 67% через месяц после визита [412]. Из-за высоких затрат и логистических трудностей прямые меры в основном используются для пациентов, получающих однократную терапию или прерывистое лечение, а также в рандомизированных клинических исследованиях [192, 317, 319]. Необходимо помнить, что они требуют информированного согласия пациента [52].

В реальной клинической практике гораздо более перспективны и удобны, и, как правило, легко применимы косвенные методы диагностики

приверженности, к которым относятся метод врачебного опроса и интервьюирования, оценка дневников самоконтроля пациентов, подсчет использованного препарата (pills counting), учет выписанных лекарственных препаратов и реализованных за определенный период рецептов, различные шкалы и опросники по диагностике приверженности, хотя в российской клинической практике из-за особенностей лекарственного обеспечения не все они применимы. К тому же многие косвенные методы достаточно субъективны, поэтому полученные с их помощью результаты следует трактовать с осторожностью [52, 197, 288, 317, 319].

Одним из наиболее удобных и часто используемых методов оценки приверженности является анкетирование пациентов с помощью различных опросников и шкал. По данным систематического обзора шкал для диагностики приверженности [319] в настоящее время существует более 40 переведенных на английский язык опросников по оценке приверженности пациентов к лечению, оценивающих разные ее параметры [52, 319].

При выборе опросника для диагностики приверженности к лечению следует оценивать его возможности и характеристики, а также учитывать то, для пациентов с какими заболеваниями тест был валидирован [304].

В нескольких недавних работах, посвящённых анализу шкал и опросников для оценки приверженности, авторы подробно описывают доступные на сегодняшний день шкалы [68, 106, 110, 127, 164, 341, 360, 396], указывают на их плюсы и минусы [52, 156], касаются особенностей их применения. Необходимо помнить, что опросника, считающегося «золотым стандартом», не существует [264].

Несмотря на то, что в одном из цитируемых нами обзоров опросник КОП-25 описывается как весьма времязатратный и не очень удобный для использования в условиях реальной клинической практики [52], несомненным его преимуществом является возможность определения потенциальной приверженности к лечению и, на основании нее, грамотной медицинской стратегии по отношению к разным компонентам приверженности.

Данный опросник позволяет рассчитать следующие показатели потенциальной приверженности: «приверженность к лекарственной терапии», «приверженность к медицинскому сопровождению», «приверженность к модификации образа жизни» и их интегральный показатель: «приверженность к лечению». Каждый такой показатель представляет собой величину, вычисленную для конкретного респондента, выраженную в процентах от теоретически возможной и принятой за 100%. Для всех показателей приверженности уровень значений в интервале до 50% интерпретируют как «низкий», от 51 до 75% – как «средний», более 75% – как «высокий».

Управление лечением с учётом выявленных уровней приверженности у конкретного пациента при использовании опросника КОП-25 направлено на достижение результата медицинских вмешательств, максимально возможного для каждого такого уровня потенциальной приверженности. Авторами данного опросника разработаны медицинские стратегии с учётом уровня приверженности к лекарственной терапии, с учётом уровня приверженности к медицинскому сопровождению, с учётом уровня приверженности к модификации образа жизни [63]. По сути этот опросник исподволь решает и еще одну важнейшую проблему – улучшение приверженности к лечению.

1.3.3. Методы повышения приверженности лечению

Низкая приверженность к лечению имеет многофакторные причины, которые необходимо распознать заранее с целью применения индивидуальных вмешательств, направленных на улучшение терапевтических эффектов [136]. Sabate et al. [197] классифицировали факторы, приводящие к плохой приверженности к лечению, на следующие пять категорий: социальные и экономические факторы, факторы, связанные с терапией, факторы, связанные с пациентом, факторы, связанные с состоянием пациента, и факторы, связанные с системой здравоохранения и медицинским персоналом. Мнение о том, что только

пациенты ответственны за соблюдение личного терапевтического плана вводит в заблуждение и часто отражает непонимание того, как другие факторы влияют на поведение людей и их способность придерживаться лечения. Из-за различий культурного, социального и медицинского характера детерминанты приверженности для разных популяций пациентов различаются. Более того, было показано, что соблюдение режима лечения нестабильно во время длительного лечения и имеет тенденцию к снижению со временем [397]. В нескольких исследованиях авторы пытались определить пациентов, которым в будущем угрожает опасность несоблюдения терапевтических инструкций после выписки из больницы [161, 213, 303, 340, 342, 403].

Более того, оценка приверженности к лечению может быть сложной задачей, поскольку параметры допустимой приверженности должны быть четко очерчены и адаптированы к индивидуальным ситуациям [288, 300]. Способность пациентов следовать назначенному лечению часто снижается из-за большего количества барьеров. Однако существует тенденция сосредотачиваться в первую очередь на факторах, связанных с пациентом, в то время как при изучении факторов, влияющих на соблюдение режима лечения, следует учитывать все пять групп факторов.

С учетом предложенной ВОЗ классификацией факторов приверженности [138], все методы улучшения приверженности в работе Ю.В. Лукиной с соавт. [52] разделены на соответствующие группы, соответственно которым предложены методы воздействия. Воздействия на группу факторов, связанных с пациентом: обучение пациентов, вовлечение пациента в процесс лечения и контроля его эффективности, безопасности, внедрение принципов ответственного самолечения, повышение самоэффективности пациентов, поощрение поддержки со стороны семьи, стимуляцию нелекарственного лечения. Воздействия на группу факторов, связанных с врачом: осознание риска низкой приверженности при неэффективности назначенного лечения, четкое определение целей лечения и способов контроля их достижения, делегирование ряда полномочий и ответственности за проводимое лечение пациенту, совместная работа с

фармацевтами, адаптация лечения и поддержка приверженности к нуждам пациента, сохранение контакта с пациентами, пропускающими визиты к врачу, повышение собственного образования в отношении знаний современных клинических рекомендаций, в том числе, по рациональной фармакотерапии пациентов с хроническими заболеваниями. Воздействия, связанные с организацией системы здравоохранения: организация удобной медицинской помощи пациентам, усовершенствование взаимодействия между работниками разных звеньев оказания помощи, в том числе между врачами и фармацевтами, повышение образования, квалификации работников здравоохранения, в том числе по вопросам приверженности к лечению. К способам повышения приверженности, связанным с лекарственным лечением относятся: стимулирование исключительно рационального использования лекарственных препаратов, избегание сложных режимов дозирования, подбор индивидуальных схем приема препарата, назначение пролонгированных препаратов с минимумом побочных эффектов, учет стоимости лечения [52]. Согласно метаанализу, опубликованному Roter et al. в отношении вмешательств по повышению приверженности, комплексные вмешательства, сочетающих когнитивные, поведенческие и аффективные (мотивационные) компоненты более эффективны, чем однофокусные вмешательства [287].

К сожалению, результаты ряда ранее проведенных исследований, в т.ч. и рандомизированных клинических исследований показывают, что мероприятия по повышению уровня приверженности малоэффективны [226, 333], но использование средств телемедицины (ТМ) способно увеличить их эффективность. Так в статье L.G. Park et al. [307], в основу которой легли работы по улучшению приверженности с использованием средств ТМ за период с 2002 по 2016 гг., указано что подавляющее большинство исследований (22 из 28, т.е. 79%), в которых использовались текстовые сообщения, мобильные приложения и телемониторинг с помощью мобильных телефонов были эффективны. Также в работе E. Osei et al [326], опубликованной в марте 2021 г., подробно и

всесторонне освещены вопросы использования ТМ с целью улучшения приверженности.

Таким образом, перечисленные факты обуславливают возросший в настоящее время интерес к вопросам изучения приверженности к лечению пациентов с ССЗ и формируют первостепенную задачу по повышению приверженности пациентов к лечению, в особенности после выписки из стационара.

1.4. Полиморфизмы некоторых генов при инфаркте миокарда

Несмотря на значительные успехи фармакотерапии ИМ, призванной уменьшить влияние факторов риска неблагоприятного прогноза после него в ближайшем и в отдаленном периодах, данное заболевание характеризуется высокой остаточной смертностью, которая, по-видимому, определяется не только такими характеристиками пациента, как пол, возраст, тяжесть основного заболевания, наличие сопутствующей патологии, нарушение функции печени и почек и другими, но и обусловлена генотипическими особенностями пациента, связанными с полиморфизмом генов, кодирующих основные процессы фармакокинетики и фармакодинамики.

1.4.1. Полиморфизмы Thr174Met и Met235Thr гена ангиотензиногена

В результате действия ренина от ангиотензиногена (AGT) отщепляется концевой декапептид – ангиотензин (АТ) I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента преобразуется в АП II. АП II, присутствуя в крови в высоких концентрациях, оказывает мощное вазоконстрикторное действие, стимулирует высвобождение вазопрессина и кортикотропин-рилизинг-фактора в центральной нервной системе. В результате активации рецепторов АП II 1-го типа реализуются такие эффекты АП II, как вазоконстрикция, и стимуляция роста

кардиомиоцитов. Кроме того, активация рецепторов АП II 1-го типа стимулирует процессы накопления внеклеточного коллагенового матрикса и фиброз [7, 301].

Концентрация АГТ в плазме крови определяется кандидатным геном *AGT* [115, 131]. Ген *AGT* локализован на длинном плече 1-й хромосомы в локусе 1q42-q43, содержит 5 экзонов молекулярной массой 62-65 килодальтон [345]. Для гена *AGT* было выявлено около 30 однонуклеотидных полиморфизмов, основной интерес из которых представляют две точечные мутации в кодирующей области, приводящие к замене аминокислоты метионина на треонин в 235-м (M235T) и треонина на метионин в 174-м положениях (T174M) аминокислотной последовательности [61, 295]. Замена цитозина на тимин в позиции 521 (521C>T) [rs4762], приводящая к замене в 174 кодоне аминокислотной цепи треонина на метионин (174T>M) связана с увеличением активности АГТ.

Исследования полиморфных вариантов Thr174Met гена *AGT* у больных с патологией сердечно-сосудистой системы единичны. В ряде работ показано, что наличие в генотипе аллеля Met может способствовать развитию сердечно-сосудистой патологии, что связано с активацией вазоактивных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вследствие повышенного уровня экспрессии АГТ [152].

Генотип ThrMet и MetMet гена Thr174Met в европейских популяциях ассоциирован с АГ, ИБС и ИМ [20, 50, 278, 409, 415], ХСН и более тяжелым ее течением, в т.ч. связанным с развитием дисфункции почек у больных ХСН [6, 40, 158]. Большую частоту встречаемости аллеля Met у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами отмечали также исследователи Туниса [133] и Японии [188].

При этом в доступной нам литературе работ, анализирующих эффективность применения ИАПФ в зависимости от полиморфных вариантов Thr174Met гена *AGT* за исключением одной, нет. В этой работе показано, что пациенты с генотипом Thr174Met более эффективно воспринимают лечение ИАПФ, а Thr174Thr – БАБ [3].

Что касается полиморфизма Met235Thr в гене *AGT*, то ряд исследований однозначно подтверждают наличие ассоциации Thr аллеля с развитием и прогрессированием атеросклероза [147, 148, 388], ИБС и ИМ [5, 14, 65, 382], ХСН [376, 387], другие – таких ассоциаций не находят [17, 37, 38, 144, 150].

А.А. Sethi et al. был проведен мета-анализ исследований, включивших, в общей сложности, 45267 человек. Исследование показало, что уровень AGT в плазме крови у лиц европеоидной расы на 11% выше при генотипе Thr235Thr полиморфного маркера Met235Thr и на 5% — при генотипе Met235Thr, по сравнению с носителями гомозиготы по аллели Met [150]. Однако, результаты ряда исследований показали, что значительное повышение концентрации плазменного AGT в крови и риск развития АГ не ассоциированы с полиморфизмом маркера Met235Thr [144].

А.Т.Тепляков с соавт. в своей работе указывали, что наличие аллеля Thr полиморфизма Met235Thr было ассоциировано с неблагоприятным течением ХСН у пациентов с ИБС [14]. M.Zakrzewski-Jakubiak et al. выявили, что у больных с ХСН ишемической этиологии превалирует аллель Thr в гомозиготном состоянии [382].

Результаты исследования T.Imen с соавт. показали, что частота аллеля Thr Met235Thr гена *AGT* была выше в группе больных с наличием ХСН по сравнению с контрольной группой без ХСН. Кроме того, его наличие при генотипе Thr235Thr было ассоциировано не только с высоким риском возникновения ХСН, но и с высокой летальностью от нее [147, 387], что заставляет задуматься о том, что среди пациентов с данным генотипом применение прогностомодифицирующих препаратов будет малоэффективно.

У пациентов с ИБС наличие в генотипе аллелей риска 235Thr и 174Met гена *AGT* ассоциировано с более выраженным ремоделированием сердца по данным Эхо-КГ [293]. О.В. Булашовой при изучении полиморфизма Met235Thr выявлено отсутствие пациентов с генотипом Thr235Thr в группе больных с концентрическим типом ремоделирования в сравнении с пациентами с эксцентрической гипертрофией ЛЖ. В то же время известна большая

распространенность нарушений сократительной способности миокарда ЛЖ при эксцентрическом типе ремоделирования ЛЖ в сравнении с ФВ пациентов с концентрической геометрией ЛЖ [20]. По данным других авторов, полиморфизм Met235Thr гена *AGT* не оказывал влияния на массу миокарда и поражение сосудов [144, 158, 301].

Различия в реакции на попытки снизить АД у этих пациентов также могут быть обусловлены полиморфизмами. Аллель Thr был независимым предиктором усиленного снижения АД от применения ИАПФ у ранее не лечившихся лиц с АГ [145, 146, 357]. Эти данные свидетельствуют о том, что вариантный аллель гена *AGT* связан с АГ, и вполне возможно, что люди с аллелем T испытывают большее снижение АД при определенных антигипертензивных методах лечения. При этом работ, оценивающих эффективность применения ИАПФ в отношении улучшения прогноза в зависимости от полиморфизма *AGT* Met235Thr в настоящее время в доступной литературе, также нет. Всего лишь в одной работе J.C. Bis et al. [149] разрабатывалась гипотеза о том, что риск МИ или ИМ, связанный с применением ИАПФ, варьируется в зависимости от генотипа гена *AGT*, причем защитный эффект ИАПФ у лиц с генотипом ThrThr выше, чем у лиц, являющихся носителями аллеля Met. Среди 116 пациентов с МИ генотип Thr235Thr присутствовал в 21% случаев, среди 208 пациентов с ИМ в 26% случаев и 19% пациентов контрольной группы ($n = 717$). По сравнению с неиспользованием, применение ИАПФ было связано с более низким риском МИ среди гомозигот Thr (ОШ 0,37; 95% ДИ (0,14-0,99)), чем среди носителей Met (ОШ 1,4; 95% ДИ (0,88-2,4); p для взаимодействия = 0,02). По сравнению с неиспользованием применение ИАПФ было связано с аналогичным риском ИМ среди гомозигот Thr (ОШ 0,90; 95% ДИ (0,62-1,3)) и среди носителей Met (ОШ,2; 95% ДИ (0,60-2,5); p для взаимодействия = 0,5). На основании этих данных исследователи сделали вывод о том, что защитная связь между применением ИАПФ и риском МИ у лиц с генотипом Thr235Thr не наблюдалась при нефатальном ИМ. При этом интересен тот факт, что при повторном анализе с использованием других классов антигипертензивных препаратов в качестве воздействия наблюдалось

статистически значимое снижение риска ИМ у участников с генотипом Thr235Thr по сравнению с носителями аллеля Met, которые в настоящее время принимают диуретики (ОШ 0,43; 95% ДИ (0,19 - 0,98)).

1.4.2. Полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена β 1-адренорецептора

Широко известна и в большей степени изучена вариабельность фармакологического ответа пациентов при применении БАБ в ходе лечения гипертонической болезни [95, 337]. В настоящее время активно изучается связь генетических факторов с фармакодинамикой БАБ, а именно – полиморфизма генов, отвечающих за синтез молекул-мишеней – β 1-адренорецепторов (β 1-АР) [85]. Ген, кодирующий β 1-адренорецептор (*ADRB1*), содержит два наиболее значимых в клиническом плане однонуклеотидных полиморфизма, локализованном на 10 хромосоме (локус 10q25.3) [329]: A145G (Ser49Gly) – это замена в нуклеотидной последовательности гена *ADRB1* аденина на гуанин (A→G) в положении 145, что приводит к замене в аминокислотной последовательности β 1-адренорецептора глицина на серин (Ser→Gly) в положении 49 (полиморфный маркер Gly49Ser, rs1801252) [329,349,390] и замена в нуклеотидной последовательности гена *ADRB1* гуанина на цитозин (C→G) в положении 1165, что приводит к замене в аминокислотной последовательности β 1-адренорецептор глицина на аргинин (Arg→Gly) в положении 389 (полиморфный маркер Gly389Arg, rs1801253) [46, 168, 330].

Имеются сведения о данных полиморфизмах, как о факторах риска возникновения ИМ и возможно (данные неоднозначны) ХСН [61, 90].

Как известно, все β -адренорецепторы связаны с G-протеином, и от эффективности данной связи во многом зависит активность адренорецепторов, а, следовательно, и работа симпатической автономной нервной системы. Полиморфизм Gly389Arg находится именно в центре связывания с G-белком. Показано, что наличие в генотипе аллеля 389Arg ассоциировано с более высокой

активностью b1-адренорецепторов в ответ на взаимодействие с катехоламинами, что обуславливает зависимость ответа на терапию БАБ от различных полиморфных вариантов Gly389Arg гена *ADRB1* [86, 315]. Так, активность аденилатциклазы в ответ на действие агониста в 3 раза выше, чем для варианта 389Gly [284, 316].

Полиморфизм Ser49Gly не влияет на эффективность связывания b1-адренорецептора с G-белком, однако показано, что наличие в генотипе варианта 49Ser ассоциировано с более высоким уровнем экспрессии гена, по сравнению с носителями варианта 49Gly [86, 328].

Большинство авторов изучали вышеописанные полиморфизмы гена *ADRB1* с позиции их роли в формировании ответа на терапию БАБ у пациентов с АГ и ХСН [166, 167, 350].

Johnson et al. провели исследование эффективности метопролола в группе пациентов с АГ в зависимости от полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1* и установили, что у пациентов с генотипами Ser49Ser и Arg389Arg гена *ADRB1* диастолическое АД на фоне приема метопролола снижалось больше, чем у носителей генотипов Ser49Gly и Arg389Gly, у которых уровень АД на фоне лечения практически не менялся [165]. Аналогичные результаты были получены и другими авторами, которые также показали связь вышеописанных полиморфных вариантов гена *ADRB1* с выраженностью гипотензивного ответа на терапию БАБ [159, 165, 169, 408]. Что касается пациентов с ХСН то установлено, что более значительное увеличение ФВ ЛЖ на фоне проводимой терапии отмечалось у гомозигот 389Arg, по сравнению с носителями аллеля 389Glu гена *ADRB1* [168]. К примеру, в работе А.Т. Теплякова с соавт. показано, что у больных с ХСН с генотипом Arg389Arg гена *ADRB1* на фоне длительной терапии карведилолом отмечены статистически значимо более выраженное снижение функционального класса сердечной недостаточности, увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение конечного систолического и конечного диастолического размеров ЛЖ по сравнению с таковыми у больных с генотипом Arg389Gly [12].

Информация о влиянии полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* на эффективность БАБ противоречива. В многоцентровом исследовании MERIT-HF изучалась связь полиморфизма Gly49Ser гена *ADRB1* с эффективностью терапии метопрололом у пациентов с ХСН. Никакой связи данного полиморфного варианта с изменением ФВ ЛЖ на фоне лечения БАБ (метопролол, карведилол или бисопролол) не наблюдалось. Показатели госпитализации и смертности за пять лет были значительно ниже для пациентов, имевших в генотипе аллель 49Ser. Таким образом, аллель 49Ser гена *ADRB1* был связан с улучшением выживаемости пациентов с ХСН в течение 5 лет [143]. Несколько другие результаты были получены в исследовании Y. Magnusson et al., которые изучали влияние полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1* на эффективность лечения БАБ у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Так, пациентам-носителям генотипа 49Ser требовались повышенные дозы БАБ по сравнению с носителями аллеля 49Gly. Кроме того, у пациентов, получающих низкие дозы БАБ (менее 50% от полной дозы), процент смертности в течение 5 лет был ниже среди пациентов-носителей аллеля 49Gly, а не 49Ser. У пациентов, получающих высокие дозы БАБ, не было найдено достоверной ассоциации полиморфизма с продолжительностью жизни [113].

Информация о влиянии полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена *ADRB1* на эффективность БАБ у пациентов после ИМ также неоднозначна. Опубликованы работы, которые свидетельствуют о том, что БАБ менее эффективны у больных с генотипом Gly389Gly [364], но в то же время в работе О.В. Замахиной с соавт. показано, что эффективность пульсурежающего действия бисопролола в достижении целевой ЧСС у пациентов со стабильной стенокардией, перенесших ИМ, выше при наличии полиморфного аллеля Gly полиморфизма Arg389Gly гена *ADRB1*, но не зависит от полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* и от различных комбинаций полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена *ADRB1* [101]. Результаты данного исследования совпадают с результатами похожего исследования, где не было выявлено влияния полиморфизма Ser49Gly гена *ADRB1* на эффективность бисопролола/БАБ [90].

1.4.3. Полиморфизмы Ser447Ter гена липазы липопротеинов

В фармакогенетических исследованиях статинов выявлено, что вариабельность ответа может быть связана с генетически детерминированной модификацией метаболизма, всасывания, экскреции и изменения структуры и функции рецепторов, на которые воздействуют как сами статины, так и липиды, что приводит к изменению фармакологического ответа. Также в ряде таких исследований выявлена ассоциативная зависимость между ответом на статины и полиморфизмом генов-кандидатов, идентифицированных в качестве предикторов ИБС, атеросклероза и гиперхолестеринемии [4].

Ген липазы липопротеинов (*LPL*) расположен на хромосоме 8p22, состоит из 10 экзонов и кодирует предшественник фермента длиной 474 аминокислоты. Известны две мутации гена *LPL*. Одна из них – это точечная мутация 1595C>G (Ser447Stop), которая приводит к образованию стоп-кодона на месте серина-447, и, таким образом, синтезируется сокращенная копия фермента. Полиморфный маркер Ser447Ter находится в экзоне 9. Наличие аллеля 447Ter, приводящего к потере двух С-концевых аминокислот, связано с повышением каталитической активности липазы липопротеинов и, как следствие, к 8%-ному снижению среднего уровня триглицеридов в плазме крови [290, 358]. Исследование французских ученых показало, что у носителей аллеля Ter447 понижено не только содержание триглицеридов, но и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПНП), а ряд других исследований выявил также статистически значимую связь с повышенным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [160, 247, 336, 386]. В нескольких исследованиях было показано, что аллель 447Ter полиморфного маркера Ser447Ter гена *LPL* оказывает протективное влияние в отношении ишемического инсульта и ИБС, в том числе в группе очень пожилых людей [160, 247, 386]. В японском исследовании пациентов с ишемическим инсультом и здоровых показано, что носительство генотипа Ter447 понижает риск развития ишемических инсультов более чем в 2

раза [336]. Недавний масштабный мета-анализ 89 исследований также установил общую защитную роль носительства аллеля Ter447 гена *LPL* по отношению к раннему развитию ИБС. Показано, что мутация 1595C>G является маркером пониженного риска ИМ [61, 190, 336].

Ассоциация полиморфного маркера Ser447Ter гена *LPL* с сосудистыми патологиями в российской популяции была исследована Ю.В. Агапкиной и др., в их исследовании не было найдено ассоциации данного полиморфизма с развитием неблагоприятного исхода у больных, перенесших ОКС [2]. В работе О.С. Чумаковой также было показано отсутствие значимой связи полиморфизма Ser447Ter гена *LPL* по влиянию на прогноз в течение двухлетнего наблюдения пациентов с ИБС [113].

Более того, в исследовании О.С. Королевой с соавт. не было выявлено даже статистически значимой связи полиморфного маркера Ser447Ter гена *LPL* с различными эффектами статинов [4]. В тоже время в работе, посвященной изучению риска рестеноза при изучении прогноза у 3 146 пациентов полиморфизм *LPL* Ser447Ter, по-видимому, являлся важным защитным фактором для повторной реваскуляризации у человека. Роль *LPL* в этом процессе была дополнительно установлена на модели мыши, где экспрессия *LPL* была очень сильно отрегулирована в целевой артериальной стенке, что предполагает вклад этого липолитического фермента в рестеноз. Возможно, генотипирование *LPL* Ser447Ter может привести к лучшей стратификации риска и индивидуализированной терапии в профилактике рестеноза после ЧКВ [338]. Но К. Sing et al. было показано, что в целом, статистически значимой связи между мутацией Ser447Ter и базовым или конечным средним уровнем липидов в плазме, количеством коронарных поражений, общей окклюзией, средним минимальным диаметром просвета стенозов и частотой клинических событий нет. Однако, пациенты с полиморфным вариантом Ser447Ter имели несколько более высокий исходный уровень ХС ЛПВП, меньшее повышение уровня ХС ЛПВП в плазме крови в ответ на терапию флувастатином и более высокую частоту сердечно-сосудистых событий (23% против 13%, $p=0,056$). Таким образом, вариант

Ser447Ter оказывал умеренное влияние на уровень ХС ЛПВП в плазме и частоту сердечно-сосудистых событий. Но эти различия имели пограничную статистическую значимость [30].

1.4.4. Leu28Pro в гене аполипопротеина E

Ген, кодирующий аполипопротеин E (APOE), входит в число немногочисленных генов, для которых были обнаружены ассоциации со всеми семью формами патологий, составляющими синтропию сердечно-сосудистого континуума (на основании исследования В.П. Пузырева и соавт. с проведенной систематизацией накопленных знаний о генах-кандидатах с использованием базы данных HuGENet) [338]. APOE является белком, состоящим из 299 аминокислот, и одной из его функций является направление остатков хиломикронов через E-рецепторы в печень. Таким образом, APOE представляет собой лиганд для рецепторов ХС ЛПНП клеток печени. APOE играет важную роль в метаболизме липидов и способствует выведению избытков холестерина из гепатоцитов, макрофагов и клеток нервной системы [220, 377]. Ген *APOE* является хорошо изученным и доказавшим связь с нарушениями липидного обмена [283]. Он локализован на длинном плече 19-й хромосомы в локусе 19q13.2 [377]. Известны 3 аллеля гена *APOE* - $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ или $\epsilon 4$. В 1999 г. учеными из Германии и США была описана новая мутация гена апоЕ – замена лейцина пролином в 28 позиции белка апоЕ4 (Leu28Pro) [83,219]. Обнаружено, что данный полиморфный вариант встречается только у носителей аллели $\epsilon 4$, может присутствовать в гомо- и гетерозиготном состоянии, сочетаясь с аллелями $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ или $\epsilon 4$. Аллель 28 Pro представляет собой мутантный, или минорный, аллель. Мутации полиморфизма Leu28Pro гена *APOE* приводят к изменению структуры молекулы аполипопротеина, нарушают механизм липидного обмена и потенцируют гиперлипопротеинемию.

По данным M. Orth et al. носительство мутантного аллеля в 3,5-5,3 раза чаще встречается у пациентов с ИБС, что говорит о его атерогенном потенциале

[219, 338]. Вариант APOE $\epsilon 4$ обнаруживается у 14% европейцев (1%). В ряде работ обнаружена его ассоциация с гиперхолестеринемией, повышенным уровнем ХС ЛПНП, а также доказана роль в качестве генетического фактора риска ИМ, его осложнений и ишемического инсульта в исследованиях разных популяций [30, 153, 154, 294]. В исследовании Сивериной А.В. с соавторами было установлено, что клинически ИМ у 3 пациентов с гомозиготой по аллелю С полиморфизма Leu28Pro протекал значительно тяжелее: у 2 больных был отёк легких, у 1 — фибрилляция желудочков [21].

1.4.5. Ген цитохрома P450 семейства 2 подсемейства С полипептида 19

Клопидогрель является пролекарством, при его приеме поглощается приблизительно 50% принятого препарата и только 15% поглощенного пролекарства подвергается 2-ступенчатой окислительной биотрансформации [242]. Цитохром P450 семейства 2 подсемейства С полипептид 19 (*CYP2C19*) является единственным ферментом системы ферментов цитохрома P450 (*CYP450*), который играет важную роль в обеих стадиях этого окислительного процесса и вносит 45% и 21%, соответственно, в образование двух метаболитов [285]. Ген *CYP2C19* является высоко полиморфным с более чем 2000 описанными генетическими вариантами, из которых большинство являются интронными, а меньшинство-кодирующими областными вариантами. Оценка кинетических параметров фермента показала, что гетерозиготы аллелей *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* приводят к деградации или нефункциональным белкам и являются наиболее распространенными аллельными вариантами со сниженной функциональной активностью (loss-of-function (LOF)), носительство которых было связано с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом [196]. Гаплотип *CYP2C19*2* содержит вариант (с.681G>A), который приводит к преждевременному стоп-кодону, продуцирующему нефункциональный усеченный белок [389]. Частота минорных аллелей этого

однонуклеотидного полиморфизма варьирует в зависимости от этнической принадлежности, причем она наиболее распространена среди южноазиатцев (32,5%) и восточноазиатцев (31%), за которыми следуют лица африканского (18%), не финского европейского (15%) и латиноамериканского (10%) происхождения. [174]. Несмотря на то, что есть и другие аллельные варианты со сниженной функциональной активностью CYP2C19, аллельные варианты CP219*2 и *3 встречаются $\geq 99\%$ случаев [335].

Было проведено несколько исследований, описывающих ассоциацию аллелей CYP2C19 LOF с клиническими исходами у пациентов, получавших клопидогрел, большинство из которых были обобщены в 2 важных метаанализах [194, 354]. В мета-анализе, который был ориентирован в первую очередь на пациентов, перенесших ЧКВ, носители одной или двух LOF аллелей CYP2C19 имели значительно повышенный риск MACE [354]. Кроме того, статистически значимо повышенный риск тромбоза стента наблюдался у носителей LOF аллелей CYP2C19. Метаанализ, проведенный Holmes et al. [194] при оценке 42 016 пациентов, показал, что носители 1 или 2 LOF-аллелей CYP2C19 были подвержены более высокому риску сердечно-сосудистых событий.

Рандомизированное исследование ISAR называет носительство аллеля CYP2C19*2 независимым предиктором тромбоза стента в течение 30 дней. Но в данном исследовании не было выявлено достоверной связи CYP2C19*2 с частотой развития смерти и ИМ [195]. Трехкратное увеличение риска тромбоза стента у пациентов с ОКС и наличием аллеля CYP2C19*2 показало и исследование TRITON-TIMI [196]. По данным первого мета-анализа отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела, установлено, что носительство CYP2C19*2 статистически значимо повышает риск развития таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, острый ИМ, тромбоз стента, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака [111].

В то же время, «результаты крупного рандомизированного исследования PLATO обнаружили связь различных полиморфных маркеров CYP2C19 с

частотой возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС только в ранние сроки заболевания, через год наблюдения различия не были значимы» [243].

Помимо исследований по оценке клинических исходов было проведено несколько проспективных рандомизированных исследований, в которых тесты на функцию тромбоцитов использовали как промежуточную точку, чтобы оценить и изменить двойную антиагрегантную терапию на основе генотипа [212, 277]. Их результаты показали, что повышение поддерживающей дозы клопидогрела может увеличить биодоступность препарата и повысить концентрации активного метаболита клопидогрела [277]. Однако повышенная поддерживающая доза клопидогрела 150 мг в сутки по сравнению с 75 мг, по-видимому, не преодолевает риск высокой остаточной реактивности тромбоцитов у носителей LOF –аллелей [258].

В тоже время утверждать, что концепция изменения высокой остаточной реактивности тромбоцитов, основанная на интенсификации или модификации традиционной двойной антиагрегантной терапии способна потенциально повлиять на клинические исходы невозможно [163,216,286].

Кроме того, исследования, изучающие потенциальную роль ориентированной на генотип оптимизации антитромбоцитарной терапии, не продемонстрировали улучшения клинических исходов [163,372]. В исследовании the GRAVITAS trial, несмотря на 22% абсолютное снижение ($p < 0,001$) остаточной реактивности тромбоцитов при применении высоких доз клопидогрела (150 мг/сут) по сравнению со стандартной дозой (75 мг/сут), не было выявлено значимых различий в исходах через 6 месяцев наблюдения ($p = 0,97$) [372]. В исследовании ARCTIC trial рандомизировали пациентов на стратегию модификации антитромбоцитарной терапии, основанную на остаточной реактивности тромбоцитов перед ЧКВ, что привело к снижению частоты остаточной реактивности тромбоцитов с 35% при рандомизации до 16% во время последующего визита между 14 и 30 днями. При этом никаких существенных различий в достижении первичной ККТ, объединившей смерть, ИМ, тромбоз

стента, инсульт и экстренную реваскуляризация через 1 год после имплантации стента, в опытной группе по сравнению с контрольной не было (34,6% против 31,1%, $p=0,10$) [163].

Исследование the TROPICAL-ACS trial продемонстрировало клиническое преимущество тестирования функции тромбоцитов в направлении деэскалации антиагрегантной терапии от прасугрела до клопидогрела после ЧКВ в отличие от продолжения приема прасугрела у всех пациентов. Такой подход, который идентифицировал остаточную реактивность тромбоцитов с тестированием функции тромбоцитов после 7 дней терапии клопидогрелом, привел к продолжению последующего применения клопидогрела по крайней мере у 60% пациентов и применению прасугрела у остальных без повышенного риска МАСЕ по сравнению с пациентами, которые не проходили тестирование функции тромбоцитов и все лечились прасугрелом [256].

В качестве альтернативы универсальному использованию новых ингибиторов P2Y₁₂ в настоящее время приводятся результаты 2 клинических испытаний (TAILOR-PCI и POPular Genetics), в которых изучалась роль стратегии генотипирования при назначении антитромбоцитарной терапии после ЧКВ для потенциальной оптимизации клинических исходов [185,217]. POPular Genetics рандомизированное многоцентровое открытое исследование, включившее 2700 пациентов с ИМпСТ, перенесших первичное ЧКВ, в котором пациенты рандомизировались для генотипирования по *CYP2C19* или рутинного лечения тикагрелором или прасугрелом. В группе генотипирования пациенты без LOF-аллелей (то есть пациенты с генотипом *1/*1) получали клопидогрел, тогда как те, кто несет одну или две LOF-аллели *2 или *3, получали тикагрелор или прасугрел. Конечная точка – это сочетание МАСЕ и крупного кровотечения в течение 1 года. Конечная точка была достигнута у 5,1% пациентов в группе, ориентированной на генотип, и у 5,9% пациентов в группе стандартного лечения, при этом исследователи проверили превосходство стратегии, основанной на генотипе, для первичной конечной точки и не обнаружили существенных различий OR 0,87; 95% ДИ (0,62 - 1,21); $p = 0,40$. Вместе с тем, в группе

генотипирования было значительно меньше кровотечений – 9,8%, чем у пациентов в группе стандартного лечения - 12,5% (ОР 0,78; 95% ДИ (0,61 – 0,98); $p = 0,04$) [185].

Цель второго исследования - TAILOR-PCI определить влияние генотип-ориентированной стратегии назначения перорального ингибитора P2Y12 на ишемические исходы у носителей LOF-аллелей CYP2C19 после ЧКВ. В исследование с мая 2013 по октябрь 2018 года было включено 5302 пациентов. Пациенты, рандомизированные в группу, ориентированную на генотип ($n = 2652$), прошли генотипирование. Носителям CYP2C19 LOF-аллелей назначали тикагрелор и не носителям клопидогрел. Пациентам, рандомизированным в обычную группу ($n = 2650$), назначали клопидогрел и через 12 месяцев проводили генотипирование. Первичной ККТ были сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, тромбоз стента и тяжелая рецидивирующая ишемия в течение 12 месяцев. Вторичной конечной точкой было сильное или незначительное кровотечение в течение 12 месяцев. Первичный анализ проводился у пациентов с вариантами CYP2C19 LOF-аллелей, а вторичный анализ включал всех рандомизированных пациентов.

Среди 5302 рандомизированных пациентов (средний возраст 62 года; 25% женщин) у 82% был ОКС, у 18% – стабильная ИБС, 94% пациентов завершили исследование. Первичная ККТ наступила у 4,0% носителей LOF-аллелей CYP2C19 в группе терапии, управляемой генотипом и у 5,9% в группе традиционной терапии через 12 месяцев (ОР 0,66; 95% ДИ (0,43-1,02); $p = 0,06$). Ни одна из 11 заранее определенных вторичных конечных точек не показала существенных различий, включая значительное или незначительное кровотечение у носителей LOF-аллелей CYP2C19 в группе, управляемой генотипом по сравнению с группой традиционной терапии через 12 месяцев (ОР 1,22; 95% ДИ (0,60-2,51); $p = 0,58$). Среди всех рандомизированных пациентов первичная конечная точка имела место у 4,4% в группе, ориентированной на генотип, и у 5,3% в обычной группе (ОР 0,84; 95% ДИ (0,65-1,07); $p = 0,16$). Таким образом, среди носителей LOF – аллелей CYP2C19 у пациентов с ОКС и стабильной ИБС,

перенесших ЧКВ, генотип-ориентированный выбор перорального ингибитора P2Y₁₂, по сравнению с традиционной терапией клопидогрелом без генотипирования не привел к статистически значимой разнице в частоте достижения ККТ на основе заранее определенного плана анализа и эффекта лечения, который исследование смогло обнаружить через 12 месяцев [217].

Поэтому, с учетом новых данных и имеющихся ограничений уже проведенных исследований (в которых генотипирование не проводилось проспективно, решение о лечении не основывалось на результатах генотипирования, фармакогенетический анализ проводился только в подгруппе пациентов, у которых была собрана дезоксирибонуклеиновая кислота, а не во всей когорте пациентов), несмотря на то, что они показали, что пациенты с LOF-аллелями *CYP2C19*, получавшие клопидогрел, подвергаются повышенному риску развития МАСЕ, рутинное клиническое использование генотипирования для *CYP2C19* у пациентов после ЧКВ не рекомендуется в соответствии с недавними руководящими принципами, опубликованными АСС/АНА и Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств, из-за отсутствия проспективных клинических доказательств, свидетельствующих о том, что изменение антитромбоцитарной терапии на основе генотипа *CYP2C19* изменит исходы [120, 132].

Вместе с тем E.F. Magavern et al. [394], основываясь на данных недавно опубликованного крупного мета-анализа [394], по-прежнему считают, что генотип-ассоциированный подход при назначении клопидогреля все же может быть обоснован, особенно тогда, когда на его основании предполагается изменить стратегию ведения пациента с ОКС или после ЧКВ.

В настоящее время проводятся два крупных исследований GUARANTEE study и PLATELET study результаты которых, как ожидается, внесут окончательную ясность в данный вопрос [394].

Таким образом, при анализе литературных источников обращало на себя внимание то, что научных работ, посвященных изучению полиморфизмов генов, связанных с эффективностью основных групп лекарственных препаратов,

улучшающих прогноз у больных после ИМ (ИАПФ, БАБ, антиагреганты и статины) немного [14, 85, 90] и полученные в них результаты отличаются, в связи с чем нам представлялось актуальным комплексное и более широкое изучение полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме названных выше групп лекарственных препаратов.

1.5. Телемедицина в современном здравоохранении и кардиологии

1.5.1. Терминология

Телемедицина (ТМ) – термин, относящийся к предоставлению медицинских услуг с использованием информационно-коммуникационных технологий (ИКТ) в тех случаях, когда пациент и практикующий врач или два практикующих врача находятся в разных местах относительно того места, где должна предоставляться услуга. ТМ требует безопасной и стабильной передачи медицинских данных и информации для профилактики, диагностики, лечения и дальнейшего ухода за пациентами в виде текста, звука, изображений или в любой другой форме в постоянном соответствии с правилами защиты персональных данных [352]. Так звучит современное определение ТМ.

ВОЗ определяет ТМ гораздо более сложным образом, подчеркивая не только преимущества для пациента, но и различные преимущества для системы здравоохранения и подразумевает под этим термином «предоставление любыми специалистами здравоохранения в ситуациях, когда расстояние является критическим фактором, услуг здравоохранения с помощью ИКТ, которые используются для обмена достоверной информацией в целях диагностики, лечения и профилактики заболеваний и телесных повреждений, исследования и оценки, а также непрерывного образования специалистов здравоохранения в интересах укрепления здоровья индивидов и общества» [413, 414]. В этом определении подчеркивается, что ТМ по-прежнему остается открытой динамично развивающейся наукой, которая постоянно подхватывает новые технические

разработки, тем самым реагируя на меняющиеся требования [414]. Европейская комиссия определяет ТМ более конкретно: «ТМ – это оперативный удаленный доступ к услугам медицинских специалистов с помощью ИКТ вне зависимости от того, где находится пациент или где хранится соответствующая информация» [35]. Американская ассоциация ТМ (American Telemedicine Association, АТА) описывает ТМ как «использование медицинской информации, предоставленной одной стороной другой стороне с помощью электронных средств коммуникации, для улучшения состояния здоровья пациентов» [35]. Эти три определения позволяют сделать вывод о наличии трех характеристик ТМ: повышение качества здравоохранения, использование ИКТ и удаленный доступ [35].

Необходимо отметить, что в настоящее время все чаще и чаще используется искусственный термин «Электронное здравоохранение». Причем в зависимости от того, к какой целевой группе обращаются (врачи, пациенты, технические специалисты, юристы, политики в области здравоохранения или экономисты в области здравоохранения и т. д.), термин «электронное здравоохранение» используется синонимично с другими устоявшимися терминами, такими как ТМ, а также новыми терминами, такими как онлайн-здравоохранение, кибермедицина и Интернет информация о здоровье потребителей, считать их равноценными не представляется возможным, особенно в виду того, что термин «Электронное здравоохранение» еще не имеет четкого определения [411].

С технической точки зрения электронное здравоохранение, кроме всего прочего, означает, что приложения ТМ полагаются на инфраструктуру или технологии Интернета ввиду того, что повсеместное распространение последнего привело к тому, что прямое взаимодействие пациента с компьютером становится все более важным в качестве дополнения к классической консультации врача с пациентом. Оно также включает в себя усилия по созданию сетей в системе здравоохранения (например, электронные записи пациентов) или государственные инициативы в области инфраструктуры на основе информационных технологий. Кроме того, термин «электронное здравоохранение» относится к усилиям различных субъектов системы

здравоохранения (страховых компаний, медицинских порталов, виртуальных групп самопомощи) по обеспечению доступности медицинской информации и услуг для обычных потребителей и пациентов через Интернет. То же самое относится и к глобально наблюдаемой тенденции, поиска пациентом в Интернете информации на медицинские темы с целью большего влияния на свое собственное здоровье [352].

В настоящее время большинство авторов выделяют несколько видов ТМ: ТМ в режиме реального времени (синхронная), ТМ в режиме с промежуточным хранением данных (асинхронная) и удаленный мониторинг [35]. В отдельных работах к ТМ относится и обучение специалистов на основе мобильных коммуникационных платформ (мобильных телефонов, планшетов, персонального компьютера) [250]. Самым малопонятным из перечисленных видов ТМ является удаленный мониторинг или телемониторинг. Подобная форма ТМ предполагает непрерывный мониторинг и передачу данных о функциях организма с помощью различных технических устройств. Возможные параметры мониторинга и их комбинации разнообразны и позволяют адаптировать медицинскую помощь к потребностям конкретного пациента. В ходе мониторинга данные собираются дистанционно и передаются в лечебно-профилактическое учреждение, диагностический центр, лечащему/дежурному врачу для интерпретации и принятия решений. Удаленный мониторинг используется при таких заболеваниях, как болезни сердца, СД, бронхиальная астма, а также для наблюдения за пациентами в домашних условиях [35]. В цитируемой работе [35] отмечается, что «технологическое развитие обеспечило более высокую клиническую эффективность аппаратуры для домашнего мониторинга пациентов и сделало ее более простой и удобной в применении, так что пациенты могут пользоваться подобными устройствами без помощи медицинского персонала». К данному виду ТМ во многом, но не 100%, относится термин mHealth, аббревиатура от mobile health, что означает поддержку процедур ТМ и усилий в области здравоохранения с помощью мобильных устройств, таких как смартфоны, планшеты или персональные цифровые помощники [402], а также с помощью приложений для

образа жизни и здоровья, которые могут управляться с помощью датчиков. mHealth включает в себя ряд технических возможностей применения. Они включают в себя определение и передачу жизненно важных параметров, таких как уровень глюкозы в крови или температура тела, а также коммуникационные или мотивационные приложения, чтобы напомнить людям о необходимости принимать лекарства. Использование приложений также играет важную роль, поскольку датчики, установленные в смартфонах, могут использоваться для записи и обработки большого объема данных, связанных со здоровьем [235].

Многие эксперты считают, что за этим направлением – будущее, так как примерно 85% населения земного шара имеет мобильную телефонную связь. Мобильное телефонное устройство легко доступно пациентам в отличие от персональных компьютеров или ноутбуков, обеспечивая таким образом возможность немедленного доступа к услугам mHealth в любое время. Кроме того, технология в этой области продемонстрировала быстрый прогресс с разработкой удобных для пользователя приложений для смартфонов (apps), доступных по низкой цене или бесплатно [306].

Хотелось бы еще дать определение более старому, но все еще встречающемуся в работах по ТМ термину «телематика», который относится к любой технологии, которая связывает области телекоммуникаций и информационных технологий [352] и новому термину «digital health» («цифровое здоровье»), который используется как общий термин, охватывающий электронное обучение, дистанционный мониторинг (то есть телемониторинг), структурированную телефонную поддержку, телереабилитацию, телеконсультацию и приложения m-Health.

Также заслуживает разъяснения встречающийся термин «телереабилитация», который означает использование ИКТ в различных процессах лечения в реабилитации. Формально телереабилитация включает в себя использование телекоммуникаций и удаленный мониторинг, но более поздние разработки также используют робототехнику, компьютерные игры и многие другие формы виртуальной реальности. Рекомендации по использованию ТМ

позволяют предоставлять услуги реабилитации в местах, удаленных от учреждения [126, 189].

1.5.2. Основные этапы и проблемы внедрения телемедицины в России

Началом развития ТМ в России можно считать формирование и принятие в 1998 г. государственной программы «Российская ТМ», учреждение в 2000 г. координационного совета Министерства здравоохранения (МЗ) РФ по ТМ [114] и принятие в 2001 г. «Концепции развития ТМ технологий в РФ» [71]. В 2004 году ТМ была включена в номенклатуру работ и услуг в здравоохранении в отдельный вид работ по медицинской информатике, а законодательные аспекты внедрения ТМ технологий были предметом обсуждения «круглого стола» Государственной думы РФ 19 февраля 2009 года [97]. Федеральный закон (ФЗ) от 29 ноября 2010 года № 326 «Об обязательном медицинском страховании в РФ» обозначил, что «Организация оказания высокотехнологичной медицинской помощи, не включенной в базовую программу обязательного медицинского страхования, осуществляется с применением специализированной информационной системы в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти».

Приказ МЗ и социального развития РФ № 364 от 28 апреля 2011 года «Об утверждении Концепции создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» в п. 9.2. «Совершенствование внедрения информационно-телекоммуникационных технологий в здравоохранении» определил то, что «Должен быть закреплён статус и механизм проведения ТМ консультаций и организации консилиумов, в том числе с использованием мобильных устройств» [70]. Согласно части 1 статьи 36.2 ФЗ от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», медицинская помощь с применением ТМ технологий организуется и оказывается в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, а

также в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и на основе стандартов медицинской помощи [103].

В 2014 году Правительством РФ была утверждена Государственная программа «Развитие здравоохранения», в которой в составе Национального проекта в виде структурных элементов отражены 8 федеральных проектов, один из которых – «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе единой государственной информационной системы здравоохранения». В последующих редакциях данного документа была отдельно выделена подпрограмма «Информационные технологии и управление развитием отрасли», в которой важнейшим мероприятием являлась информатизация системы здравоохранения, включая развитие ТМ технологий [67].

Утвержденный 25.10.2016 приоритетный проект «Совершенствование процессов организации медицинской помощи на основе внедрения информационных технологий», способствовал принятию ФЗ № 242-ФЗ от 29.07.2017, в котором впервые введено понятие «ТМ технологии» и дано ему определение [60,104].

Следует также отметить, что согласно Приказу Минздрава РФ от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», услуги ТМ представлены только дистанционной расшифровкой и описанием/интерпретацией данных функциональной и лучевой диагностики, а также гистологических и цитологических исследований. Проведение консультаций врачей-специалистов с использованием ТМ технологий федеральной номенклатурой не предусмотрено [73].

Основываясь на изменившихся нормах закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», Минздрав России издал приказ № 965н от 30.11.2017 «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением ТМ технологий». Данным Приказом установлена возможность применения ТМ технологий в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам РФ [75].

С 01.01.2018 в силу вступил закон о ТМ № 242-ФЗ от 29.07.2017 «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросам применения информационных технологий в сфере здравоохранения».

Однако, согласно разъяснительному письму Минздрава РФ от 9 апреля 2018 года № 18-2/0579, ТМ технологии не являются видом медицинской помощи, а всего лишь технологической составляющей при оказании медицинской помощи [64].

И здесь необходимо отметить, что, как подчеркивает в своей работе З.Х. Агамов с соавт., указанные нормативные правовые акты длительное время носили декларативный характер, и использование ТМ при оказании медицинских услуг в РФ не было в должной степени отрегулировано [1].

Активное внедрение ТМ началось в связи с распространением пандемии COVID-19, когда был принят Приказ Минздрава РФ от 19 марта 2020 года № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19». При этом, по мнению З.Х. Агамова с соавт. [1], наиболее подробно детализировал порядок оказания ТМ консультаций пациентам Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 06 апреля 2020 года №356 «О применении ТМ технологий при организации оказания консультаций по вопросам коронавирусной инфекции COVID-19 и подборе персонала в медицинские организации города Москвы». Авторы указывают, что «Данный нормативный правовой документ можно считать единственным, который на сегодняшний день раскрыл практически все аспекты оказания медицинской помощи населению с применением ТМ услуг» [1].

Касаясь правового регулирования вопросов ТМ в нашей стране хотелось бы отметить, что в ныне действующем Уголовном кодексе РФ ни разу не встречаются такие понятия, как «ТМ», «ТМ технологии», «дистанционное оказание медицинской помощи» и т. п. Исходя из этого можно сделать вывод, что в случае совершения преступления с использованием ТМ технологий

правоприменительно следует руководствоваться нормами Уголовного кодекса РФ о так называемых традиционных медицинских преступлениях [51].

Плюсы использования ТМ несомненны: пациентам она позволяет сэкономить время, деньги, а также предоставляет возможность получить услуги более высокого качества. Поставщикам медицинских услуг ТМ открывает более широкий доступ к информации, способствует снижению количества медицинских ошибок и повышению эффективности работы. Распространение ТМ влечет за собой совершенствование системы предоставления услуг здравоохранения и решает актуальную на сегодняшний день проблему дефицита медицинского персонала [88].

Вместе с тем, ТМ – новая медицинская услуга, на пути внедрения которой в реальную клиническую практику существуют разной степени сложности и барьеры, подробно описанные в Position paper рабочей группы ESC по электронной кардиологии в 2019 г. [232]. В этом документе проблемы/барьеры для масштабного внедрения цифрового здравоохранения в кардиологии классифицированы следующим образом:

1. Барьеры, связанные с пациентами, которые включают характеристики пользователей (пожилой возраст, низкую медицинскую грамотность и низкий социально-экономический статус), состояние их здоровья, проблемы конфиденциальности, безопасности и качества лечения, отсутствие личной мотивации и доступность цифровых ресурсов [232]. Безусловно, при использовании технология ТМ становится труднодостижимым соблюдение врачебной тайны, так как в конфиденциальную информацию между врачом и пациентом вовлекаются также, и операторы предоставления ТМ услуг, которые не обязаны ее хранить [88]. И если в ряде стран эта проблема «условно решается», то в России, наоборот, принят ряд документов, обязывающих операторов сотовой связи хранить на серверах записи звонков, сообщений, историй посещения интернет-страниц своих пользователей с целью противодействия экстремизму, что может повлечь за собой утечку этих данных [102]. Более того, в статье

Н.Н. Соколенко с соавторами верно указано на необходимость оформления усиленной квалифицированной электронной подписи пациента [89].

2. Барьеры, связанные с врачом: временные затраты, отсутствие инфраструктуры, ясности в регулировании и стандартизации, стимулов, знаний и подготовки специалистов в области цифровых инструментов здравоохранения. ТМ – новая услуга, которая требует значительных временных затрат для врачей и других медицинских работников, ее оказывающих [70], а риски медицинской ответственности специалистов, предоставляющих услуги в области ТМ, высоки [96].

3. Правовые и этические вопросы.

Интероперабельность и технические соображения: современные цифровые программы оказания медицинской помощи характеризуются множеством функциональных возможностей и технических ограничений. Процесс передачи данных включает в себя множество проблем, таких как технологические возможности и эффективность системы, ее надежность, интероперабельность, целостность и качество данных, часто сопровождающихся отсутствием надежной валидации результатов и отсутствием обобщаемости. В России «...степень развитости информационной инфраструктуры, телекоммуникационных линий связи (Интернета) и оснащенности современными компьютерами является на сегодняшний день серьезным препятствием для осуществления этого на территории Российской Федерации» [29].

4. Также, высказывается обеспокоенность в связи с ответственностью врачей за отсутствие проверки данных, передаваемых в нерабочее время.

5. Экономические вопросы, а именно вопросы возмещения расходов: существующие модели возмещения расходов часто неприменимы к цифровым медицинским услугам. Кроме того, современное возмещение классически покрывает только расходы, непосредственно связанные с уходом за пациентами, не компенсируя стартовые инвестиции, необходимые для создания и обоснования новых стратегий здравоохранения.

В цитируемом нами документе приводятся также пути преодоления этих барьеров с учетом ранее опубликованного документа «Электронное здравоохранение: заявление о позиции Европейского общества кардиологов» [225], в нем подробно описаны роль и взаимодействие всех структур оказания и внедрения ТМ в мире. Единственно, что не мог учесть этот документ – это то, что в ближайшее время мир ждет пандемия COVID-19, во время которой, как гласит заголовок одной из статей, «Телездравоохранение стало «новой входной дверью» в условиях пандемии» («Telehealth is the «New Front Door» Amidst a Pandemic». <https://health.oliverwyman.com/2020/03/covid-19-executive-playbook--telehealth-is-the--new-front-door-.html>) и было отмечено стремительное ее развитие. С целью большей эффективности ведения пациентов посредством ТМ в условиях COVID-19 в Испании был выпущен консенсусный документ «Telemedicine consultation for the clinical cardiologists in the era of COVID-19: present and future. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology» [379]. В этом консенсусном документе Испанского общества кардиологов авторы попытались обозначить наиболее важные аспекты улучшения качества медицинской помощи при этом новом способе работы, рассматривая наиболее частые ССЗ, наблюдаемые в кардиологической амбулаторной практике, и предлагая некоторые минимальные условия для процесса оказания медицинской помощи с помощью ТМ. Документ сосредоточен на таких заболеваниях, как ИБС, сердечная недостаточность и аритмии. Авторы попытались обозначить основные вопросы, которые должны быть заданы пациенту во время телефонного интервью, описать пациентов, которые нуждаются в очном осмотре и определить критерии направления пациентов для последующего наблюдения и оказания первичной медицинской помощи. В этом документе также описываются некоторые изменения, которые могут быть внедрены в ТМ консультации для улучшения ухода за пациентами [379].

Говоря о барьерах внедрения ТМ в здравоохранение, нельзя не коснуться разумных ограничений использования ТМ, только при соблюдении которых ее применение будет обоюдно безопасным, как для пациента, так и для врача. Эти

ограничения подробно описаны в статье В.Н. Некрасова [51], наиболее важные из них – это, что в соответствии с ч. 3 ст. 36.2 Закона № 323-ФЗ (в редакции Закона № 242-ФЗ) и п. 49 Порядка организации и оказания медицинской помощи с применением ТМ технологий [75, 103, 104] нельзя удаленно проводить первичный осмотр пациента и ставить диагноз, в том числе в труднодоступной местности, так как дистанционная постановка диагноза не представляется законной и возможной. Возможности ТМ сводятся к тому, что после первичного приема у врача пациенты смогут в дальнейшем получать дистанционные консультации, проходя курс лечения в «заочной» форме. Также посредством ТМ технологий пациенту может быть рекомендовано прийти на очный прием. В то же время ТМ весьма актуальна в отдаленных регионах нашей страны, но не как проведение первичного приема врача, а как получение консультаций врач-врач/консилиум врачей или врач-пациент/ законный представитель пациента [75].

При таком взаимодействии всех участников предоставления, оказания и получения ТМ услуг в области здравоохранения можно будет надеяться не только на высокую их безопасность, но и на высокую эффективность.

В рекомендациях о внедрении ТМ в кардиологию этому аспекту уделено значительное внимание [352].

1.5.3. Возможности телемедицины при сердечно-сосудистой патологии

В частности, большой раздел в этом консенсусном документе посвящен ТМ уходу и дистанционному мониторингу имплантируемых в сердце электронных устройств. Уход и контроль за которыми в большинстве случаев могут осуществляться удаленно ввиду того, что, во-первых, в промежутке между двумя визитами плановой проверки работы имплантированного устройства могут возникать неисправности устройства, произойти дислокация электрода, ухудшиться состояния пациента, которые обнаружатся, если пациенту не требуется неотложное стационарное лечение, только при плановом следующем осмотре, во-вторых, во время подавляющего большинства плановых проверок у

клинически стабильных пациентов диагностируется правильная функция устройства, т.е. устройство не нуждается в перепрограммировании, а терапия не нуждается в изменении.

Безопасность и эффективность телемониторинга у пациентов с электрокардиостимуляторами (ЭКС) была подтверждена в таких исследованиях, как COMPAS [129], PREFER [181], TRUST [223]. Ввиду постоянно растущего количества данных, касающиеся ТМ технологий при ведении таких пациентов, эксперты ожидают обновления в рекомендациях по их ведению, запланированных на 2021 год [352].

Что касается пациентов с имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами (ИКД) и устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), то недавнее исследование показало, что, несмотря на то, что телемониторинг для ИКД и СРТ Обществом сердечного ритма обозначен как указание I класса, только 47% пациентов с имплантированным СРТ получают ТМ помощь после операции и 8% - через 1 год [393]. При этом ее эффективность подтверждена в исследованиях EFFECT [259], MORE-CARE [222], CONNECT [384]. В одном проспективном регистре однолетняя смертность в группе ТМ мониторинга была значительно ниже, чем в контрольной группе (2,1% против 11,5%), и этот эффект сохранялся в течение 3 лет (4,9% против 22,3%) [405]. В недавнем мета-анализе семи рандомизированных исследования (4932 пациента с ИКД/СРТ-Д с последующим наблюдением в течение 12-24 месяцев) Parthiban et al. показали то, что не было различий в смертности от всех причин между пациентами, проходящими обычное или ТМ наблюдение. Однако при сравнении систем ТМ удаленного опроса и удаленного мониторинга установлено, что системы удаленного мониторинга, т.е. с ежедневной передачей данных, привели к значительному снижению смертности от всех причин [356].

Также ТМ играет значительную роль в ведение пациентов с ХСН. HerzMobil Tirol и HerzMobil Steiermark [186, 260, 261, 262] уже стали частью стандартной системы ухода, при которой пациент отправляет цифровые наборы данных в электронный файл пациента на основе Интернета. Практикующий врач

анализирует данные и, в зависимости от актуальности и срочности данных, не соответствующих заранее установленным ограничениям (пределам), реагирует, связываясь непосредственно с пациентом и инициируя любые необходимые шаги терапии (например, увеличение дозы диуретика) или, при необходимости, направление в больницу. Единственное, что нужно учитывать, что ТМ технологии не разработаны и не одобрены для оказания неотложной помощи.

Эффективность применения ТМ у пациентов с ХСН была продемонстрирована в рандомизированном многоцентровом исследовании TIM-HF2. В исследовании приняли участие 1538 пациентов с ХСН, первичная конечная точка (дни, потерянные из-за незапланированной сердечно-сосудистой госпитализации и смерти от любой причины) в течение 1 года наблюдения показала значительное преимущество пациентов в группе ТМ по сравнению с контрольной группой с традиционным ведением. Аналогичным образом, общий показатель смертности в размере 7,9 на 100 человеко-лет был значительно ниже в группе ТМ, чем в контрольной группе – 11,3 на 100 человеко-лет [224]. Авторы мета-анализа из кокрейновского обзора пришли к выводу, что применение ТМ способствует снижению смертности от всех причин на 20% и госпитализаций с сердечной недостаточностью на 30% [374]. Но в ряде других работ были получены иные результаты. Так S. Allida et al. установили, что использование образовательных вмешательств mHealth для людей с ХСН не показывает никаких доказательств в разнице знаниях о ХСН, оно неопределенно в отношении самоэффективности, самопомощи и качества жизни, связанного со здоровьем при ХСН и может привести практически к нулевым различиям в госпитализациях, связанных с сердечной недостаточностью [305].

Отдельно хотелось отметить, что эффективность ТМ технологий доказана и на других группах пациентов, например, пожилых пациентах [180], пациентах с высоким сердечно-сосудистым риском [98], пациентов с АГ. Так в системном обзоре C. Michalkeas et al. [308] приводят работы, свидетельствующие данные об эффективности контроля АД с помощью рассылки текстовых сообщений [134, 206, 241, 263], в которых показано, что использование СМС сообщений (SMS -

Short Message Service) повышает приверженность пациентов к лечению, способствует большему снижению АД и увеличивает процент лиц, достигших его. Аналогично высокоэффективен и телемониторинг домашнего измерения АД с передачей записанных домашних значений. Он способствует более эффективной связи между пациентами и врачами, борясь как с инертностью врачей, так и с плохой приверженностью пациентов к лечению [184, 265, 272]. Метаанализ 46 рандомизированных контролируемых исследований с 13 875 случаями показал, что домашний телемониторинг АД улучшает офисное САД и ДАД по сравнению с обычным лечением, что приводит к увеличению доли пациентов, достигающих целевого значения АД на 16% [218], а вот в исследовании TASMING4 никакой разницы между группами самоконтроля и телемониторинга не наблюдалось [378]. Используя ТМ технологии при ведении пациентов с АГ, необходимо помнить, что в настоящее время из-за неточностей не рекомендуется проводить измерения АД с помощью приложений для мобильных телефонов, при этом приложения, которые оценивают риск ССЗ, пропагандируют здоровый образ жизни и помогают в лечении дислипидемии, диабета и других факторов риска ССЗ, могут оказаться полезными для оптимизации терапевтических вмешательств.

Безусловно, ТМ технологии используются и по отношению к пациентам с ИБС. С целью обобщения данных об их применении Brørs G. et al. был спланирован систематический анализ [309], провести который, по мнению, самих авторов из-за больших различий между исследованиями, включенными с точки зрения ключевых элементов (компоненты программы вторичной профилактики, доставка контента, интенсивность и результаты, измеренные между и в рамках трех различных способов реализации электронного здравоохранения) не удалось. В ходе предварительного отбора в окончательный анализ авторами было включено 24 рандомизированных клинических исследования, с 3654 участниками с ИБС. Восемь исследований осуществляли программы вторичной профилактики с помощью m-Health, девять - с помощью веб-технологий, в семи исследованиях использовалась комбинация m-Health и веб-технологий. В большинстве исследований использовались два или три компонента вторичной профилактики.

Программы m-Health сообщили о положительном влиянии на приверженность к медикаментозному лечению. В большинстве исследований, оценивающих программы веб-технологий самостоятельно или в сочетании с m-Health, использовались методы кардиореабилитации и сообщалось об улучшенных модифицируемых факторах риска ИБС [309].

Ввиду чего, особенно хотелось бы акцентировать внимание, на том, что реабилитация после острого сердечного-сосудистого события, операции на сердце или другого вмешательства в сердечно-сосудистую систему оказывает положительное влияние на дальнейшую заболеваемость и смертность [130, 331], при этом реализация реабилитации остается удивительно низкой во всем мире. В Европе менее 50% всех пациентов участвуют в сердечной реабилитации после сердечного-сосудистого события (ОКС, включая ИМ, КШ, ЧКВ и другие), а кардиореабилитация для первичной профилактики практически отсутствует [404]. Причины этого, как указано в международной литературе, включают слишком низкие показатели направления, большое расстояние до следующего соответствующего учреждения кардиореабилитации и различные другие проблемы, связанные с пациентами, профессиональные или социальные проблемы [296].

Кроме того, общеизвестно, что индивидуальные улучшения в образе жизни, факторах риска, приверженности терапии и регулярной физической подготовке, достигнутые во время кардиореабилитации, не сохраняются после кардиореабилитации, а в значительной степени исчезают в течение года после ее завершения [171]. Поэтому будущие дополнения или альтернативы существующим методам кардиореабилитации должны не только способствовать улучшению доступа к ней, но и быть в состоянии поддерживать или даже расширять первичные улучшения в соответствующих параметрах, упомянутых выше, в течение более длительного периода времени [221].

За последнее десятилетие технологии теледиагностики и телеинтервенции пережили экспоненциальный рост, проложив путь для развития кардиореабилитации. Услуги, предлагаемые под этим названием, чрезвычайно

разнообразны и включают оценку, мониторинг, профилактику, вмешательство, наблюдение, обучение, консультирование и коучинг. Все эти вещи не имеют формальной структуры, и обмен данными происходит различными способами, такими как телефон, текстовые сообщения, электронная почта или с помощью мультимодальных систем, таких как видеоконференции или веб-платформы [245].

Эти услуги способны значительно облегчить ведение пациентов после ОКС. В 2017 году была закончена пилотная часть исследования MiCORE (Myocardial infarction, Combined-Device, Recovery Enhancement), в котором была доказана целесообразность использования смартфона с установленным на нем приложением с целью вторичной профилактики после ОКС. В настоящее время проводится (возможно завершена, так как планируемый срок набора 140 пациентов в третью фазу исследования – 1 октября 2017 года март 2019 года, но данные не опубликованы) третья фаза данного исследования - проспективное исследование сравнения времени до первой госпитализации после ЧКВ или КШ среди пациентов, использующих Corrie Health Digital Platform (Corrie) и не использующих ее [191].

Также, в ближайшее время должны быть опубликованы результаты исследования использования медицинского приложения на базе смартфона «Я и мое сердце» для повышения приверженности к антитромбоцитарной терапии и изменения образа жизни у пациентов после коронарной ангиопластики по поводу ОКС [202].

ТМ технологии широко внедрены и при ведении пациентов с ОКС, зачастую они включают в себя расшифровку ЭКГ, отбор пациентов для ЧКВ [207,253,343].

К сожалению, в доступной нам литературе не удалось найти отечественные работы, посвященные созданию, внедрению и оценке эффективности ТМ технологий и, в частности, систем удаленного мониторинга за больными после перенесенного ИМ.

В заключении этого подраздела хотелось бы обратить внимание на то, что пандемия COVID-19 не только привела к ускорению применения ТМ технологий,

но и к принципиально новым взглядам на них: если до пандемии, основная цель применения ТМ технологий состояла в улучшении анализируемых показателей (приверженности, сроков госпитализации, времени до нее), то во время пандемии акценты сместились: основная цель доказать, что использование ТМ технологий не хуже традиционных и при этом они, логично, безопаснее. Пандемия COVID-19 способствовала более активному внедрению ТМ технологии при ведении пациентов с ургентными патологиями, что ранее было, в ряде стран, если не запрещено, то не рекомендовано.

Примером такого использования инструментов ТМ является бесплатное приложение для смартфонов Tiantanzhixin, которым пользовались пациенты одного из клинических центров в городе Ухань до и во время пандемии. Как показали результаты этого исследования пандемия COVID-19 способствовала тому, что увеличилось время от начала симптомов ОКС до вызова бригады скорой медицинской помощи, увеличилось время от первого медицинского контакта до «двери» (мин), увеличилось время «дверь-баллон» и общее время ишемии миокарда; увеличилось число смертей от всех причин, смертей от сердечно-сосудистых причин, число случаев MACE и ИМ, число случаев острого почечного повреждения, потребовавшего заместительной терапии (ни у одного из пациентов не был диагностирован COVID-19), как во время госпитализации, так и во время выписки. При этом статистически значимых различий между группами пациентов, использующих и не использующих приложение, как в период до пандемии, так и во время нее не было. На основании чего авторы делают вывод о том, что данное исследование продемонстрировало эффективность ТМ для ведения пациентов с ИМпСТ во время пандемии COVID-19 и о том, что ТМ, по-видимому, полезна за счет сокращения времени задержки во время пандемии COVID-19, хотя и не было статистической разницы в краткосрочных неблагоприятных клинических исходах между пациентами, которые использовали ТМ, и теми, кто этого не делал [187].

Таким образом, изучение литературных источников показало отсутствие в настоящий момент исследований, совокупно включающих в себя данные

регистрационных исследований, сведения о приверженности лекарственной терапии, результаты изучения генетических и негенетических факторов прогноза после ИМ и анализа эффективности использования ТМ технологий при ведении пациентов с ИМ.

В связи с этим, представляется целесообразным проведение комплексной работы, объединяющей проспективное регистрационное исследование амбулаторных пациентов с ИМ, проводимое в соответствии с требованиями «Надлежащей клинической практики» [245] и «Надлежащей практики регистров пациентов» [191] с изучением приверженности пациентов к лекарственной терапии, наблюдательное исследование прогноза у пациентов с ИМ с учетом генетических факторов и работу по созданию и апробации системы удаленного контроля пациентов с ИМ. Такой подход способствует тщательному анализу всех факторов, влияющих на прогноз при ИМ и разработке мер по совершенствованию тактики ведения пациентов, перенесших ИМ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Схема исследования

Первая регистровая часть исследования – РЕГистр пациентов, перенесших инфАркТ миокарда (РЕГАТА) представляет собой проспективное, одноцентровое исследование, проведенное на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ (далее РязГМУ) и базах кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы – государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» (ГБУ РО ОККД), государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Городская клиническая поликлиника № 6», а также государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Рязанская межрайонная больница» и является логичным продолжением РЕгистра КардиоВаскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА).

В регистр РЕГАТА был включен 481 пациент, обратившийся к любому врачу поликлиники по месту жительства в период с 1 марта по 27 мая 2012 года в ГБУ РО ОККД, в период с 15 января по 15 февраля 2013 года в государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая поликлиника №6» и в период с 1 сентября по 30 ноября 2012 года в «Рязанскую межрайонную больницу» при наличии в амбулаторной карте записи о перенесенном ранее ИМ. Датой включения в регистр считали день данного референсного обращения в поликлинику за вышеуказанный период. Все данные о пациентах были получены из записей в амбулаторных картах, а также из всех медицинских документов, вложенных в них. Данные о назначенной лекарственной терапии регистрировались на основании записей в амбулаторных картах пациентов, оставленных в ходе последних визитов к врачу-терапевту и/или кардиологу.

Диагноз перенесенного ИМ считался правомочным на основании соответствующей записи в амбулаторной карте, вне зависимости от его давности и объема дополнительной информации. Вся полученная информация вносилась в специально разработанную карту, затем переносилась в электронную базу данных и конвертировалась в таблицы программы Microsoft Excel. Медиана возраста всех пациентов, включенных в Регистр составила 72 [62;78] года, пациентов в возрасте ≤ 44 лет – 0,8% (4), мужчин – 51,4% (247).

В дальнейшем в ходе телефонного контакта с пациентами на сроках 36 и 48 месяцев от момента включения определяли уровень приверженности лечению по опроснику Мориски-Грина.

С целью анализа шестилетней выживаемости на каждого включенного в Регистр пациента на сроках 12, 24, 36, 48 и 72 месяца заполнялась «Карта контакта», в которую вносился жизненный статус (жив, умер) пациента, а также сведения о перенесенных им за контрольный срок после включения в Регистр ИМ, МИ, случаях госпитализации и сердечно-сосудистых вмешательствах. Все случаи ИМ, МИ, госпитализаций и сердечно-сосудистых вмешательств были подтверждены документально данными историй болезни или выписками из них. Все случаи смерти документально подтверждены в органах записи актов гражданского состояния по Форме 106/у-08 «Медицинское свидетельство о смерти». После чего был проведен анализ влияния изучаемых нами клинико-анамнестических факторов, данных лабораторно-инструментальных методов обследования, назначаемой медикаментозной терапии, приверженности лечению на выживаемость пациентов по данным 6-летнего наблюдения в Регистре. Ввиду высокой социальной значимости таких состояний как нефатальный ИМ и МИ было проанализировано влияние тех же факторов на риск их развития.

В дальнейшем в рамках регистра РЕГАТА было проведено подисследование по оценке динамики частоты использования лабораторных и инструментальных методов обследования и динамики назначения медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ИМ, на амбулаторно-поликлиническом этапе. Для чего из числа выживших пациентов по данным оценки жизненного статуса на 25 августа

2021 года, то есть на срок 8-9 лет после включения в регистр (211) с помощью метода генерации случайных чисел была составлена случайная выборка пациентов, которая составила 146 пациентов – 69,2%, у которой оценивалась частота использования лабораторно-инструментальных методов обследования и частота назначения основных групп лекарственных препаратов, улучшающих прогноз при ИМ в динамике – через 4 года от момента включения, через 8 лет от момента включения, а также после марта (включительно) 2020 года. Объем для репрезентативной выборки с доверительной вероятностью 95% (доверительный интервал 5%) был достаточным.

С целью дополнительной оценки влияния приверженности на прогноз все крупные сердечно-сосудистые события, включившие смерть от всех причин, ИМ, МИ, экстренные сердечно-сосудистые вмешательства, были объединены нами в комбинированную конечную точку – major adverse cardiac events (MACE)-Регистр. Данная часть нашего исследования послужила предпосылкой для дальнейшей работы.

Вторая часть исследования «Анализ факторов, определяющих 12-месячный прогноз при ИМ» представляла собой проспективное одноцентровое исследование, проведенное на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы РязГМУ и базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ГБУ РО ОККД, а также базе РязГМУ – Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ), и включала в себя пациентов, госпитализированных в ГБУ РО ОККД по поводу ИМ в период с 1 октября 2018 года по 1 мая 2019 года. Объем анализируемой выборки был рассчитан с учетом общего числа пациентов в возрасте старше 18 лет, госпитализированных в кардиологический стационар в связи с ИМ в 2016 и 2017 годах: в 2016 году – 628 пациентов, в 2017 году – 701 пациент. Объем для репрезентативной выборки с доверительной вероятностью 95% (доверительный интервал 5%) составил соответственно от 239 до 248 исследуемых.

Диагноз текущего ИМ считался правомочным на основании динамики уровня биомаркеров некроза миокарда в анализах крови (высокочувствительные

тропонины, повышения уровня сердечной фракции креатинфосфокиназы), электрокардиографических критериев и типичной клинической картиной. Пациенты включались в исследование при условии подписания информированного согласия и при наличии у них высокого уровня потенциальной приверженности лекарственной терапии, определяемой по опроснику КОП-25. Критериями не включения в исследование являлись:

1. непонимание пациентом сути исследования и невозможность дать информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме;
2. абсолютные противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов, ИАПФ, статинов, антиагрегантов;
3. психические заболевания;
4. злоупотребление алкоголем и наркотическими средствами.
5. некомплаентность пациента, по мнению исследователей.

Все другие данные о пациентах были получены из историй болезни данных пациентов, а также из всех медицинских документов, вложенных в них, и внесены в таблицы программы Microsoft Excel. Всего в исследование было включено 250 пациентов, мужчин – 68,9% (172), медиана возраста 62,8 [54,7; 71,4] года, из них пациентов в молодом возрасте ≤ 44 лет было 4,4% (11). Все пациенты с первого дня госпитализации получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут., а также все другие рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесенного ИМ (ИАПФ, БАБ, клопидогрел в составе двойной или тройной антитромботической терапии). Обращает на себя внимание тот факт, что из 52 включенных пациентов с ФП терапия ОАК была назначена только 35 пациентам, то есть 67,3% пациентов, при этом 77,2% (27) из них получали терапию двумя антиагрегантами и ОАК, а 22,8% (8) – терапию одним антиагрегантом и ОАК, 19,2% (10) терапия ОАК была отменена в связи с гематурией, и пациенты получали терапию двумя антиагрегантами, причина отсутствия терапии ОАК в 13,5% (7) случаев не ясна.

Все включенные пациенты имели высокий уровень потенциальной приверженности к лекарственной терапии, так как данный параметр являлся одним из критериев включения. Так медиана, верхний и нижний квартили

потенциальной приверженности к медикаментозной терапии составили 84,0% [80,0%;90,0%], уровень же приверженности к медицинскому сопровождению, приверженность к модификации образа жизни, общая приверженность лечению среди включенных пациентов были различны. Потенциальная приверженность к модификации образа жизни составила 48,6% [40,0%; 65,3%], потенциальная приверженность к медицинскому сопровождению – 78,0% [69,3%; 80,6%], общая потенциальная приверженность лечению – 63,8% [62,7%; 80,3%].

Клиническая характеристика всех включенных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных во вторую часть исследования

<i>Параметр</i>	<i>Все пациенты, включенные в исследование (n=250)</i>
Медиана возраста, годы	63 [55; 71]
Мужчины, % от n	68,8 (172)
Курение, % от n	43,6 (109)
Прием алкоголя, % от n	6 (15)
Отягощенная наследственность, % от n	30,4 (76)
Профессиональные вредности, % от n	1,6 (4)
Ожирение, % от n	30,0 (75)
СД, % от n	26,4 (66)
ИБС в анамнезе, % от n	30,8 (77)
Повторный ИМ, % от n	26,4 (66)
ЧКВ в анамнезе, % от n	8,8 (22)
АГ, % от n	83,6 (209)
ХСН, % от n	88,8 (222)
I стадия, % от n	19,6 (49)
2 А стадия, % от n	62,4 (156)
2 Б стадия, % от n	17,0 (17)
I ФК, % от n	2,0 (5)
II ФК, % от n	54,0 (135)
III ФК, % от n	31,6 (79)
IV ФК, % от n	0,8 (2)
ФП, % от n	20,8 (52)
Пароксизмальная форма ФП, % от n	12,0 (30)
Персистирующая форма ФП, % от n	4,8 (12)
Перманентная форма ФП, % от n	3,2 (8)

Продолжение таблицы 1

Рецидив ИМ, % от n	2,0 (5)
Q-ИМ, % от n	71,6 (179)
Не-Q-ИМ, % от n	28,4 (72)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, % от n	1,6 (4)
Заболевания почек, % от n	26,3 (81)
ХОБЛ, % от n	2,4 (6)
Заболевания желудочно-кишечного тракта, % от n	26,0 (65)
Заболевания опорно-двигательного аппарата, % от n	4,8 (12)
Заболевания щитовидной железы, % от n	2,0 (5)

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %, если не указано другое. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа. НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.

Всем включенным в исследование пациентам на момент включения определяли полиморфизмы Thr174Met и Met235Thr в гене ангиотензиногена (*AGT*), Arg389Gly и Ser49Gly в гене адренорецептора бета-1 (*ADRB1*), Ser447Ter в гене липопротеин липазы (*LPL*) и Leu28Pro в гене аполипопротеина E (*APOE*), Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене цитохрома P450 семейства 2 подсемейства C номер 19 (*CYP2C19*).

В дальнейшем на сроках 3, 6, 12 месяцев с пациентами осуществлялся телефонный контакт с целью оценки их уровня приверженности, данные о котором также заносились в таблицу Microsoft Excel.

На срок 12 месяцев на каждого включенного пациента заполнялась «Карта контакта», в которую вносился жизненный статус (жив, умер) пациента, а также сведения о перенесенных им за контрольный срок после включения ИМ, МИ, случаях госпитализации и сердечно-сосудистых вмешательствах. Все случаи ИМ, МИ, госпитализации и сердечно-сосудистые вмешательства были подтверждены документально данными историй болезни или выписками из них. В дальнейшем все случаи смерти были документально подтверждены в органах записи актов гражданского состояния по Форме 106/у-08 «Медицинское свидетельство о смерти». Все крупные сердечно-сосудистые события, включившие смерть от всех

причин, ИМ, МИ, экстренные сердечно-сосудистые вмешательства были объединены нами в ККТ. В тех случаях, когда пациент переносил два и более события, объединённых в ККТ, для оценки прогностических факторов было взято только одно и первое по времени наступления событие. Через 12 месяцев от момента включения были получены сведения обо всех включенных в исследование пациентах, таким образом, полнота охвата наблюдением составила 100%. В течение одного года наблюдения из 250 пациентов от всех причин умерло 11,6% (29) пациентов, из них от сердечно-сосудистых причин – 86,2% (25) пациентов. У 3,6% (9) пациентов случился нефатальный ИМ, у 2,0% (5) пациентов – нефатальный МИ. 10,8% (27) пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла. Всего 28,0% (70) пациентов перенесли ККТ.

Все пациенты, из числа выживших (n=221), через 12 месяцев от момента включения были привержены к лекарственной терапии (без учета нарушений времени приема лекарственных препаратов, внутригрупповой замены лекарственного препарата). В дальнейшем был проведен анализ влияния изучаемых нами клинико-anamnestических факторов, данных лабораторно-инструментальных методов обследования, назначаемой медикаментозной терапии, полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr в гене *AGT*, Arg389Gly и Ser49Gly в гене *ADRB1*, Ser447Ter в гене *LPL* и Leu28Pro в гене *APOE*, Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене *CYP2C19* на ККТ. Были определены предикторы неблагоприятного прогноза, на основании которых изначально планировалось сформировать выборку пациентов для включения в третью часть нашего исследования: не-Q-ИМ, ФВ ЛЖ \leq 35%, генотипы GA и AA гена *CYP2C19*. При этом включать в выборку пациентов для проведения третьей части нашего исследования пациентов с генотипами GA+AA гена *CYP2C19* мы сочли нецелесообразным ввиду того, что данный генотип, с наибольшей вероятностью, имеет влияние на прогноз в сочетании с приемом клопидогреля, а пациенты на втором году наблюдения после ИМ в отсутствии неблагоприятных ССЗ не имеют показаний к пролонгации терапии клопидогрелем, а при наличии таковых, на

основании предполагаемой неэффективности клопидогреля, переводятся в момент события на другой ингибитор P2Y₁₂ рецепторов.

Поэтому ввиду малой численности группы пациентов, сформированной на основании выявленных факторов: ФВ ЛЖ \leq 35% и/или не-Q-ИМ в ходе исследования, были расширены показания к включению в третью часть исследования и в нее включались все пациенты, участвовавшие во второй части исследования.

Третья часть нашего исследования «Создание системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ» представляла собой проспективное одноцентровое исследование, проведенное на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы РязГМУ МЗ РФ и включала в себя 221 выжившего пациента из второй части нашего исследования, то есть госпитализированных в ГБУ РО ОККД по поводу ИМ в период с 1 октября 2018 года по 1 мая 2019 года. Пациенты были разделены на две группы – опытную (n=109) и контрольную (n=112). В опытную группу включались все пациенты, давшие согласие на использование системы удаленного контроля (добровольное информированное согласие пациентов было подписано всеми участниками второй части исследования и содержало данные о возможности удаленного наблюдения пациентов в момент включения). Опытной группе была предоставлена ссылка на Google-опросник https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSd76A14dTXOkoUCe3WFldmxx68bBD_3Gh-2x8ONbRBTHgDz3g/viewform (см. рисунок 1, Приложение 1), которым они должны были пользоваться при появлении у них эпизодов загрудинных болей и/или одышки. Данные опросника поступали врачу исследователю на электронную почту и при ухудшении состояния пациента в зависимости от полученных врачом данных, в течение нескольких ближайших минут/часов/дней врач связывался с пациентом, рекомендовал ему вызов скорой медицинской помощи (в случае длительности болевого синдрома \geq 20 минут данную рекомендацию пациент получал удаленно, ответив на вопрос о длительности болевого синдрома в опроснике), обращение за медицинской помощью в

поликлинику или кардиологический стационар по месту жительства и/или проводил коррекцию терапии. Контрольная группа пациентов велась согласно принятой клинической практике по их месту проживания. Исходя из ожидаемого небольшого отклика пациентов, всем пациентам контрольной группы также была предоставлена ссылка на этот же опросник.

При этом всем пациентам была рекомендована оптимальная медикаментозная терапия, включавшая ИАПФ, БАБ, статины и антиагреганты, а также антикоагулянт при наличии ФП. Им была разъяснена необходимость продолжения приема (при отсутствии противопоказаний) всех этих групп лекарственных препаратов и по истечении года от ИМ.

По истечении 12 месяцев наблюдения собирались сведения о пациентах, использовавших и не использовавших систему удаленного мониторинга, частоте смертельных исходов, ИМ, МИ, ЧКВ, причинах и сроках их проведения.

Сопоставление основных клинико-демографических показателей, частоты назначения основных групп лекарственных препаратов среди пациентов, использующих систему удаленного контроля и не использующих ее, а также ОШ нахождения в той или иной группе пациентов представлены в главе «Результаты». Ввиду отсутствия процесса рандомизации, группы пациентов, использовавших (n=87) и не использовавших (n=134) систему удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ, статистически значимо отличались друг от друга по доли пациентов, страдающих АГ, СД, перенесших ОКСпST и ОКСбпST, Q-ИМ и не-Q-ИМ. Среди пациентов, использовавших систему удаленного контроля статистически значимо больше было пациентов, перенесших ОКСпST и подвергнутых ЧКВ, а среди пациентов, не использовавших ее, тех, кому не проводилось никакого вмешательства вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ.

В связи с чем, с целью дальнейшего сравнения групп наблюдений статистическими методами был использован специальный метод корректировки исходных данных для получения более точных результатов -

propensity score matching [404]. Данная часть исследования зарегистрирована на ClinicalTrials.gov с идентификационным номером NCT04424368.

Схема исследования представлена на рисунке 2

.

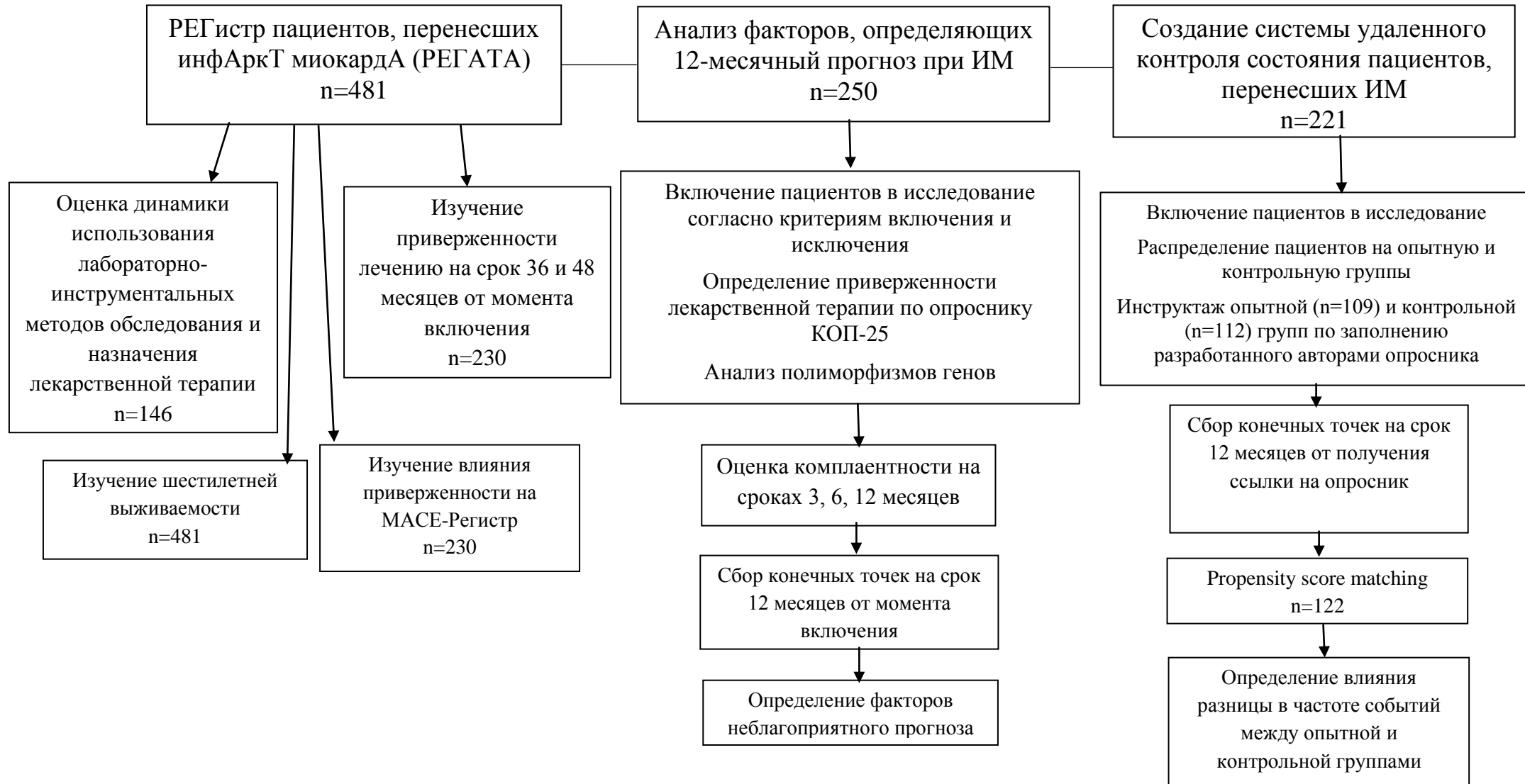


Рисунок 2 – Схема исследования

2.2. Методы исследования

В первой, регистровой, части исследования изучалась клинико-демографическая характеристика пациентов с ИМ на основании данных амбулаторной карты, регистрировались показатели проведенного инструментального и лабораторного обследования пациентов, данные о назначаемой медикаментозной терапии.

В нашем исследовании данные об исходной приверженности лечению пациентов с ИМ отсутствовали, а сама приверженность и ее динамика оценивались на срок 36 и 48 месяцев от момента включения с использованием короткого опросника Мориски-Грина [392], содержащего 4 вопроса. За каждый отрицательный ответ на вопросы опросника пациенты получали один балл. При этом приверженными считали пациентов, получивших 4 балла, то есть ответивших «нет» на все четыре вопроса, недостаточно приверженными, получивших 3 балла, то есть ответивших «нет» на три любых вопроса, не приверженными, получивших 0-2 балла, то есть ответивших «нет» на один или два любых вопроса, а также давших только положительные ответы. На основании данных ответов составляли представление о динамике приверженности пациентов в течение однолетнего наблюдения.

Через 36 [36;36] месяцев от момента включения пациентов в регистр было 336 заполненных анкет приверженности, из которых 52 (15,5%) анкеты были заполнены не полностью, а через 48 [48;48] месяцев – 305, из которых 66 (21,6%) анкет были заполнены не полностью. У 230 пациентов имелись обе полностью заполненные анкеты приверженности на срок 36 и 48 месяцев.

Так как статистически значимой разницы по основным клинико-демографическим показателям между всеми включенными пациентами (n=481) и выборкой пациентов, у которых имелись оба заполненных опросника приверженности не было (таблица 2), дальнейший анализ приверженности проводился у группы пациентов (n=230), заполнившей оба опросника.

Среди всех пациентов, включенных в Регистр (n=481) на сроках 12, 24, 36, 48 и 72 месяца проводилась оценка выживаемости пациентов и определение факторов, влияющих на прогноз на основании 6-летнего наблюдения.

Так как одной из задач исследования была оценка влияния приверженности на прогноз пациентов с ИМ, то для решения этой задачи среди 230 пациентов, полностью заполнивших анкеты приверженности на срок 36 и 48 месяцев от момента включения, условно была выделена группа пациентов высоко приверженных лечению: к ней относились пациенты, сохранившие высокий уровень приверженности к лечению в динамике, то есть набравшие по шкале Мориски-Грина 4 балла, как на срок 36, так и на срок 48 месяцев от момента включения. Число таких пациентов составило 13,9% (32).

Таблица 2 – Сопоставление основных клинико-демографических показателей, частоты назначения основных групп лекарственных препаратов среди всех пациентов, включенных в Регистр РЕГАТА и в группе пациентов, отобранной для оценки приверженности

<i>Критерий</i>	<i>Все пациенты, включенные в регистр РЕГАТА (n=481)</i>	<i>Пациенты, включенные в группу по оценке приверженности (n=230)</i>	<i>p</i>
Мужчины, % от n	51,4 (247)	53,5 (123)	0,56
Возраст, лет	72 [62; 78]	72 [61;77]	0,77
Повторный ИМ, % от n	21,8 (105)	22,6 (52)	0,81
СтН III ФК, % от n	71,9 (346)	66,1 (152)	0,11
АГ, % от n	98,5 (474)	97,8 (225)	0,49
ХСН, % от n	94,8 (456)	94,8 (218)	0,99
ФП, % от n	23,3 (112)	23,9 (55)	0,85
Пароксизмальная форма ФП, % от n	6,0 (29)	4,8 (11)	0,50
Персистирующая форма ФП, % от n	6,4 (31)	6,5 (15)	0,97
Перманентная форма ФП, % от n	9,6 (46)	11,7 (27)	0,37
МИ/ТИА, % от n	16,9 (81)	20,4 (47)	0,24
СД, % от n	26,0 (125)	30,4 (70)	0,21
Отсутствие лекарственной терапии, % от n	10,6 (51)	7,0 (16)	0,12

Продолжение таблицы 2

БАБ, % от n	56,1 (270)	58,7 (135)	0,52
ИАПФ, % от n	47,4 (228)	43,0 (99)	0,28
БРА, % от n	24,7 (119)	24,8 (57)	0,99
Статины, % от n	45,1 (211)	41,7 (96)	0,59
Антиагреганты, % от n	69,0 (332)	71,7 (165)	0,46
Нитраты пролонгированного действия, % от n	20,0 (96)	17,4 (40)	0,42
БКК, % от n	19,8 (95)	22,2 (51)	0,45

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %, если не указано другое. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа. БКК – блокаторы кальциевых каналов.

В подисследование по оценке ведения пациентов после ИМ вне зависимости от его давности в период с 2012 года по 2021 год было включено 146 пациентов из 211 выживших, что составило 69,2%. На основании данных амбулаторной карты каждого пациента регистрировались показатели проведенного инструментального и лабораторного обследования пациентов, данные о назначаемой медикаментозной терапии.

Во вторую часть нашего исследования «Анализ факторов, определяющих 12-месячный прогноз при ИМ» включались пациенты согласно критериям включения и исключения, приведенным выше, при этом абсолютными противопоказаниями к назначению лекарственных препаратов считались противопоказания, указанные в инструкциях заводов-изготовителей. Таким образом, в нашем исследовании беременность, гиперкалиемия, ангионевротический отек и двусторонний стеноз почечных артерий считались абсолютными противопоказаниями к назначению ИАПФ, бронхиальная астма, атриовентрикулярные блокады II-III степени, брадикардия < 45 ударов в минуту, САД < 100 мм рт. ст. – для БАБ, беременность, печеночная недостаточность (степень тяжести С по классификации Чайлда-Пью), повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) – превышение трех верхних границ нормы, установленной лабораторией ГБУ РО

ОККД, а именно – АЛТ для мужчин и женщин >120 Е/л и >93 Е/л, соответственно, АСТ для мужчин для женщин >111 Е/л и >93 Е/л, соответственно – для статинов, обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, активное желудочно-кишечное кровотечение – для антитромбоцитарных средств, побочные реакции или индивидуальная непереносимость этих препаратов в анамнезе – для всех групп лекарственных препаратов.

Всем подходящим пациентам с помощью опросника КОП-25 (<http://www.prognoz-med.ru/#/>) оценивали потенциальную приверженность к лечению, приверженность к лекарственной терапии, приверженность к медицинскому сопровождению и приверженность к модификации образа жизни. Для всех показателей приверженности уровень значений в интервале до 50 % интерпретировался как «низкий», от 51 до 75 % – как «средний», более 75 % – как «высокий». В исследование включались только пациенты с потенциальной приверженностью лекарственной терапии более 75%. Этим пациентам проводилось генотипирование по полиморфным маркерам Thr174Met и Met235Thr в гене *AGT*, Arg389Gly и Ser49Gly в гене *ADRB1*, Ser447Ter в гене *LPL* и Leu28Pro в гене *APOE*, Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене *CYP2C19* методом полимеразной цепной реакции с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) после выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов венозной крови. Исследование проводилось на базе ЦНИЛ РязГМУ.

Уровни реальной приверженности пациентов лекарственной терапии оценивались на срок 3, 6, 12 месяцев на основании данных опроса.

Все прочие данные о пациентах в этой части исследования были взяты из историй болезни, вложенной в нее документации и, при необходимости, уточнялись.

В третью часть исследования «Создание системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ» включили 221 выжившего пациента из второй части нашего исследования, то есть госпитализированных в ГБУ РО

ОККД по поводу ИМ в период с 1 октября 2018 года по 1 мая 2019 года. Пациенты заполняли опросник, разработанный авторами, актуальная версия которого расположена по ссылке https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSd76A14dTXOkoUCe3WFldmxx68bBD_3Gh-2x8ONbRBTHgDz3g/viewform.

2.3. Этические аспекты исследования

Данное исследование было основано на современных этических требованиях к научным исследованиям, сформулированным в Нюрнбергском кодексе, Хельсинкской декларации ВОЗ, Рекомендациях Совета Научных Медицинских Обществ и закрепленных в законодательстве Российской Федерации [171, 221, 245, 296, 402]. Исследование соответствует требованиям «Надлежащей клинической практики» [245] и «Надлежащей практики ведения регистров пациентов» [191].

Регистровая часть исследования является эпидемиологической и соответствует всем признакам эпидемиологического исследования [202], в котором участники исследования не подписывают добровольного информированного согласия, не получают прямой пользы или даже минимального вреда от исследования, поскольку на пациента не оказывается никакого воздействия, а минимально возможный дискомфорт для участников исследования связан только с использованием конфиденциальной информации о них в исследовании, в то же время потенциальная польза проведенного исследования для общества перевешивает потенциальный вред для участника исследования.

Необходимость подписания информированного согласия могла повлиять на включение пациента в исследование, так как участникам исследования потребовалось бы предоставить полную информацию об исследовании, что могло исказить данные, полученные в ходе исследования об исходе заболеваний.

Согласно ФЗ Российской Федерации от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» в амбулаторных картах пациентов, приходивших на визит после принятия данного закона, должно содержаться добровольное информированное согласие на медицинское вмешательство. Пациенты включались в Регистр только при наличии такового.

Соблюдения этических норм и прав человека без подписания информированного согласия осуществлялось на основании современных нормативных документов [171, 207, 221, 245, 253, 296, 343, 402], и включало в себя:

- реализацию основного принципа медицинской этики – не причинять вреда;

- сокрытие информации от участников исследования с отсутствием причинения им минимального вреда и предоставление полной информации участникам в конце исследования;

- меры предосторожности, гарантирующие соблюдение и защиту конфиденциальности записей при их использовании исследователем, что было обеспечено путем обезличивания информации и включения результатов в анализ в виде записей с идентификационным кодом, ключ к которому существует в единственном экземпляре в печатной версии и хранится отдельно, в месте, недоступном для посторонних лиц;

- все материалы исследования хранятся в виде электронных файлов таким образом, чтобы конфиденциальная информация не могла быть разглашена;

- публикация данных осуществляется только в групповой форме так, чтобы никто из участников исследования не мог быть идентифицирован;

- сохранение исходных данных для возможного повторного анализа в течение не менее 5 лет после обнародования его результатов.

Подписание информированного согласия было предусмотрено для второй и третьей части работы. Форма информированного согласия на участие в исследовании была одобрена локальными этическими комитетом при РязГМУ от №2 от 10 сентября 2018 года.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка материала проведена с помощью программ Microsoft Excel 2010, StatsoftStatistica10.0, SPSS 23.0, частично по формулам вручную.

Основополагающими были методы описательной статистики. Данные представлены в виде частот (%).

Для анализа распределения признаков использовались критерии Шапиро-Уилка, Лиллиефорса, Колмогорова-Смирнова. Если значение p для всех указанных критериев было больше 0,05 ($p > 0,05$), то распределение исследуемого признака считалось нормальным, если значение любого из перечисленных критериев было меньше 0,05 ($p < 0,05$), то распределение исследуемого признака считалось отличным от нормального.

Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение, различия между группами оценивались с помощью критерия Стьюдента.

Количественные признаки, распределение которых отличалось от нормального, описывались медианой, нижним и верхним квартилями в следующем виде: Me [Q1; Q3].

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам, в случае распределения их отличного от нормального, проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводилось с помощью построения таблиц сопряженности с использованием критериев хи-квадрат по Пирсону, хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность (в случаях, когда абсолютные значения в клетках таблицы сопряженности хотя бы для одного признака были меньше 10), точного одностороннего и двустороннего (в зависимости от события) критерия Фишера (в случаях, когда абсолютные значения в клетках таблицы сопряженности хотя бы для одного признака были меньше 5); сравнение двух связанных групп по

качественному признаку проводилось с использованием критерия Мак-Немара хи-квадрат [77]. В случае если частота отсутствия данных изучаемого признака составляла более 20%, данный признак в анализ не включался.

Анализ шестилетней выживаемости осуществлялся методом Каплана–Мейера.

С целью анализа смертельных исходов использовалась регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Отбор факторов в многофакторный анализ осуществлялся по стандартной процедуре отбора признаков: параметры, для которых были выявлены статистически значимые различия между группами умерших и выживших пациентов, первоначально включались в однофакторный регрессионный анализ и в случае выявления связи со временем наступления исхода ($p < 0,05$), в многофакторный анализ. Если фактор в многофакторном анализе сохранял свое влияние на время наступления исхода ($p < 0,05$), то для него рассчитывался относительный риск и его 95% доверительный интервал.

Псевдорандомизация проведена методом propensity score matching с использованием способа поиска ближайшего соседа [404].

За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Определение сопоставимости распределения генотипов и аллелей изучаемых полиморфных генов в исследуемой выборке по отношению к популяции проводилось путем оценки соответствия равновесию Харди Вайнберга с помощью доступного в on-line режиме программного обеспечения <http://ihg2.helmholtzmuenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕГАТА

3.1. Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование

В исследование включен 481 пациент, из них мужчин – 247 пациентов (51,4%). Медиана возраста всех включенных пациентов составила – 72 [62; 78] года, медиана возраста мужчин – 65 [58; 74] лет, женщин – 76 [70;81] лет ($p < 0,0001$). Распределение пациентов по возрасту и полу представлено на рисунке 3. Большую часть больных составили лица пожилого и старческого возраста – 79,2% (382) пациента.

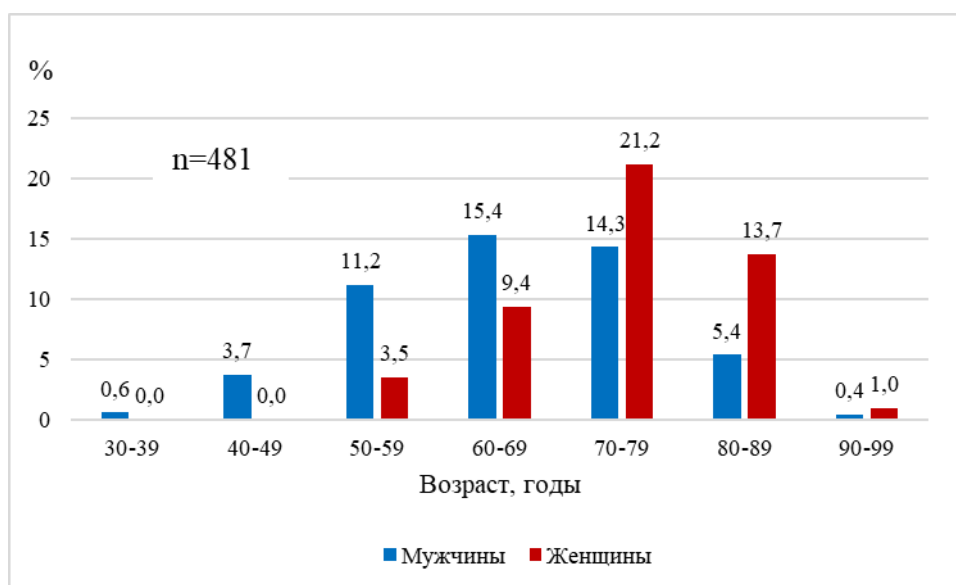


Рисунок 3 – Половозрастной состав пациентов, включенных в регистр РЕГАТА

21,8% (105) пациентов перенесли повторный ИМ, при этом число повторно перенесенных ИМ варьировало от двух (70,4%) до 7 (1,0%). Сведения о давности перенесенного ИМ имелись в амбулаторных картах 76,5% (368) пациентов, среди которых медиана давности последнего перенесенного ИМ составила 5 [2;9] лет до даты включения в регистр. 87,5% (421) пациентов приходили на референсный визит к терапевту или кардиологу и 12,5% (60) пациентов приходили на

референсный визит к любому другому врачу поликлиники. Все пациенты (n=481) по данным амбулаторной карты обращались за весь период ее ведения к терапевту и/или кардиологу.

Давность последнего обращения пациентов с ИМ в анамнезе к врачу терапевту и кардиологу до включения в регистр представлена на рисунке 4.

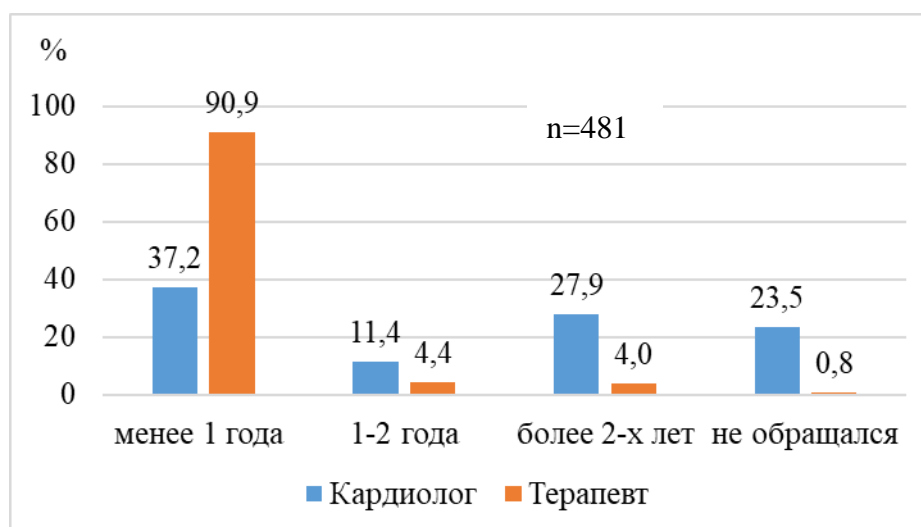


Рисунок 4 – Доля лиц с перенесенным ИМ, не обращавшихся и обращавшихся к терапевту, кардиологу на различные сроки до включения в регистр

Обращает на себя внимание тот факт, что 23,5% пациентов с перенесенным ранее ИМ по данным амбулаторной карты никогда не обращались к кардиологу и только 37,2 % пациентов были на приеме у врача-кардиолога в течение предыдущих 12 месяцев до включения. Давность перенесенного ИМ у пациентов, никогда не обращавшихся к кардиологу поликлиники, составила 7 [3;12] лет до включения, у пациентов, обращавшихся к кардиологу более, чем 2 года назад (от момента включения) – 7 [4;11] лет до включения, у пациентов, обращавшихся к кардиологу в срок 12-24 месяца до включения – 6 [3,5;9] лет и у пациентов, обращавшихся к кардиологу в течение 12 месяцев до индексного визита – 3 [1;6] года.

Среди пациентов с перенесенным ранее ИМ стенокардия напряжения (СтН) встречалась в 476 (99,0%) случаях: стенокардия II ФК была зарегистрирована в 16,6% (80) случаев, III ФК – в 71,9% (346) случаев, IV ФК – в 0,4% (2) случаев, у 10,0% (48) пациентов данных о ФК СтН на индексном визите не было.

Среди 112 случаев ФП пароксизмальная форма встречалась в 25,9% (29) случаев, персистирующая – в 27,7% (31), постоянная – в 41,1% (46) случаев; в 5,3% (6) случаях данных о форме ФП в амбулаторной карте за весь период ее ведения не было.

Среди других ССЗ у включенных пациентов встречались АГ у 98,5% (474) пациентов, ХСН – у 94,8% (456), МИ и транзиторная ишемическая атака (ТИА) у 14,6% (70) и 2,3% (11) пациентов соответственно. Среди не ССЗ встречались сахарный диабет в 24,9% (120) случаях, НТГ в 2,3% (11), гиперлипидемия в 4,4% (21), ожирение в 11,9% (57), заболевания легких в 29,7% (143), в т.ч. ХОБЛ у 11,2% (54), бронхиальная астма (БА) у 4,0% (19), ХОБЛ и БА вместе – у 0,2% (1), заболевания органов желудочно-кишечного тракта в 57,8% (278), в т.ч. язвенная болезнь в 12,3% (59), эрозивный гастрит в 2,7% (13), гепатиты различной этиологии – в 12,5% (60), заболевания почек в 42,8% (206). Анемия и массивные кровотечения регистрировались в 6,4% (31) и 1,2% (6) случаях соответственно.

При этом среди пациентов, не обращавшихся к врачу кардиологу за весь период ведения амбулаторной карты, было выявлено, что по сравнению с пациентами, обращавшимися к врачу кардиологу хотя бы однократно, они значительно реже имели стенокардию III ФК – в 57,5 % (65) и 72,8% (268) соответственно, $p=0,002$, а также ХСН – в 91,2% (103) и 96,0% (353) соответственно, $p=0,0003$.

На визите включения пациента в Регистр по данным амбулаторной карты 82,5% (397) пациентов предъявляли жалобы на боли в грудной клетке, 66,1% (318) и 2,1% (10) – на одышку при физической нагрузке и в покое соответственно, 34,9% (168) – на ощущение сердцебиения, 3,7% (18) – на обмороки. Закономерно, что пациенты, обращавшиеся к кардиологу хотя бы единожды, статистически значительно чаще предъявляли жалобы на боли ангинозного характера – в 86,7% (319) и 69,0 % (78) случаев соответственно, $p<0,0001$; на ощущения сердцебиения – в 38,6 % (142) и 23,0 % (26), $p=0,002$; на одышку при физической нагрузке – в 69,3% (255) и 55,8% (63), $p=0,005$.

При физикальном осмотре пациентов медиана систолического артериального давления (САД) составила 140 [130; 160] мм рт. ст, диастолического артериального давления (ДАД) 80 [80; 90] мм рт. ст., ЧСС – 72 [70; 78] ударов в минуту.

Процент достижения ЧСС 55-60 ударов в минуту по данным осмотра – 4,2% (20), артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт.ст.[34] – 33,1% (159).

При этом медианы уровней САД и ДАД у пациентов, посещавших и не посещавших кардиолога, как и процент достижения целевых значений АД статистически значимо не отличались. Медиана САД для пациентов, посещавших и не посещавших кардиолога, составила 140 [130;160] мм рт. ст., ДАД – 80 [80; 90] мм рт.ст., а процент достижения целевого АД менее 140/90 мм рт.ст. [34] – соответственно 25,9 % и 29,8%; $p=0,41$. Медиана ЧСС по данным осмотра среди посещавших кардиолога пациентов составила 72 [70;78] удара в минуту, среди не посещавших – 74 [70; 80] удара в минуту, различия статистически значимы, $p=0,03$. Медиана ЧСС по данным ЭКГ среди посещавших и среди не посещавших кардиолога не отличалась и составила 74 [65; 80] и 74,5 [65;85] в минуту, $p=0,47$. Процент достижения ЧСС 55-60 в минуту по данным ЭКГ – соответственно 8,1 % и 4,1 %, $p=0,21$.

Обращает на себя внимание то, что у 4,8% (23) пациентов на визите включения не были зафиксированы показатели ЧСС, у 2,5% (12) – показатели АД.

За весь период наблюдения, предшествовавший референсному визиту в поликлинику, у 86,5% (416) пациентов хотя бы однократно контролировался уровень общего холестерина (ХС), у 14,8% (71) – ХС ЛПНП, у 15,6% (75) – ХС ЛПВП, у 25,4% (122) – триглицеридов. В течение 12 месяцев до включения в регистр уровень глюкозы крови определяли у 64,9% (312) пациентов, билирубина – у 49,9% (240), АСТ – у 53,8% (259), АЛТ – у 54,1% (260), креатинина – у 53,4% (257), гемоглобина – у 80,7% (388), тиреотропного гормона – у 6,8% (33). Международное нормализованное отношение у больных с ФП ($n=112$) определялось в 4,5% (5) случаев. При этом среди пациентов, обращавшихся к кардиологу и не обращавшихся к нему, частота определения показателей

липидного спектра, уровней глюкозы, гемоглобина, билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, международного нормализованного отношения у больных с ФП, уровня тиреотропного гормона статистически значимо не отличалась.

Медианы, верхний и нижний квартили анализируемых лабораторных показателей среди всех пациентов, обращавшихся и не обращавшихся к кардиологу представлены в таблице 3.

Наличие различий в медиане уровней МНО у пациентов с ФП не анализировалась, так как в течение года до включения уровень МНО определялся только у 5 пациентов, у двоих из которых были достигнуты целевые значения, а у троих – нет.

В течение года до включения у 63,0% (303) пациентов выполнялась ЭКГ, за весь период ведения амбулаторной карты у 0,6% (3) пациентов проводилось суточное мониторирование АД, у 16,1% (77) – суточное мониторирование ЭКГ, у 56,3% (271) – эхокардиография (Эхо-КГ), у 5,0% (24) – проба с физической нагрузкой (ПФН). Ультразвуковое исследование сосудов дуги аорты было выполнено у 9,6% (46) пациентов, тест шестиминутной ходьбы при наличии ХСН – у 0,7% (3). КАГ проводилась 8,9% (43) пациентов, стентирование КА – 4,6% (22), КШ – 2,5% (12).

Пациентам, обращавшимся к кардиологу один или более раз за период ведения амбулаторной карты, по сравнению с не обращавшимися к кардиологу статистически значимо чаще выполнялись следующие методы исследования: ЭКГ – в 66,0% (243) и 53,1% (60) соответственно, $p=0,013$; холтеровское мониторирование ЭКГ – в 18,2% (67) и 8,8% (10), $p=0,018$; ЭхоКГ – в 61,7% (227) и 38,9% (44), $p<0,0001$ и ПФН – в 6,5% (24) и 0%, $p=0,001$.

В ходе исследования отдельному анализу подверглись не только данные пациентов, никогда не обращавшиеся к кардиологу, но также и те, кто был на приеме у врача-кардиолога в течение 12 месяцев до включения. Медиана возраста пациентов, обращавшихся к кардиологу в течение 12 месяцев до момента включения, составила 63 [57;72] года, они были статистически значимо моложе всех остальных групп пациентов ($p<0,05$).

Таблица 3 – Лабораторные показатели, анализируемые в регистре РЕГАТА

<i>Параметр</i>	<i>Все пациенты n=481</i>	<i>Обращавшиеся к кардиологу n=368</i>	<i>Не обращавшиеся к кардиологу n=113</i>	<i>p</i>
ХС, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,8]	4,9 [4,2; 5,9]	4,9 [4,2; 5,4]	>0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,8]	2,8 [2,2; 3,7]	2,7 [2,4; 4,1]	1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	1,08 [0,9; 1,2]	0,72
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,9]	1,3 [1,0; 2,0]	1,4 [1,2; 2,6]	0,31
ХС макс., ммоль/л	5,9 [5,0; 6,8]	5,9 [5,1; 6,9]	5,7 [5,0; 6,5]	0,12
ТГ макс., ммоль/л	1,6 [1,2; 2,2]	1,6 [1,2; 2,2]	1,3 [1,0; 2,3]	0,17
Глюкоза венозная, ммоль/л	5,6 [4,9; 6,3]	5,7 [5,1; 6,3]	5,2 [4,7; 6,2]	0,17
Глюкоза капиллярная, ммоль/л	5,1 [4,6; 6,6]	5,3 [4,6; 6,6]	4,8 [4,2; 6,4]	0,10
Билирубин, мкмоль/л	10,7 [8,1; 14,7]	10,7 [7,9; 14,8]	10,9 [8,6; 13,8]	0,59
АСТ, ммоль/л	21,0 [17,0; 26,0]	21,0 [18,0; 27,3]	19,5 [15,0; 22,9]	0,004
АЛТ, ммоль/л	19,7 [15,0; 26,0]	20,0 [15,0; 29,0]	17,0 [12,5; 22,0]	0,02
Креатинин, мкмоль/л	86,0 [79,0; 108,0]	86 [78,3; 107,5]	90,0 [80,0; 106,0]	0,68
Гемоглобин, г/л	141,0 [130,0; 153,0]	141,0 [131,0; 153,0]	135,5 [122,0; 148,3]	0,007
ТТГ, мкМЕ/мл	2,4 [1,4; 3,4]	2,4 [1,4; 3,4]	1,6 [1,3; 3,0]	0,28

Все статистически значимые различия между пациентами, приходившими на визит в течение 12 месяцев до включения, и пациентами, приходившими в срок 12-24 месяца, более 24 месяцев до момента включения, и никогда не приходившими на визит к кардиологу представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика групп пациентов с различными характеристиками обращаемости в поликлинику

<i>Параметр</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>			
	<i>(n= 179)</i>	<i>(n=55)</i>	<i>(n=134)</i>	<i>(n=113)</i>			
	<i>Пациенты, пришедшие на визит в срок 12 месяцев до</i>	<i>Пациенты, пришедшие на визит в срок 12-24 месяца до</i>	<i>Пациенты, пришедшие на визит в срок более 24 месяца</i>	<i>Пациенты, не пришедшие на визит к кардиологу, n=113</i>	<i>p 1-2</i>	<i>p 1-3</i>	<i>p 1-4</i>
Мужчины, % от n	60,9	65,5	46,2	34,5	НД	0,01	<0,001
Ангинозные боли, % от n	95,5	74,5	79,9	69,0	<0,01	<0,01	<0,01
Стенокардия III ФК, % от n	76,5	67,3	79,9	57,5	0,16	0,48	0,04
Жалобы на одышку при физической нагрузке, % от n	78,2	58,2	61,9	55,8	<0,01	<0,01	<0,01
Жалобы на сердцебиение, % от n	43,6	40,0	31,3	23,0	0,67	0,03	<0,01
ХСН, % от n	98,3	94,5	93,3	91,2	0,14	0,045	<0,01
ФП, % от n	16,2	29,1	26,1	28,3	0,03	0,03	0,04
ЭКГ, % от n	85,54	60,0	42,5	53,1	<0,01	<0,01	<0,01
ХМ-ЭКГ, % от n	29,1	9,1	7,5	8,8	0,003	<0,001	0,0002
Эхо-КГ, % от n	72,6	42,5	47,0	39,0	<0,01	<0,001	<0,01
ПФН, % от n	5,0	3,3	0,7	0	0,5	0,03	0,02
КАГ, % от n	18,4	5,5	3,0	2,7	0,02	<0,01	<0,01

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %.

3.2. Медикаментозная терапия и реваскуляризация у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование

Лекарственная терапия на последнем визите к терапевту и/или кардиологу была назначена 89,4% (430) пациентов. Частота назначения ИАПФ составила 47,4% (228), сартанов – 24,7% (119), БАБ – 56,1% (270), БКК – 19,8% (95), нитратов пролонгированного действия (НПД) – 20,0% (96), статинов – 45,1% (211), антиагрегантов – 69,0% (332): в виде монотерапии аспирин получали 57,4% (276) пациентов, клопидогрель – 5,0% (24), еще 6,7% (32) пациентов получали двойную антиагрегантную терапию. Давность перенесенного ИМ и/или ЧКВ менее, чем 12 месяцев до референсного визита, зафиксирована у 62 (12,9%) пациентов. При этом двойная антиагрегантная терапия была назначена в 27,4% случаев (у 17 из 62 пациентов). Антагонисты альдостероновых рецепторов (ААР) были назначены лишь 2-м пациентам из 4-х, у которых имелись данные Эхо-КГ и ФВ ЛЖ была <40 %. Пероральные антикоагулянты при сочетании ИМ в анамнезе и ФП были назначены только в 2,7% (3) случаев. При этом все пациенты имели показания и не имели противопоказаний к их назначению.

Частота назначения основных групп препаратов пациентам, посещавшим и не посещавшим кардиолога, представлена в таблице 5, из которой видно, что значимые различия выявлены только для статинов, которые чаще назначались врачами-кардиологами. При этом, у пациентов, обращавшихся к кардиологу, по сравнению с консультировавшимися у терапевта, процент выполненных от суммарного числа должных назначений лекарственной терапии с доказанным благоприятным действием на прогноз (статины, БАБ, антиагреганты, ИАПФ/БРА) был значимо выше – 62,5% (920 из 1472 показаний) и 48,0% (217 из 452 показаний), $p < 0,0001$.

Таблица 5 – Частота назначения по поводу ССЗ основных групп лекарственных препаратов у больных, перенесших ИМ

<i>Параметр</i>	<i>Обращавшиеся к кардиологу, n=368</i>	<i>Не обращавшиеся к кардиологу, n=113</i>	<i>p</i>
Терапия назначена, % от n	89,9 (331)	87,1 (99)	0,48
Аспирин*, % от n	57,6 (212)	56,6 (64)	0,86
Клопидогрель*, % от n	5,2 (19)	4,4 (5)	0,49
Двойная антиагрегантная терапия**, % от n	4,1 (15)	1,8 (2)	0,19
Статины, % от n	50,0 (184)	23,9 (27)	p<0,0001
ИАПФ/сартаны, % от n	72,9 (268)	69,9 (79)	0,55
БАБ, % от n	57,1 (210)	53,1 (60)	0,45
ААР***, % от n	10,1 (37)	13,3 (15)	0,34
БКК, % от n	21,2 (78)	19,5 (22)	0,69
НПД, % от n	20,7 (76)	17,7 (20)	0,49

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа. * - в виде монотерапии; ** - при давность перенесенного ИМ и/или чрескожного коронарного вмешательства менее, чем 12 месяцев до референсного визита, ***- вне зависимости от фракции выброса левого желудочка.

В ходе исследования также анализировалась лекарственная терапия, назначаемая пациентам, приходившим на визит в течение 12 месяцев до включения, пациентам, приходившими в срок 12-24 месяца, более 24 месяцев до

момента включения, и никогда не приходившим на визит к кардиологу, параметры, данные анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Статистически значимые различия в частоте назначения лекарственной терапии у больных, перенесших ИМ в зависимости от давности посещения кардиолога

<i>Параметр</i>	<i>1</i> <i>(n= 179)</i>	<i>2</i> <i>(n=55)</i>	<i>3</i> <i>(n=134)</i>	<i>4</i> <i>(n=113)</i>			
	<i>Пациенты, приходившие на визит в срок 12 месяцев до включения, n=179</i>	<i>Пациенты, приходившие на визит в срок 12-24 месяца до включения, n=55</i>	<i>Пациенты, приходившие на визит в срок более 24 месяца до включения, n=134</i>	<i>Пациенты, не приходившие на визит к кардиологу, n=113</i>			
Лекарственная терапия по поводу ССЗ, % от n	91,6	85,5	89,6	87,6	<0,01	0,53	0,26
ИАПФ/сартаны, % от n	74,3	67,2	73,1	69,9	0,31	0,82	0,41
БАБ, % от n	63,1	49,1	52,2	53,1	0,06	0,058	0,09
Аспирин*, % от n	53,1	60,0	52,2	56,6	0,37	0,09	0,55
Клопидогрель, % от n	5,6	3,6	5,2	4,4	0,43	0,054	0,44
Статины, % от n	68,4	45,5	32,1	23,9	0,01	<0,01	<0,01

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа. * - в виде монотерапии.

Статистически значимых различий в частоте назначения ИАПФ/сартанов, БАБ и антиагрегантов во всех анализируемых группах получено не было. При этом на индексном визите лекарственная терапия по поводу ССЗ статистически значимо чаще назначалась пациентам, приходившим на визит к кардиологу в течение последних 12 месяцев до включения, по сравнению с теми, кто приходил на визит к кардиологу в срок 12-24 месяца; при сравнении с другими группами

пациентов, приходившими на визит к кардиологу в более поздние сроки или не приходившими вовсе, по данному параметру статистически значимых различий не выявлено.

Статины статистически значимо чаще назначались пациентам, приходившим на визит к кардиологу в течение года до индексного визита, по сравнению с теми пациентами, которые не были на визите у кардиолога за весь период ведения амбулаторной карты, а также по сравнению с теми, кто был на визите ранее 12 месяцев до дня включения.

КАГ проводилась 8,9% (43) пациентов, стентирование КА – 4,6% (22), при этом в остром периоде ИМ оно было проведено у 3,1% (15) пациентов, коронарное шунтирование выполнялось 2,5% (12) пациентов, всем в отдаленном периоде.

3.3. Приверженность лечению пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование

При анализе приверженности к лечению статистически значимых различий доли высоко приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных пациентов лечению в анализируемый период получено не было, но в срок 36-48 месяцев от момента включения значимо выросло число пациентов, затруднившихся ответить на вопросы анкеты – с 15,5% до 21,6% ($p=0,04$).

Более подробные данные о приверженности пациентов лечению и ее динамике представлены в таблице 7.

Полученные результаты отражают приверженность всей анализируемой группы пациентов в целом в данный конкретный момент времени.

Таблица 7 – Динамика приверженности пациентов, перенесших ранее ИМ и включенных в регистр

<i>Группы пациентов</i>	<i>Через 36 месяцев* n=230</i>	<i>Через 48 месяцев* n=230</i>	<i>p</i>
Высоко приверженные, % от n	37,8 (87)	31,7 (73)	0,19
Недостаточно приверженные, % от n	24,4 (56)	23,9 (55)	0,91
Не приверженные, % от n	37,8 (87)	44,4 (102)	0,17

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа. * – указана медиана длительности периода наблюдения от даты включения до даты первого и повторного опроса.

Недостаточно приверженными лечению через 36 месяцев наблюдения были 56 пациентов, из них спустя 12 месяцев дальнейшего наблюдения 37,5% (21) повысили свой уровень приверженности, а 32,1% (18) стали не приверженными, недостаточно приверженными остались 30,4% (17) пациентов. Таким образом, в течение 12-ти месяцев наблюдения за недостаточно приверженными пациентами каждый 3-й пациент стал не приверженным лечению.

Не приверженными лечению через 36 месяцев после включения в регистр были 87 пациентов, из них на срок наблюдения 48 месяцев оставались не приверженными 51,7% (45) человек. В 25,3% (22) случаев приверженность расценивалась как недостаточная и в 23,0% (20) случаев пациенты стали приверженными лечению.

Таким образом, при сравнении результатов опроса на сроки 36 и 48 месяцев выявлено, что индивидуальный статус приверженности лечению был не стабилен. Это характеризовалось, в частности тем, что приверженными медикаментозной терапии оставались только 36,5% пациентов, при этом 23% не приверженных спустя 12 месяцев стали приверженными. Для оценки значимости динамики показателей приверженности был применен тест Мак-Немара, результаты

которого представлены в таблице 8. Из приведенной таблицы видно, что приверженность на сроках 36 и 48 месяцев независима друг от друга и ее изменение в большую или меньшую стороны, определяемое числом баллов по шкале Мориски-Грина, носит случайный характер.

Таблица 8 – Динамика приверженности пациентов, перенесших ранее ИМ и включенных в регистр

<i>Через 36 месяцев</i>	<i>Через 48 месяцев</i>	
	0-3 балла	4 балла
0-3 балла (n=143)	102	41
4 балла (n=87)	55	32
Все пациенты (n=230)	157	73
P (McNemar) = 0,153 ОШ = 1,34 (0,88; 2,06)		

Полученные данные указывают на отсутствие статистически значимых различий приверженности по результатам опроса на сроки 36 и 48 месяцев от включения в регистр.

Среди мужчин и женщин доля приверженных лечению на срок опроса 36 месяцев составила 39,2% (48) и 31,7% (39), $p=0,69$, а на срок 48 месяцев – 37,4% (40) и 30,8% (33), $p=0,78$. Среди лиц моложе 60 лет и в группе более старшего возраста доля приверженных лечению на срок опроса 36 месяцев была 35,2% (19) и 38,6% (68), $p=0,63$, а на срок 48 месяцев – 38,9% (21) и 29,5% (52), $p=0,2$. Таким образом, статистически значимых различий между анализируемыми группами получено не было.

При сравнении долгосрочной приверженности лечению пациентов с первичным и повторным ИМ статистически значимой разницы в динамике приверженности лечению на сроки наблюдения 36 и 48 месяцев получено не было. Обращает на себя внимание то, что за период между первым и повторным опросами (т.е. за 12 месяцев) в группе пациентов с первичным ИМ статистически значимо выросла доля пациентов, затруднившихся ответить на вопросы анкеты (с

23,0% до 33,1%, $p=0,03$). Полученные данные о сравнении долгосрочной приверженности лечению пациентов с первичным и повторным ИМ представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Долгосрочная приверженность лечению пациентов с первичным и повторным ИМ в анамнезе

Группы пациентов	Пациенты с первичным ИМ, n=178			Пациенты с повторным ИМ, n=52				
	Через 36 месяцев	Через 48 месяцев	p_{1-2}	Через 36 месяцев	Через 48 месяцев	p_{3-4}	p_{1-3}	p_{2-4}
	1	2		3	4			
Высоко приверженные, % от n	38,8 (69)	32,0 (57)	0,21	34,6 (18)	30,8 (16)	0,72	0,59	0,86
Недостаточно приверженные, % от n	24,7 (44)	23,6 (42)	0,81	23,1 (12)	25,0 (13)	0,84	0,81	0,83
Не приверженные, % от n	36,5 (65)	44,4 (79)	0,13	42,3 (22)	44,2 (23)	0,88	0,13	0,98

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

В 53,5% (123) амбулаторных карт пациентов было указано, что пациенты пользуются льготным лекарственным обеспечением, в 45,6% (105) – что не пользуются, а в 0,9% (2) случаев сведений об использовании льготного лекарственного обеспечения не было.

Доля пациентов с высокой приверженностью к лечению среди пользующихся и не пользующихся льготным лекарственным обеспечением существенно не различалась как через 36 месяцев после включения в регистр (40,4% и 37,1%; $p=0,68$), так и на срок 48 месяцев (36,5% и 30,9%; $p=0,44$), при этом не было значимой динамики данных показателей за 12 месяцев между первым и повторным опросами (таблица 10).

Доля мужчин среди лиц, пользующихся льготным лекарственным обеспечением, составила 65,4% (34), что значимо выше, чем среди тех, кто не пользовался данной льготой – 49,7% (87); $p=0,047$. Соответственно, доля женщин была значимо меньше, среди приверженных льготному обеспечению лекарств – 34,6% (18), чем в группе сравнения – 50,3% (88); $p=0,047$.

Таблица 10 – Доля лиц с высокой, недостаточной и низкой приверженностью к медикаментозной терапии на сроки 36 и 48 месяцев наблюдения в группах пациентов, пользующихся и не пользующихся льготным лекарственным обеспечением

<i>Параметр</i>		<i>Приверженность лечению на срок</i>						<i>p</i>		
		<i>36 месяцев наблюдения</i>			<i>48 месяцев наблюдения</i>					
		<i>Высокая</i>	<i>Недостаточная</i>	<i>Низкая</i>	<i>Высокая</i>	<i>Недостаточная</i>	<i>Низкая</i>			
Использование лекарственного обеспечения		3	4	5	6	7	8	p 3-6	p 4-7	p 5-8
Используется n=52	1	40,4 (21)	23,1 (12)	36,5 (19)	36,5 (19)	23,1 (12)	40,4 (21)	0,69	0,59	0,69
Не используется n=175	2	37,1 (65)	24,6 (43)	38,3 (67)	30,9 (54)	24,0 (42)	45,1 (79)	0,21	0,5	0,19
p ₁₋₂		0,68	0,82	0,82	0,44	0,73	0,54	-		

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %.

Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Среди 230 пациентов, включенных в анализ динамики приверженности, в 4,4% (10) амбулаторных карт была сделана запись о наличии склонности к самолечению, в 11,7% (27) – об ее отсутствии, а в 83,9% (193) случаев сведений о наличии или отсутствии у пациентов склонности к самолечению не было. По

данным опроса через 36 месяцев после включения в регистр среди больных со склонностью к самолечению доля лиц приверженных медикаментозной терапии составила 20% (2 из 10) и была значимо меньше, чем при отсутствии склонности к самолечению – 51,9% (14 из 27), $p=0,02$. Однако, на срок 48 месяцев наблюдения данные различия не были статистически значимы: 30% и 25,9% ($p=0,55$).

3.4. Приверженность лечению пациентов с инфарктом миокарда и фибрилляцией предсердий в анамнезе по данным регистрового исследования

Среди пациентов с ФП анкеты приверженности на сроках 36 месяцев от момента включения заполнили 86 пациентов, при этом не полностью заполнили анкеты приверженности 18,6% (16) пациентов. На срок 48 месяцев от момента включения анкеты приверженности заполнили 76 пациентов, 22,3% (17) – не полностью. Статистической разницы между числом не полностью заполненных анкет на сроках 36 и 48 месяцев получено не было, $p=0,69$.

Таким образом, на срок 36 и 48 месяцев от момента включения полностью заполненных анкет приверженности было 55, данные находящиеся в них и были подвергнуты дальнейшему анализу. Статистической значимости различий доли высоко приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных пациентов лечению в анализируемый период получено не было, результаты проведенного анализа представлены в таблице 11.

Дополнительно проанализировано изменение индивидуальной приверженности и ее динамики в вышеуказанных группах пациентов. Так при анализе, включающем динамику приверженности только среди высоко приверженных пациентов, были получены иные данные: в срок 36 месяцев от момента включения высоко приверженными лечению был 21 пациент, а через 48 месяцев от момента включения высоко приверженными остались 11 из них, один пациент стал недостаточно приверженным лечению, а 9 – стали не приверженными.

Таблица 11 – Динамика приверженности пациентов с ФП, перенесших ранее ИМ и включенных в регистр

<i>Группы пациентов</i>	<i>Через 36 месяцев* n=55</i>	<i>Через 48 месяцев* n=55</i>	<i>p</i>
Высоко приверженные, % от n	38,2 (21)	38,2 (21)	1,0
Недостаточно приверженные, % от n	18,2 (10)	16,4 (9)	0,87
Не приверженные, % от n	43,5 (24)	45,5 (25)	0,85

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа. * – указана медиана длительности периода наблюдения от даты включения до даты первого и повторного опроса.

Недостаточно приверженными лечению через 36 месяцев наблюдения были 10 пациентов, из них спустя 12 месяцев дальнейшего наблюдения трое повысили свой уровень приверженности, трое стали не приверженными, недостаточно приверженными остались четверо пациентов.

Не приверженными лечению через 36 месяцев после включения в регистр были 24 пациента, из них на срок наблюдения 48 месяцев оставались не приверженными 13 человек. В 4 случаях приверженность расценивалась как недостаточная и 7 случаях пациенты стали приверженными лечению.

Среди 55 пациентов, заполнивших анкеты приверженности на срок 36 и 48 месяцев, 20% (11) имели пароксизмальную форму ФП, 27,3% (15) персистирующую, 49,1% (27) перманентную, у 3,6% (2) пациентов данных о форме ФП в амбулаторной карте при включении в Регистр не было. При этом статистически значимых изменений в динамике приверженности лечению на сроках 36 и 48 месяцев для пациентов с любой формой фибрилляции предсердий получено не было.

Статистически значимой разницы в доле высоко приверженных, недостаточно приверженных, не приверженных на срок 36 месяцев (таблица 12) и 48 месяцев (таблица 13) получено не было.

Таблица 12 – Доля пациентов с ФП с высокой, недостаточной и низкой приверженностью к медикаментозной терапии на срок 36 месяцев

<i>Группы пациентов</i>	<i>Пароксизмальная форма</i> <i>n=11</i>	<i>Персистирующая форма</i> <i>n=15</i>	<i>Перманентная форма</i> <i>n=27</i>	<i>p</i>		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>1-2</i>	<i>1-3</i>	<i>2-3</i>
Высоко приверженные, % от n	36,4 (4)	53,3 (8)	33,3 (9)	0,32	0,57	0,17
Недостаточно приверженные, % от n	18,2 (2)	13,3 (2)	22,2 (6)	0,57	0,57	0,40
Не приверженные, % от n	45,5 (5)	33,3 (5)	44,5 (12)	0,41	0,62	0,36

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Таблица 13 – Доля пациентов с ФП с высокой, недостаточной и низкой приверженностью к медикаментозной терапии на срок 48 месяцев

<i>Группы пациентов</i>	<i>Пароксизмальная форма</i> <i>n=11</i>	<i>Персистирующая форма</i> <i>n=15</i>	<i>Перманентная форма</i> <i>n=27</i>	<i>P</i>		
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>1-2</i>	<i>1-3</i>	<i>2-3</i>
Высоко приверженные, % от n	54,5 (6)	46,7 (7)	48,1 (13)	0,50	0,59	0,50
Недостаточно приверженные, % от n	9,1 (1)	6,7 (1)	22,1 (6)	0,68	0,33	0,20
Не приверженные, % от n	36,4 (4)	46,7 (7)	29,7 (8)	0,45	0,48	0,22

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Среди мужчин и женщин доли высоко приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных лечению пациентов на срок опроса 36 месяцев и 48 месяцев от момента включения в регистр статистически значимо не различались как по сравнению с друг другом, так и в динамике (таблица 14).

Таблица 14 – Динамика приверженности лечению пациентов мужского и женского пола

Группы пациентов	Через 36 месяцев*		Через 48 месяцев*		p			
	1	2	3	4	1-2	1-3	2-4	3-4
	Женщины n=30	Мужчины n=25	Женщины n=30	Мужчины n=25				
Высоко приверженные, % от n	43,3 (13)	32,0 (8)	40,0 (12)	36,0 (9)	0,56	0,79	1,0	0,97
Недостаточно приверженные, % от n	23,3 (7)	12,0 (3)	16,7 (5)	16,0 (4)	0,23	0,37	0,5	0,5
Не приверженные, % от n	33,4 (10)	56,0 (14)	43,3 (13)	48,0 (12)	0,09	0,43	0,57	0,57

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Среди лиц моложе 60 лет и в группе более старшего возраста доля высоко приверженных лечению на срок опроса 36 месяцев была 30,0% (3) и 40,0% (18), $p=0,42$, а на срок 48 месяцев – 50,0% (5) и 40,0% (18), $p=0,41$, не приверженных лечению на срок опроса 36 месяцев – 20,0% (2) и 42,2% (19), $p=0,17$, а на срок 48 месяцев – 40,0% (4) и 55,6% (25), $p=0,29$. Таким образом, статистически значимых различий между анализируемыми группами получено не было.

В 21,8% (12) амбулаторных карт пациентов было указано, что пациенты пользуются льготным лекарственным обеспечением, в 78,2% (43) – что не пользуются. Доля пациентов с высокой приверженностью к лечению среди пользующихся и не пользующихся льготным лекарственным обеспечением существенно не различалась через 36 месяцев после включения в регистр 41,7% (5) и 37,2% (16), $p=0,52$ и была в два раза выше на срок 48 месяцев среди пациентов, пользующихся льготным обеспечением: 66,7% (8) и 30,2% (13), $p=0,03$.

Нами не было получено разницы при анализе доли пациентов не приверженных к лечению среди пользующихся и не пользующихся льготным лекарственным обеспечением, существенно не различалась как через 36 месяцев после включения в регистр 58,3% (7) и 39,5% (17), $p=0,20$, так и на срок 48 месяцев 25,0% (3) и 51,2% (22), $p=0,10$

Среди 55 пациентов с ФП, включенных в анализ динамики приверженности, в 16,4% (9) амбулаторных карт была сделана запись об отсутствии склонности к самолечению, в двух о ее наличии. По данным опроса через 36 месяцев после включения в регистр все пациенты со склонностью к самолечению были не приверженными лечению, на срок 48 месяцев один из пациентов повысил свой уровень приверженности и стал недостаточно приверженным лечению. Среди 9 пациентов, не имеющих склонности к самолечению, 4 пациента были приверженными лечению на срок 36 месяцев от момента включения, 2 – на срок 48 месяцев от момента включения, $p=0,31$, число не приверженных лечению пациентов за 12 месяцев возросло с 1 до 4, $p=0,1$.

ГЛАВА 4. ШЕСТИЛЕТНЯЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В АНАМНЕЗЕ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГАТА

4.1. Анализ шестилетней выживаемости пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование

Среди 481 пациента, находившихся под нашим наблюдением в течение 6-ти лет (медиана, верхний и нижний квартили сроков контакта составила 6,2 [5,6; 6,8] года), 7 пациентов оказались выбывшими из-под наблюдения. Таким образом, полнота наблюдения составила 98,5%. За время наблюдения зарегистрировано 200 (41,6%) случаев смерти от всех причин и 123 (25,6%) случая смерти от сердечно-сосудистых причин, у 39 (8,1%) пациентов развилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и у 36 (7,5%) – повторный ИМ. Медиана времени от включения в регистр до смерти составили 3,4 [1,6; 5,1] года. Выживаемость, проанализированная методом Каплана-Мейера, представлена на рисунке 5.

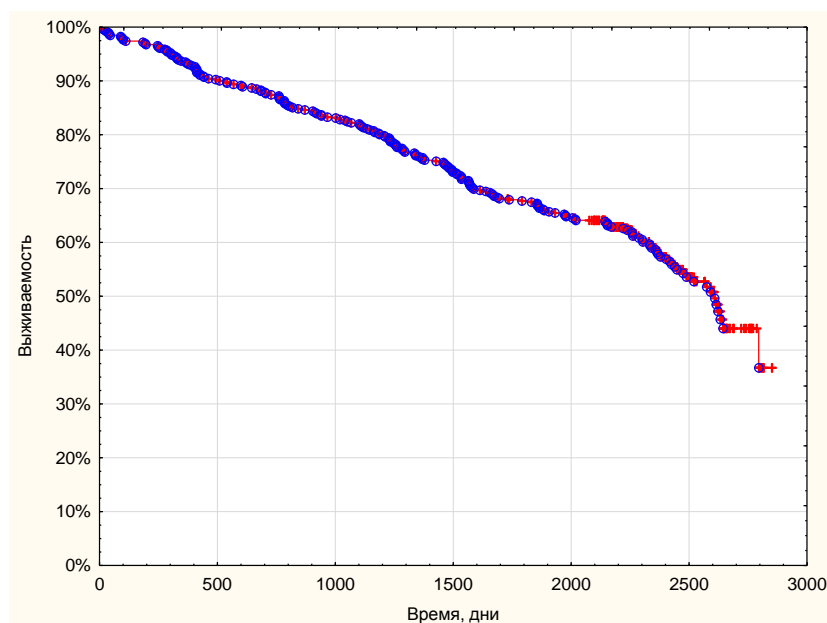


Рисунок 5 – Шестилетняя выживаемость пациентов с ИМ, включенных в Регистр (n=481)

Таблица 15 – Причины смерти на основании 6-летнего наблюдения (n=200)

<i>Причина смерти</i>	<i>Количество пациентов, % от n (абс. знач.)</i>
Хроническая церебро-васкулярная болезнь	12,5 (25)
Мозговой инсульт	11,5 (23)
Инфаркт миокарда	8,5 (17)
Другие болезни сердца	21,5 (43)
Онкология	6,5 (13)
Острая коронарная смерть	3,5 (7)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	3 (6)
Старость	2,5 (5)
Сахарный диабет	1,5 (3)
Гангрена кишечника	1,5 (3)
Пневмония	1,5 (3)
Сенильная дегенерация головного мозга	1(2)
Заболевания почек	1(2)
Анемия	1(2)
Травма	0,5 (1)
Расслаивающаяся аневризма аорты	0,5 (1)
Внезапная смерть	0,5 (1)
Острый панкреатит	0,5 (1)
Тромбоэмболия легочной артерии	0,5 (1)
Цирроз печени	0,5 (1)
Грыжа	0,5 (1)
Язва желудка с прободением	0,5 (1)
Неизвестна	20 (40)

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %.

Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Причины смерти указаны в таблице 15, из которой видно, что подавляющее большинство пациентов умерли вследствие болезней системы кровообращения.

В дальнейшем все пациенты были разделены на 2 группы: выжившие и умершие от всех причин, группа выживших включала 274 человек, а группа умерших от всех причин – 200 человек.

Клинико-демографическая характеристика и профиль сопутствующей патологии у пациентов обеих групп пациентов представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Клинико-демографическая характеристика и профиль сопутствующей патологии у выживших пациентов и у пациентов, умерших от всех причин

<i>Показатель</i>	<i>Умершие (n=200)</i>	<i>Выжившие (n=274)</i>	<i>p</i>
Медиана возраста, лет	76,0 [70; 82]	66,0 [59; 74]	<0,00001
Мужчины, % от n	43,0 (86)	56,9 (156)	0,003
Давность последнего посещения врача терапевта менее 12 месяцев до включения, % от n	89,0 (178)	94,5 (259)	0,03
Давность последнего посещения врача кардиолога менее 12 месяцев до включения, % от n	25,0 (50)	47,1 (129)	<0,00001
Стенокардия напряжения II ФК, % от n	10,00 (20)	21,9 (60)	0,0006
Стенокардия напряжения III ФК, % от n	77,5 (155)	69,3 (190)	0,049
Стенокардия напряжения IV ФК, % от n	0,5 (1)	0,4 (1)	1,00
Давность ИМ, лет* (сведения о давности перенесенного ИМ имелись в 76,1% амбулаторных карт)	6,0 [3,0;12,0]	4,0 [2,0;9,0]	0,0005
ИМ ≥ 2 в анамнезе, % от n	26,0 (52)	19,3(53)	0,08
Нестабильная стенокардия, % от n	44,5 (89)	35,0 (96)	0,04
Нестабильная стенокардия в течение 12 месяцев до индексного визита, % от n	9,0 (18)	12,4 (34)	0,32
ХСН в диагнозе, % от n	96,5 (193)	95,3 (261)	0,49
ХСН II ФК, % от n	16,0 (32)	26,3 (72)	0,008
ХСН III ФК, % от n	44,5 (89)	33,6 (92)	0,02
ХСН IVФК, % от n	1,0 (2)	0,0 (0)	0,18
ХСН 1 стадии, % от n	3,0 (6)	6,2 (17)	0,17
ХСН 2 стадии (без детализации), % от n	34,5 (69)	38,3 (105)	0,39
ХСН 2 А стадии, % от n	43,5 (87)	41,6 (114)	0,68
ХСН 2 Б стадии, % от n	9,0 (18)	3,3 (9)	0,008
ХСН 3 стадии, % от n	2,0 (4)	0,7 (2)	0,21
МИ/ТИА, % от n	28,5 (57)	8,8 (24)	<0,0001
Давность МИ/ТИА*, лет	5,0 (2,0;9,0)	2,0 (1,0;6,5)	0,06
СД, % от n	35,5 (71)	19,7 (54)	0,0001
НТГ, % от n	1,5 (3)	1,1 (3)	0,7
АГ, % от n	99,5 (119)	100,0 (274)	0,42
ФП, % от n	36,0 (72)	14,6 (40)	<0,0001
Пароксизмальная форма ФП, % от n	7,5 (15)	5,1 (14)	0,19
Персистирующая форма ФП, % от n	10,5 (21)	3,6 (10)	0,003
Перманентная форма ФП, % от n	16,0 (32)	5,1 (14)	0,0001

Продолжение таблицы 16

Ожирение, % от n	13,5 (27)	10,9 (30)	0,0001
Анемии, % от n	9,5 (19)	4,4 (12)	0,026
ХОБЛ, % от n	17,0 (34)	7,3 (20)	0,001
Бронхиальная астма, % от n	3,5 (7)	4,4 (12)	0,41
Заболевания почек, % от n	48,5 (97)	39,8 (109)	0,06
Заболевания ЖКТ, % от n	53,0 (106)	62,8 (172)	0,03
Кровотечения, % от n	1,5 (3)	1,1 (3)	0,5

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа. * - среди тех, у кого данный параметр мог быть проанализирован.

Умершие (n=200) и выжившие (n=274) пациенты статистически значимо отличались по полу и возрасту. Среди умерших пациентов мужчин – 56,9% (156), среди выживших – 43,0% (86). Медиана возраста в группе умерших пациентов составила 76 [69; 82] лет, в группе выживших – 66 [59; 74] лет ($p < 0,00001$). В группе выживших пациентов по сравнению с группой умерших пациентов статистически значимо чаще регистрировалась СтН II ФК – в 21,9% (60) и 10,0% (20), $p = 0,0006$, реже СтН III ФК – в 69,3% (190) и в 77,5% (155), $p = 0,049$, нестабильная стенокардия – в 35,0% (96) и в 44,5% (189), $p = 0,04$. У выживших пациентов давность последнего перенесенного ИМ составила 4,0 [2,0; 9,0] года, среди умерших 6,0 [3,0; 12,0] лет, $p = 0,0005$. В группе выживших пациентов по сравнению с умершими статистически значимо чаще регистрировались ХСН II ФК – в 26,3% (72) и 16,0% (32), $p = 0,008$, реже ХСН III ФК – в 33,6% (92) и в 44,5% (89), $p = 0,016$ и ХСН 2 Б стадии – в 3,3% (9) и в 9,0% (18), $p = 0,008$, МИ/ТИА - в 8,8% (24) и в 28,5% (57), $p < 0,0001$, СД – в 19,7% (54) и в 35,5% (71), $p = 0,0001$, ФП – в 14,6% (40) и в 36,0% (72), $p < 0,0001$, за счет персистирующей формы, встречающейся среди выживших в 3,6% (10), а среди умерших в 10,5% (21), $p = 0,003$ и перманентной форм, встречающейся в 5,1% (14) и 16,0% (32) случаях соответственно, $p = 0,0001$, ожирение – в 10,9% (30) и 13,5% (27), $p = 0,0001$, анемии – в 4,4% (12) и 9,5% (19), $p = 0,026$, ХОБЛ – в 7,3% (20) и в 17,0% (34), $p = 0,001$ и чаще заболевания ЖКТ – в 62,8% (172) и 53,0% (106), $p = 0,03$.

Нами также была проведена оценка параметров, характеризующих клиническое состояние больных (табл.17). Согласно полученным данным, умершие пациенты по сравнению с выжившими статистически значимо чаще предъявляли жалобы на одышку в покое – в 4,5% (9) и 0,4% (1) случаев соответственно, $p=0,002$. При физикальном осмотре на момент включения у выживших пациентов по сравнению с умершими статистически значимо чаще регистрировался правильный сердечный ритм – в 93,4% (356) и 80,0% (160) случаев, $p<0,0001$, реже выявлялись отеки и пастозность стоп и голеней – в 29,6% (81) и 47,0% (94) случаев, $p=0,0001$, увеличение печени – в 8,0% (22) и 15,5% (31) случаев, $p=0,01$, застойные явления в лёгких – в 1,1% (3) и 8,0% (4) случаев соответственно, $p=0,04$.

Уровни САД, ДАД, частоты дыхательных движений (ЧДД) между обеими группами пациентов не различались. У умерших пациентов, по сравнению с выжившими, ЧСС была статистически значимо большей ($75,9\pm 8,8$ и $73,2\pm 8,4$; $p=0,001$) и ЧСС ≥ 80 ударов в минуту регистрировалась чаще – в 28,0% (56) и 16,8% (46), соответственно, $p=0,003$.

При сопоставлении результатов эхокардиографии (Эхо-КГ), отраженных в таблице 18, было выявлено, что фракция выброса (ФВ) у умерших больных по сравнению с выжившими была статистически значимо меньшей: 54,0% [48,0%; 61,0%] против 58,0% [51,8%; 63,0%], $p=0,02$, а размеры левого предсердия (ЛП) статистически значимо большими 4,5 [4,1; 5,2] см против 4,2 [3,9; 4,7] см, $p=0,004$.

Результаты анализа лабораторных данных пациентов, исследуемых групп, представлены в таблице 19, из которой видно, что: уровень глюкозы в венозной крови у умерших пациентов по сравнению с выжившими пациентами был статистически значимо большим и составил 5,5 [4,6; 7,3] ммоль/л, у выживших – 5,0 [4,5; 5,9] ммоль/л, $p=0,02$, а уровни АЛТ, АСТ и гемоглобина статистически значимо меньшими. АЛТ 16,0 Е/л [12,0; 24,0] у умерших, 21,0 Е/л [16,0; 27,8] – у выживших, $p=0,00005$, АСТ 20,0 Е/л [15,0; 25,0] и 21,0 Е/л [18,0; 27,0]

соответственно, $p=0,04$, гемоглобин 134,5 г/л [122,3; 147] и 143,0 г/л [134,0; 154,0] соответственно, $p=0,000006$.

Таблица 17 – Клинические показатели у выживших пациентов и у пациентов, умерших от всех причин

Показатель	Умершие (n=200)	Выжившие (n=274)	P
Ангинозные боли, % от n	81,5 (163)	85,4 (234)	0,30
Жалобы на сердцебиения, % от n	34,5 (69)	36,1 (99)	0,71
Обмороки, % от n	5,0 (10)	2,9 (8)	0,35
Одышка в покое, % от n	4,5 (9)	0,4 (1)	0,002
Одышка при нагрузке, % от n	65,0 (130)	68,6 (188)	0,41
Ритмичное сердцебиение, % от n	80,0 (160)	93,4 (256)	<0,0001
Отеки и пастозность стоп и голеней, % от n	47,0 (94)	29,6 (81)	0,0001
Застойные явления, % от n	4,0 (8)	1,1 (3)	0,039
Увеличение печени, % от n	15,5 (31)	8,0 (22)	0,01
САД, мм рт.ст.	145,3±19,7	141,7±20,9	0,054
ДАД, мм рт.ст.	85,9±11,5	84,5±11,5	0,22
ЧДД, мм рт.ст.	17,0 (16,0;18,0)	17,0 (16,0;18,0)	0,21
ЧСС, мм рт.ст.	75,9±8,8	73,2±8,4	0,001
ЧСС≥80 ударов в минуту, % от n	28,0 (56)	16,8 (46)	0,003.

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %, если не указано иное. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Таблица 18 – Показатели Эхо-КГ у выживших пациентов и у пациентов, умерших от всех причин

Показатель	Умершие (n=200)	Выжившие (n=274)	p
КДР, см	5,4 [4,9; 6,1]	5,4 [5,1; 5,9]	0,59
КСР, см	3,7 [3,2; 4,4]	3,8 [3,4; 4,2]	0,78
ЛП, см	4,5 [4,1; 5,2]	4,2 [3,9; 4,7]	0,004
ФВ ЛЖ, %	54,0 [48,0; 61,0]	58,0 [51,8; 63,0]	0,02

Примечание: КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер.

Таблица 19 – Результаты анализа лабораторных данных у выживших пациентов и у пациентов, умерших от всех причин

<i>Показатель</i>	<i>Умершие (n=200)</i>	<i>Выжившие (n=274)</i>	<i>P</i>
ХС, ммоль/л	4,9[4,2;5,7]	5,0 [4,2;5,9]	0,61
ХС max., ммоль/л	6,0[5,1;7,0]	5,8 [5,0;6,6]	0,23
ЛПНП max., ммоль/л	3,5 [3,0; 4,3]	3,1 [2,4; 4,1]	0,54
ТГ max., ммоль/л	1,4 [1,0; 2,2]	1,5 [1,2; 2,2]	0,58
Глюкоза капиллярная, ммоль/л	5,7 [4,7;6,7]	5,6 [5,1; 6,1]	0,95
Глюкоза венозная, ммоль/л	5,5 [4,6;7,3]	5,0 [4,5;5,9]	0,02
Билирубин, мкмоль/л	11,0 [7,9;15,2]	10,7 [8,1;14,2]	0,79
АСТ, Е/л	20,0 [15,0;25,0]	21,0 [18,0;27,0]	0,04
АЛТ, Е/л	16,0 [12,0;24,0]	21,0 [16,0;27,8]	0,00005
Креатинин, мкмоль/л	90 [80,1; 111,5]	85 [77,0; 101,7]	0,15
Гемоглобин, г/л	134,5 [122,3; 147]	143,0 [134,0; 154,0]	0,000006

При анализе назначенной медикаментозной терапии было установлено, что пациентам, умершим от всех причин, по сравнению с выжившими пациентами статистически значимо чаще на индексном визите назначали ААР, БКК, сердечные гликозиды (СГ) и статистически значимо реже – статины. Данные о назначенной медикаментозной терапии обеим группам пациентов представлены в таблице 20.

При этом, на наш взгляд, анализировать влияние на прогноз лекарственной терапии, назначенной исключительно на индексном визите, не правомочно. По этой причине в анализ влияния на прогноз были включены сведения о

лекарственной терапии, проводимой и в течение отдаленного наблюдения, то есть учитывался факт назначения вышеуказанных групп лекарственных препаратов по данным визита включения и/или опроса пациентов на сроки 1, 2 и 4 года наблюдения.

Таблица 20 – Медикаментозная терапия у выживших пациентов и у пациентов, умерших от всех причин

<i>Показатель</i>	<i>Умершие (n=200)</i>	<i>Выжившие (n=274)</i>	<i>P</i>
ЛС, % от n	92,5 (185)	93,8 (257)	0,58
АГТ, % от n	87,5 (175)	88,0 (241)	0,88
ААР*, % от n	15,5 (31)	7,7 (21)	0,01
ААБ, % от n	2,5 5 (5)	5,8 (16)	0,06
ДУ, % от n	37,0 (74)	33,9 (93)	0,49
ПЦД, % от n	5,0 (10)	4,7 (13)	0,93
БКК*, % от n	24,5 (49)	16,8 (46)	0,04
БАБ, % от n	52,5 (105)	60,2 (165)	0,09
ИАПФ/БРА, % от n	68,5 (137)	71,9 (197)	0,42
Статины*, % от n	35,5 (71)	51,1 (140)	0,001
Антикоагулянты, % от n	5,0 (2)	2,5 (1)	0,38
Антиагреганты, % от n	67,0 (134)	72,3 (198)	0,48
Сердечные гликозиды*, % от n	17,0 (34)	6,6 (18)	0,0003
НПД, % от n	19,5 (39)	20,1 (55)	0,88

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, * – различия статистически значимы.

Данные о медикаментозных назначениях выжившим пациентам на срок 6 лет от включения в регистр не учитывались, т.к. в группе умерших не могло быть соответствующей информации (таблица 21).

Клинические показатели, а также данные инструментальных и лабораторных методов обследования, частота назначения лекарственных препаратов, статистически значимо различающаяся у пациентов, умерших от всех причин, и у выживших пациентов, были включены в однофакторный анализ, и

если была выявлена статистически значимая связь со временем наступления исхода, они были включены в многофакторный анализ, проведенный с использованием модели пропорциональных интенсивностей Кокса, согласно результатам которого для независимых факторов увеличения или уменьшения риска смерти, были рассчитаны ОР и его 95% ДИ. Результаты многофакторного регрессионного анализа суммированы в таблице 22.

Таблица 21 – Медикаментозная терапия у выживших пациентов и у пациентов, умерших от всех причин, назначенная в течение отдаленного наблюдения

<i>Показатель</i>	<i>Умершие (n=200)</i>	<i>Выжившие (n=274)</i>	<i>p</i>
АГТ*, % от n	92,5 (185)	99,6 (273)	<0,0001
ААР, % от n	21,0 (42)	22,3 (61)	0,74
ААБ*, % от n	2,5 (5)	7,7 (21)	0,03
ДУ, % от n	39,0 (78)	44,5% (122)	0,23
ПЦД*, % от n	6,0 (12)	12,0 (33)	0,03
БКК, % от n	32,0 (64)	39,4 (108)	0,09
БАБ*, % от n	67,0 (134)	82,5 (226)	0,0001
ИАПФ/БРА*, % от n	78,0 (156)	93,8 (257)	<0,0001
Статины*, % от n	45,5 (91)	83,6 (229)	<0,0001
Антиагреганты*, % от n	80,0 (160)	94,5 (259)	<0,0001
Сердечные гликозиды*, % от n	17,5 (35)	5,5 (15)	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %.

Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, * – различия статистически значимы.

Анализ тех же факторов, включенных в однофакторный, а затем и в многофакторный анализ, выявил то, что более высокий риск развития нефатального МИ за время наблюдения был значимо ассоциирован с фактором возраста (ОР 1,05 (1,01 – 1,09); $p=0,02$), наличием ОНМК в анамнезе (ОР 2,74; 95% ДИ 1,33-5,63; $p=0,006$) и СД (ОР 2,43; 95% ДИ 1,17 – 5,06; $p=0,02$), а нефатального ИМ – с наличием ОНМК в анамнезе (ОР 1,70; 95% ДИ 1,44-2,01; $p<0,001$), СД (ОР 2,33; 95% ДИ 1,13 – 4,84; $p=0,02$) и ХОБЛ (ОР 2,47; 95% ДИ 1,02 – 6,00; $p=0,06$) (таблица 23).

Таблица 22 – Факторы, ассоциированные с риском смерти от всех причин у больных с перенесенным ИМ, включенных в амбулаторный регистр РЕГАТА (n=481)

Фактор	Смерть от всех причин, n=200 (ОР; 95% ДИ; p)
Возраст*, на 1 год	1,03 (1,02-1,05); p <0,001
Пол (жен – реф)	0,91 (0,66-1,25); p=0,56
Повторный ИМ в анамнезе	1,05 (1,09-1,93); p=0,78
Стенокардия III-IV ФК*	1,76 (1,22-2,53); p= 0,003
ОНМК в анамнезе*	2,12 (1,50-2,98); p< 0,001
ХСН (III-IV ФК)	1,18 (0,87-1,60); p=0,29
ФП*	1,52 (1,10-2,12); p=0,01
СД*	1,53 (1,11-2,10); p=0,009
ХОБЛ*	1,77 (1,20-2,62); p=0,004
Снижение уровня гемоглобина* (м <130 г/л; ж <120 г/л)	2,09 (1,31-3,33); p=0,002
ЧСС ≥ 80/мин	1,09 (0,78-1,52); p=0,63
Антиагреганты*	0,57 (0,37-0,89); p=0,01
ИАПФ/БРА*	0,51 (0,33-0,78); p=0,002
Бета-адреноблокаторы	1,10 (0,77-1,55); p=0,61
Статины*	0,48 (0,34-0,67); p <0,001
Антагонисты кальция	0,95 (0,68-1,32); p=0,76

Примечание: м – мужчины, ж – женщины; * - статистически значимо.

Таблица 23 – Факторы, ассоциированные с риском развития МИ и ИМ у больных с перенесенным ИМ, включенных в амбулаторный регистр РЕГАТА (n=481)

Фактор	МИ, n=39 (ОР 95% ДИ; p)	ИМ, n=36 (ОР 95% ДИ; p)
Возраст, на 1 год	1,05 (1,01 – 1,09); p= 0,02	0,97 (0,94 – 1,01); p=0,17
Пол (жен – реф)	0,83 (0,39–1,74); p=0,62	0,81 (0,36 – 1,81); p=0,61
Повторный ИМ в анамнезе (≥ 2 ИМ)	0,61 (0,24–1,54); p= 0,30	1,77 (0,84 – 3,76); p=0,13
Стенокардия III-IV ФК	1,39 (0,64–3,01); p= 0,40	1,01 (0,38 – 2,69); p=0,98
ОНМК в анамнезе*	2,74 (1,33–5,63); p=0,006	1,70 (1,44 – 2,01); p <0,001
ХСН III-IV ФК	0,74 (0,37–1,48); p= 0,40	0,95 (0,47 – 1,95); p=0,89

Продолжение таблицы 23

ФП	1,68 (0,82 – 3,46); p= 0,16	1,21 (0,52 – 2,83); p=0,66
СД*	2,43 (1,17 – 5,06); p=0,02	2,33 (1,13 – 4,84); p=0,02
ХОБЛ*	1,09 (0,36 – 3,30); p=0,87	2,47 (1,02 – 6,00); p=0,04
Снижение уровня гемоглобина* (м <130 г/л; ж <120 г/л)	0,25 (0,03 – 1,96); p=0,19	1,26 (0,35 – 4,62); p=0,72
ЧСС \geq 80/мин	1,27 (0,57 – 2,83); p=0,55	0,95 (0,41 – 2,23); p=0,90
Антиагреганты	0,76 (0,27 – 2,17); p=0,61	3,29 (0,39 – 27,91); p=0,28
ИАПФ / БРА	0,60 (0,18 – 1,97); p=0,40	0,46 (0,15 – 1,44); p=0,18
БАБ	0,66 (0,30 – 1,44); p=0,30	0,89 (0,36 – 2,21); p=0,81
Статины	0,82 (0,38 – 1,78); p=0,62	1,22 (0,50 – 2,96); p=0,66
Антагонисты кальция	1,24 (0,62 – 2,49); p=0,55	1,13 (0,56 – 2,31); p=0,73

Примечание: м – мужчины, ж – женщины; * - статистически значимо

4.2. Влияние приверженности лечению на прогноз среди пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, включенных в регистровое исследование

Среди 230 пациентов, полностью заполнивших анкеты приверженности, 105 пациентов умерли в процессе наблюдения, 125 пациентов выжили. Среди умерших пациентов (n=105) высоко приверженными лечению на протяжении года наблюдения в период с 36 по 48 месяцев от момента включения были 12,4% (13) пациентов, среди выживших (n=125) 15,2% (19) пациентов, p=0,53.

Среди пациентов, достигших MACE-Регистр (n=120), высоко приверженными лечению были 13,3% (16), среди пациентов, не достигших MACE-Регистр (n=110), 14,5% (16), p=0,79. Ввиду отсутствия статистической значимости между анализируемыми группами по доли высоко приверженных к лечению пациентов от дальнейшей оценки различий в этих группах пациентов решено воздержаться.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ И НАЗНАЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Из 146 пациентов, включенных в подисследование по оценке динамики использования лабораторно-инструментальных методов обследования и назначения лекарственной терапии, на визит 4 года после включения пришло 139 пациентов, на визит 8 лет после включения – 129 пациентов, 127 из которых приходили и на визит 4 года после включения. Таким образом, на оба визита приходили 127 пациентов, что составило 60,2% пациентов из числа выживших, данные о них и были подвергнуты анализу в дальнейшем.

Среди пациентов, приходивших на оба визита через 8 лет от момента включения (n=127) уровень общего ХС за весь период ведения амбулаторной карты определяли у 92,1% (117) пациентов, при этом в течение года до визита 8 лет уровень общего ХС определяли у 53,5% (68). Уровень ХС ЛПНП за весь период ведения амбулаторной карты контролировался у 50,4% (64), ХС ЛПВП – у 44,9% (57), триглицеридов – у 47,2% (57) пациентов. Таким образом, в 2019-2021 гг. по сравнению с данными на момент включения в 2012-2013 гг. (более подробно см. стр. 110) статистически значимых различий в доли пациентов, у которых контролировался уровень ХС не было – 92,1% (117) против 86,5% (416), $p=0,09$, а вот уровень ХС ЛПНП на протяжении 8 лет после включения определяли статистически значимо чаще – в 50,4% (64) и в 14,8% (71) случаев соответственно, $p < 0,0001$, также, как и уровень ХС ЛПВП – в 44,9% (57) и в 15,6% (75) случаев соответственно, $p < 0,0001$ и триглицеридов – в 44,9% (57) и в 25,4% (122) случаев соответственно, $p < 0,0001$.

Среди пациентов, приходивших на оба визита через 8 лет от момента включения (n=127) суточное мониторирование АД проводилось – у 4,7% (6) пациентов, суточное мониторирование ЭКГ – у 29,9% (38) среди пациентов без ФП и у 54,5% (6) среди пациентов с ФП, Эхо-КГ – у 65,4% (83), ПФН – у 5,5% (7).

Ультразвуковое исследование сосудов дуги аорты было выполнено у 19,7% (25) пациентов. КАГ проводилась 15,7% (20) пациентов, стентирование КА – 11,0% (14), КШ – 6,3% (8). Таким образом, статистически значимо чаще на протяжении 8 лет после включения пациентам выполнялись суточное мониторирование АД и ЭКГ, КАГ, ЧКВ и КШ. Более подробно эти данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Частота диагностического обследования пациентов с ИМ в анамнезе на момент включения и на срок 8 лет от момента включения

<i>Параметр</i>	<i>Визит включения, n=481</i>	<i>Визит 8 лет от момента включения, n=127</i>	<i>p</i>
Суточное мониторирование АД*, % от n	0,6 (3)	4,7 (6)	0,003
Суточное мониторирование ЭКГ*, % от n	16,1 (77)	29,9 (38)	0,0004
Эхо-КГ, % от n	56,3 (271)	65,4 (83)	0,12
ПФН, % от n	5,0 (24)	5,5 (7)	0,82
УЗИ сосудов дуги аорты*, % от n	9,6 (46)	19,7 (25)	0,002
КАГ*, % от n	8,9 (43)	15,7% (20)	0,03
ЧКВ*, % от n	4,6 (22)	11,0 (14)	0,01
КШ*, % от n	2,5 (12)	6,3 (8)	0,03

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, *- клинически значимо.

ЭКГ в течение года до визита 4 года регистрировалась у 53,5% (68) пациентов, в течение года до визита 8 лет – у 50,4% (64), $p=0,62$. По сравнению с частотой выполнения ЭКГ в течение года до включения, которая выполнялась в 2012-2013 гг. в 63,0% (303) случаев частота выполнения ЭКГ на срок 8 лет после включения стала статистически значимо меньшей, $p=0,001$.

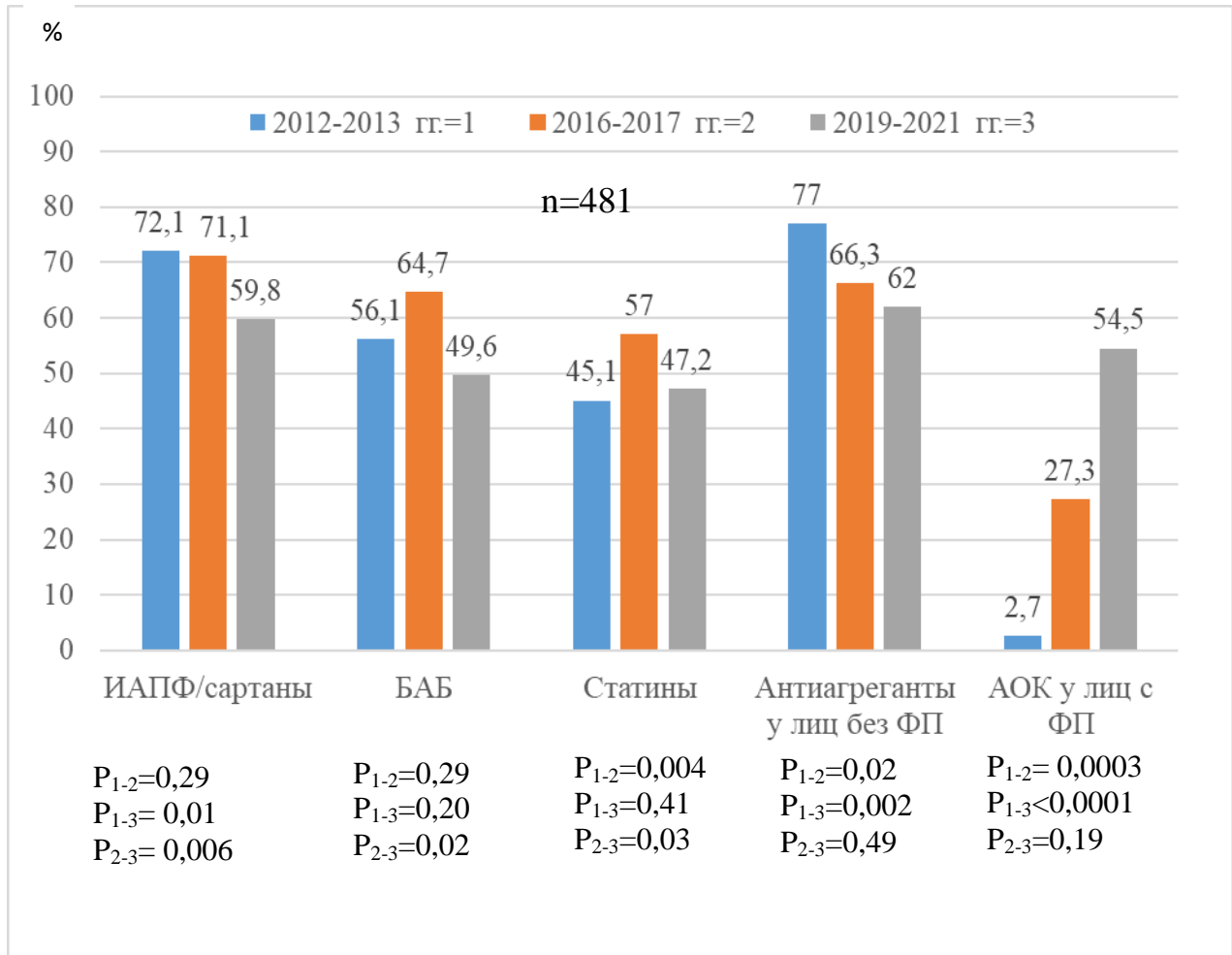
Через 4 года от визита включения частота назначения основных групп лекарственных препаратов, влияющих на прогноз, была следующей: ИАПФ/сартаны были назначены 71,1% (96), БАБ – 57,0% (77 из 119), статины – 57,0% (77) пациентов. Антиагреганты были назначены в 63,0% (85) случаев среди

всех пациентов и в 66,3% (77 из 116) – среди пациентов без ФП, ОАК – 3 из 11 пациентов с ФП, то есть 27,3% пациентов, и в одном случае в амбулаторной карте пациента был зафиксирован отказ пациента от приема ОАК.

Через 8 лет от визита включения частота назначения основных групп лекарственных препаратов, влияющих на прогноз была следующей: ИАПФ/сартаны были назначены 59,8% (76), БАБ – 49,6% (59 из 119), статины – 47,2% (60), антиагреганты – 57,6% (72) и в 62,0% (72 из 116) среди пациентов без ФП ОАК – 6 из 11 пациентов с ФП, то есть 54,5% пациентов и в одном случае в амбулаторной карте пациента был оформлен отказ пациента от приема ОАК. Более подробно эти данные в сравнении с исходными представлены на рисунке 6.

Как видно из представленных данных на протяжении 8 лет наблюдения статистически значимо снизилась частота назначения ИАПФ/сартанов и антиагрегантов, но возросла – частота назначения ОАК, последнее, на наш взгляд, заслуживает особого внимания. В 2012-2013 годах частота назначения антиагрегантов или антикоагулянтов среди всех анализируемых пациентов суммарно по показаниям составила 59,7% (287 из 481), в 2016-2017 годах – 62,9% (80 из 127), $p=0,50$, а в 2019-2021 годах – 61,4% (78 из 127), что статистически значимо не различается с показателями 2012-2013 годов, $p=0,72$ и 2016-2017 годов, $p=0,80$.

Нами также была предпринята попытка оценить наличие динамики назначения препаратов, улучшающих прогноз, в группе пациентов, перенесших ИМ в срок 12 месяцев до визита включения и в срок 12 месяцев до визитов 4 года и 8 лет, но ввиду малой численности групп пациентов с ИМ, произошедшим в сроки 12 месяцев до визита 4 года ($n=2$) и 8 лет ($n=6$), сделать это не удалось.



Примечание: для 1– n=481, для 2 и 3 – из n=127

Рисунок 6 – Динамика назначения основных групп лекарственных препаратов при ИМ в анамнезе в 2012-2021 гг.

С целью более тщательного анализа причин снижения частоты назначения ИАПФ/сартанов и антиагрегантов все пациенты, приходившие на визит в оба срока, были разделены на две группы пациентов, приходившие на визит 8 лет от момента включения до 16.03.2020 года включительно и приходившие на визит 8 лет от момента включения после 16.03.2020 года. Дата 16.03.2020 г. обусловлена введением в РФ ограничений с целью предотвращения дальнейшего распространения пандемии COVID-19.

Группа пациентов, приходивших на визит до 16.03.2020 года включительно, составила 66 пациентов, приходивших позже – 61 пациент. Данные о сравнении частоты назначения препаратов, влияющих на прогноз в обеих этих группах представлены в таблице 25, из которой видно, что статистически значимых

различий в частоте назначения основных групп лекарственных препаратов для визитов, проведенных до и во время пандемии COVID-19 не было. Вместе с тем, отмечено не достигшее статистической значимости снижение частоты назначения всех групп лекарственных препаратов.

Таблица 25 – Частота назначения основных групп лекарственных препаратов, влияющих на прогноз у пациентов с ИМ в анамнезе в зависимости от даты визита

<i>Параметр</i>	<i>Пришедшие на визит по 16.03.2020 г. (включительно), n=66</i>	<i>Пришедшие на визит после 16.03.2020 г., n=61</i>	<i>p</i>
ИАПФ/сартаны, % от n	63,6 (42)	55,7 (34)	0,36
БАБ, % от n	54,1 (33 из 61)	44,8 (26 из 58)	0,31
Статины, % от n	53,0 (35)	41,0 (25)	0,17
Антиагреганты, % от n	59,1 (39)	54,1 (33)	0,57
АОК при ФП, % от n	62,5 (5 из 8)	33,3 (1 из 3)	0,55

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Всего из 127 пациентов, наблюдающихся в поликлинике регулярно, на визит в поликлинику в период с 16 марта 2020 года по 6 сентября 2021 года пришли 68,5% (87) пациентов, из которых в течение года до визита ЭКГ регистрировалась 64,4% (56) пациентам, ИАПФ/сартаны были назначены 50,5% (44), БАБ – 43,0% (37 из 86), статины – 41,4% (36), антиагреганты – 40,2% (35), ОАК – 31,6% (6 из 19 пациентов) с ФП. Полученные данные свидетельствуют о продолжающемся снижении частоты назначения указанных выше групп лекарственных препаратов по сравнению с пациентами, приходившими на визит по 16.03.2020 г. (включительно), при этом статистически значимые различия достигнуты только в отношении антиагрегантов, $p=0,02$.

**ГЛАВА 6. АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ,
УЧАСТВУЮЩИХ В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ,
УЛУЧШАЮЩИХ ПРОГНОЗ ПОСЛЕ ИМ (ИНГИБИТОРЫ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, БЕТА-
АДРЕНОБЛОКАТОРЫ, СТАТИНЫ, КЛОПИДОГРЕЛ) С 12-МЕСЯЧНЫМ
ПРОГНОЗОМ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

6.1. Анализ частотного спектра полиморфизма генов *AGT* (Thr174Met), *AGT* (Met235Thr), *ADRB1* (Ser49Gly), *ADRB1* (Arg389Gly), *APOE* (Leu28Pro), *LPL* (Ser447Ter), *CYP2C19* (G681A), *CYP2C19* (Trp212Ter)

Распределение генетической информации по изучаемым полиморфизмам в исследуемой выборке, а также ее соответствие популяции, согласно равновесию Харди-Вайнберга представлено в таблице 26.

Среди 250 пациентов геномная информация по полиморфизму гена *AGT* (Thr174Met) распределилась следующим образом: ThrThr-генотип встречался в – 64,0% (n=160) случаев, ThrMet-генотип – в 34,4% (n=86), MetMet-генотип – 1,6% (n=4). Носительство аллеля Thr наблюдалось в 98,4% случаев (n=246), аллеля Met – в 36,0% случаев (n=90). Частота аллеля Thr – 81,2% (n=406), аллеля Met – 18,8% (n=94).

Полиморфизм гена *AGT* (Met235Thr) был представлен MetThr-генотипом в 55,6% (n=139) случаев, MetMet-генотипом – в 23,6% (n=59) и ThrThr-генотипом – в 20,8% (n=52) случаев. Носительство аллеля Thr наблюдалось в 79,2% случаев (n=198), аллеля Met – в 44,4% случаев (n=111). Частота аллеля Thr - 48,6% (n=243), аллеля Met - 51,4% (n=257).

Полиморфизм гена *ADRB1* (Ser49Gly), был представлен SerSer-генотипом в 67,8% (n=154), SerGly-генотипом – в 27,8% (n=63), GlyGly-генотипом – в 4,4% (n=10) случаев. Носительство аллеля Ser наблюдалось в 86,8% случаев (n=217), аллеля Gly – в 29,2% случаев (n=73). Частота аллеля Ser - 81,7% (n=371), аллеля Gly –18,3% (n=83) случаев.

Полиморфизм гена *ADRB1* (Arg389Gly) был таков: генотип ArgArg встречался у 54,4% (n=136) пациентов, генотип ArgGly – у 42,0% (n=105), а генотип GlyGly – у 3,6% (n=9) пациентов. Носительство аллеля Arg наблюдалось в 96,4% случаев (n=241), аллеля Gly – в 41,6% случаев (n=104). Частота аллеля Arg – 75,4% (n=377), аллеля Gly – 24,6% (n=123).

Полиморфизм гена *APOE* (Leu28Pro) включал в себя генотип LeuLeu, встречавшийся у 96,8% (n=242) пациентов и генотип LeuPro – у 3,2% (n=8). Носительство аллеля Leu наблюдалось в 100,0% случаев (n=250), аллеля Gly – в 3,2% случаев (n=8). Частота аллеля Leu – 98,4% (n=492), аллеля Pro – в 1,6% (n=8).

Геномная информация по полиморфизму гена *LPL* (Ser447Ter) распределилась так: генотип SerSer встречался у 86,0% (n=215) пациентов, генотип SerTer – у 14,0% (n=35). Носительство аллеля Ser наблюдалось в 100,0% случаев (n=250), аллеля Ter – в 14,0% случаев (n=35). Частота аллеля Ser – 93,0% (n=465), аллель Ter – 7,0% (n=35).

Генотипирование по маркеру *CYP2C19* G681A дало следующие результаты: генотип GG встречался у 76,4% (n=191) пациентов, генотип GA у 22,4% (n=56), генотип AA у 1,2% (n=3) пациентов. Носительство аллеля G наблюдалось в 98,8% случаев (n=247), аллеля Ter – в 24,4% случаев (n=61). Частота аллеля G – 87,6% (n=438), аллеля A – 12,4% (n=62) случаев.

При генотипировании по маркеру *CYP2C19* (Trp212Ter) генотип TrpTrp встречался у 88,4% (n=221), генотип TrpTer у 11,6% (n=29) пациентов. Носительство аллеля Trp наблюдалось в 100,0% случаев (n=250), аллеля Ter – в 24,4% случаев (n=29). Частота аллеля Trp – 94,2% (n=471), аллеля Ter – 5,8% (n=29).

Таблица 26 – Распределение генетической информации в изучаемой выборке и ее соответствие равновесию Харди-Вайнберга, n=250*

<i>Ген</i>	<i>Генотип/Аллель, n</i>	<i>%</i>
<i>AGT</i> (Thr174Met)	ThrThr=160	64,0
	ThrMet=86	34,4
	MetMet=4	1,6
	Thr=246	98,4
	Met=90	36,0
	$\chi^2=4.0, p=0.045$	
<i>AGT</i> (Met235Thr)	MetThr n=139	55,6
	MetMet n=59	23,6
	ThrThr n=52	20,8
	Thr n=198	79,2
	Met n=111	44,4
	$\chi^2 = 3.2, p=0.074$	
<i>ADRB1</i> (Ser49Gly)*	SerSer n=154	67,8
	SerGly n=63	27,8
	GlyGly n=10	4,4
	Ser n=217	95,6
	Gly n=73	32,2
	$\chi^2 = 1.2, p=0.284$	
<i>ADRB1</i> (Arg389Gly)	ArgArg n=136	54,4
	ArgGly n=105	42,0
	GlyGly n=9	3,6
	Arg n=241	96,4
	Gly n=104	41,6
	$\chi^2 = 4.4, p=0.037$	

Продолжение таблицы 26

<i>APOE</i> (Leu28Pro)	LeuLeu=242	96,8
	LeuPro n=8	3,2
	Leu n=250	100,0
	Pro n=8	3,2
	$\chi^2 = 0.1, p=0.797$	
<i>LPL</i> (Ser447Ter)	SerSer n=215	86,0
	SerTer n=35	14,0
	Ser n=250	100,0
	Ter n=35	14,0
	$\chi^2 = 1.4, p=0.234$	
<i>CYP2C19</i> (G681A)	GG n=191	76,4
	GA n=56	22,4
	AA n=3	1,2
	G n=247	98,8
	A n=61	24,4
	$\chi^2 = 0.2, p=0.623$	
<i>CYP2C19</i> (Trp212Ter)	TrpTrp n=221	88,4
	TrpTer n=29	11,6
	Trp n=250	100,0
	Ter n=29	11,6
	$\chi^2 = 0.9, p=0.330$	

Примечание: * - за исключением *ADRB1* (Ser49Gly), для которого n=227.

Представительность частотного генетического состава выборки по отношению к генеральной совокупности определялась путем проверки выполнения закона Харди-Вайнберга в изучаемых группах. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга наблюдалось для полиморфизмов *ADRB1* (Ser49Gly)

и *AGT* (Thr174Met), распределение генетической информации которых отличалось от популяционного с уровнем статистической значимости $p < 0,05$. Для остальных полиморфных генов значимых отличий от популяции не выявлено ($p > 0,05$).

6.2. Структура клинических исходов и анализ однолетней выживаемости пациентов с инфарктом миокарда

В течение 1 года наблюдения из 250 пациентов от всех причин умерло 11,6% (29) пациентов, от сердечно-сосудистых причин умерло 10,0% (25) пациентов. Однолетняя выживаемость составила 88,4%. В течение года у 4,8% (12) пациентов случился ИМ, который в 3-х случаях был фатальным, у 2,4% (6) пациентов – инсульт, который в одном случае также оказался фатальным. 10,8% (27) пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла. Всего 28,0% (70) пациентов перенесли ККТ.

6.3. Исследование ассоциации полиморфизма генов *AGT* (Thr174Met), *AGT* (Met235Thr), *ADRB1* (Ser49Gly), *ADRB1* (Arg389Gly), *APOE* (Leu28Pro), *LPL* (Ser447Ter), *CYP2C19* (G681A), *CYP2C19* (Trp212Ter) с неблагоприятными исходами

Для выявления ассоциативной связи полиморфизма генов с годовым исходом мы разделили всю выборку на две группы: пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты, не имеющие неблагоприятных клинических ситуаций за наблюдаемый отрезок времени. Проведено сравнение частот возникновения конечных точек для различных генотипов и аллелей каждого полиморфизма. Результаты сравнения представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода (ККТ) у пациентов с ИМ в течение 1 года в зависимости от генотипа/аллеля

Генотип/ Аллель	ККТ +, % от n=70	ККТ –, % от n=180	p	ОШ (95% ДИ)
AGT (Thr174Met)				
ThrThr	65,7 (46)	63,3 (114)	0,72	1,11 (0,62–1,98)
ThrMet	34,3 (24)	34,4 (62)	0,98	0,99 (0,56 – 1,77)
MetMet	0,0 (0)	2,2 (4)	–	–
Thr	100 (70)	97,8 (176)	–	–
Met	34,3 (24)	36,7 (66)	0,72	0,91 (0,51 – 1,61)
AGT (Met235Thr)				
MetMet	25,7 (18)	22,8 (41)	0,83	0,32 (0,62–2,24)
MetThr	51,4 (36)	57,2 (103)	0,41	0,79 (0,46– 1,38)
ThrThr	22,9 (16)	20,0 (36)	0,37	1,19 (0,61 – 2,31)
Met	77,1 (54)	80,0 (144)	0,62	0,84 (0,43 – 1,64)
Thr	74,3 (52)	70,2 (139)	0,62	0,85 (0,45 – 1,62)
ADRB1 (Ser49Gly)				
SerSer	69,8 (44)	67,1 (110)	0,81	0,32 (0,61 – 2,13)
SerGly	22,2 (14)	29,9 (49)	0,25	0,73 (0,37 – 1,45)
GlyGly	7,9 (5)	3,0 (5)	0,11	2,74 (0,76 – 9,82)
Ser	82,9 (58)	88,3 (159)	0,25	0,64 (0,30 – 1,38)
Gly	27,1 (19)	30,0 (54)	0,66	0,87 (0,47 – 1,61)
ADRB1 (Arg389Gly)				
ArgArg	47,1 (33)	57,2 (103)	0,15	0,67 (0,38 – 1,16)
ArgGly	47,1 (33)	40,0 (72)	0,30	1,30 (0,75 – 2,27)
GlyGly	5,7 (4)	2,8 (5)	0,22	2,12 (0,55 – 8,14)
Arg	94,3 (66)	97,2 (175)	0,22	0,47 (0,12 – 1,81)
Gly	52,9 (37)	42,8 (77)	0,15	1,50 (0,86 – 2,61)

Продолжение таблицы 27

<i>APOE (Leu28Pro)</i>				
LeuLeu	97,1 (68)	96,7 (174)	0,60	1,17 (0,23 – 5,95)
LeuPro	2,9 (2)	3,3 (6)		0,85 (0,17 – 4,33)
Leu	100 (70)	100 (180)	–	–
Pro	2,9 (2)	3,3 (6)	0,60	0,85 (0,17 – 4,33)
<i>LPL (Ser447Ter)</i>				
SerSer	92,9 (65)	83,3 (150)	0,04	2,6 (0,97 – 7,00)
SerTer	7,1 (5)	16,7 (30)		0,39 (0,14 – 1,04)
Ser	100 (70)	100 (180)	–	–
Ter	7,1 (5)	16,7 (30)	0,04	0,39 (0,14 – 1,04)
<i>CYP2C19 (G681A)</i>				
GG	67,1 (47)	80,0 (144)	0,03	0,51 (0,28 – 0,95)
GA	31,4 (22)	18,9 (34)	0,03	1,97 (1,05–3,69)
AA	1,4 (1)	1,1 (2)	0,63	1,29 (0,12 – 14,46)
G	98,6 (69)	98,9 (178)	0,63	0,78 (0,07 – 8,70)
A	32,9 (23)	20,0 (36)	0,03	1,96 (1,06 – 3,64)
<i>CYP2C19 (Trp212Ter)</i>				
TrpTrp	91,4 (64)	87,2 (157)	0,48	1,56 (0,61 – 4,02)
TrpTer	8,6 (6)	12,8 (23)		0,64 (0,25 – 1,65)
Trp	100,0 (70)	100,0(180)	–	–
Ter	8,6 (6)	12,8 (23)	0,47	0,64 (0,25 – 1,65)

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %.

Значимые ассоциации с течением постинфарктного периода были отмечены для полиморфизма гена *CYP2C19* (G681A) как на уровне генотипов, так и на уровне аллелей. У лиц с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, генотип GA гена *CYP2C19* (G681A) встречался чаще, чем в группе без событий (ОШ 1,97; ДИ 95% 1,05 – 3,69, $p=0,03$), а генотип GG – реже (ОШ 0,51; ДИ 95%, 0,28 – 0,95, $p=0,03$).

Генотип AA не оказывал статистически значимого влияния на прогноз ввиду малой численности группы пациентов с данным генотипом (n=3).

Для аллеля A гена *CYP2C19* (G681A) показатель ОШ риска развития ККТ составил 1,96 (ДИ 95%, 1,06 – 3,64, p=0,03).

ГЛАВА 7. 12-МЕСЯЧНЫЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И НЕГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

7.1. Влияние негенетических факторов на 12-месячный прогноз пациентов с инфарктом миокарда

В дальнейшем все пациенты, переносившие неблагоприятное событие (смерть от всех причин, ИМ, МИ, экстренное сердечно-сосудистое вмешательство) или не переносившие его, сравнивались нами по клинικο-демографическим характеристикам, профилю сопутствующей патологии. Результаты сравнения представлены в таблице 28.

Пациенты, переносившие события, объединенные в ККТ по сравнению с пациентами, не переносившими их, были статистически значимо старше - медиана возраста 65 [57; 76] лет и 62 [54; 70] года соответственно, $p=0,047$, при этом они чаще страдали ожирением – в 70,0% (49) и 14,4% (26) случаев соответственно, $p<0,0001$ и реже АГ – в 62,9% (44) и 91,7% (165) соответственно, $<0,0001$, они реже курили – в 32,9% (23) и 47,8% (86) случаев соответственно, $p=0,03$ и имели заболевания ЖКТ в анамнезе – в 10,0% (7) и 32,2% (58), $p=0,0001$.

Особенности течения ИМ и ведения пациентов в остром периоде ИМ среди пациентов, достигших и не достигших ККТ у пациентов, переносивших и не переносивших события, объединенные в ККТ, представлены в таблице 29.

Таблица 28 – Клинико-демографические характеристики и профиль сопутствующей патологии у пациентов, переносивших и не переносивших события, объединенные в ККТ

<i>Показатель</i>	<i>ККТ +, n=70</i>	<i>ККТ -, n=180</i>	<i>p</i>
Медиана возраста*, годы	65 [57; 76]	62 [54; 70]	0,047
Мужчины, % от n	68,6 (48)	68,9 (124)	0,16
Курение*, % от n	32,9 (23)	47,8 (86)	0,03
Употребление алкоголя, % от n	4,3 (3)	6,7 (12)	0,35
Отягощенная по ССЗ наследственность, % от n	22,9 (16)	33,3 (60)	0,11
Наличие профессиональных вредностей, % от n	1,3 (1)	1,7 (3)	0,69
ИМТ, кг/м ²	28,9 (24,9; 32,1)	27,8 (25,8; 31,1)	0,81
Ожирение*, % от n	70,0 (49)	14,4 (26)	<0,0001
ИБС в анамнезе, % от n	31,4 (22)	30,6 (55)	1,00
ИМ в анамнезе, % от n	27,1 (19)	26,1 (47)	0,87
ГБ*, % от n	62,9 (44)	91,7 (165)	<0,0001
ЧТКА в анамнезе	11,4 (8)	7,8 (14)	0,51
ХСН в анамнезе, % от n	82,9 (58)	91,1 (164)	0,06
ХСН I ФК, % от n	2,7 (2)	1,7 (3)	0,43
ХСН II ФК, % от n	51,4 (36)	55,0 (99)	0,61
ХСН III ФК, % от n	27,1 (19)	33,3 (60)	0,34
ХСН IVФК, % от n	0	1,1 (2)	0,50
ХСН I стадии, % от n	14,3 (10)	21,7 (39)	0,25
ХСН 2 А стадии, % от n	57,1 (40)	64,4 (116)	0,28
ХСН 2 Б стадии, % от n	11,4 (8)	5,00 (9)	0,07
СД, % от n	24,3 (17)	27,2 (49)	0,64
ФП, % от n	22,9 (16)	20,0 (36)	0,62
Пароксизмальная форма ФП, % от n	11,4 (8)	12,2 (22)	0,97
Персистирующая форма ФП, % от n	8,6 (6)	3,33 (6)	0,16
Перманентная форма ФП, % от n	2,9 (2)	3,33 (6)	0,60
ХОБЛ, % от n	1,4 (1)	2,8 (5)	0,46
Заболевания почек, % от n	32,9 (23)	32,2 (58)	0,54
Заболевания ЖКТ*, % от n	10,0 (7)	32,2 (58)	0,0001
Заболевания опорно-двигательного аппарата, % от n	4,3 (3)	5,0 (9)	0,55
Заболевания щитовидной железы, % от n	2,9 (2)	1,7 (3)	0,43

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, *- статистически значимо.

Таблица 29 – Особенности течения инфаркта миокарда и ведения пациентов в остром периоде инфаркта миокарда среди пациентов, переносивших и не переносивших события, объединенные в ККТ

Показатель	ККТ +, n=70	ККТ -, n=180	p
Рецидивирующее течение, % от n	1,43 (1)	2,2 (4)	0,51
ИМ с подъемом, % от n	61,4 (43)	63,9 (115)	0,71
ИМ без подъема, % от n	38,6 (27)	36,1 (65)	
Q-ИМ,* % от n	54,3 (38)	78,3 (141)	0,0002
не-Q-ИМ, % от n	45,7 (32)	21,7 (39)	
ОКСпST+ЧКВ*, % от n	38,6 (27)	58,9 (106)	0,004
ОКСбпST +ЧКВ, % от n	12,9 (9)	18,9 (34)	0,34
ОКСбпST без ЧКВ, % от n	25,7 (18)	17,2 (31)	0,13
ЧКВ вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ*, % от n	51,4 (36)	77,8 (140)	<0,0001
Отсутствие данных за атеросклероз КА при КАГ, % от n	5,5 (4)	1,11 (2)	0,054
Гемодинамически незначимый атеросклероз при КАГ, % от n	7,14 (5)	5,56 (10)	0,86
Гемодинамически значимый атеросклероз при КАГ без проведения ЧКВ, % от n	4,3 (3)	5,00 (9)	0,55
ТЛТ при ОКСпST, % от n	17,1 (12)	17,2 (31)	0,98
Отсутствие вмешательства вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ*, % от n	34,3 (24)	21,7 (39)	0,04
ОКСпST без реперфузии, % от n	5,7 (4)	3,9 (7)	0,37
ИМ передней стенки ЛЖ, % от n	61,4 (43)	50,6 (91)	0,12
ИМ нижней стенки ЛЖ, % от n	38,6 (27)	45,0 (81)	0,36
Неуточненный ИМ, % от n	1,4 (0)	4,4 (8)	0,07
Killip I, % от n	68,6 (48)	71,1 (128)	0,69
Killip II, % от n	22,9 (16)	22,8 (41)	0,99
Killip III, % от n	8,6 (6)	5,0 (9)	0,68
Killip IV, % от n	0	1,11 (2)	0,51
Значимые нарушение ритма и проводимости в острый период ИМ**, % от n	2,9 (2)	6,7 (12)	0,19
Аневризма ЛЖ, % от n	5,7 (4)	7,78 (14)	0,40
Синдром Дресслера, % от n	1,4 (1)	1,7 (3)	0,68

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, *- статистически значимо, ** - под значимыми нарушениями ритма и проводимости понимались все преходящие нарушения ритма и проводимости, за исключением одиночной экстрасистолии и атрио-вентрикулярной блокады I степени.

Среди пациентов, переносивших события, объединенные в ККТ, статистически значимо больше было пациентов, перенесших не-Q-ИМ – 45,7% (32) и 21,7% (39) соответственно, $p=0,0002$, и меньше пациентов, подвергнутых ЧКВ в связи с ОКСпСТ – 38,6% (27) и 58,9 % (106) пациентов соответственно, $p=0,004$, а также тех, кому не проводилось ЧКВ вне зависимости от изменений на ЭКГ – 51,4% (36) и 77,8% (140) соответственно, $p<0,0001$. Примечательно, что среди пациентов, достигших ККТ, доля пациентов, которым не проводились никакие вмешательства вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ была большей – 34,3% (24) и 21,7% (39) соответственно, $p=0,04$

У пациентов с зарегистрированными событиями, относящимися к ККТ, уровень креатинина сыворотки крови был статистически значимо большим по сравнению с пациентами, у которых не было зарегистрировано событий, относящихся к ККТ, – 102,5 [84,0; 118,5] мкмоль/л и 93,0 [81,5; 106,0] мкмоль/л соответственно, $p=0,02$.

Результаты сравнения данных лабораторного обследования обеих групп пациентов представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Результаты анализа лабораторных данных среди пациентов, переносивших и не переносивших события, объединенные в ККТ

<i>Показатель</i>	<i>ККТ +, n=70</i>	<i>ККТ -, n=180</i>	<i>p</i>
ХС, ммоль/л	5,6[4,2;6,4]	5,4 [4,5;6,4]	0,81
ЛПНП, ммоль/л	3,1[2,3;3,5]	3,0 [2,4;3,6]	0,74
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,4]	1,2 [1,0; 1,4]	0,78
ТГ, ммоль/л	1,3 [1,0; 1,9]	1,4 [1,0; 2,0]	0,52
Глюкоза капиллярная, ммоль/л	5,7 [5,0;7,6]	5,8 [5,2; 6,7]	0,64
КФК max., Е/л	164,0 [44,0; 385,8]	147,0 [49,0;314,2]	0,47
Тропонин max, нг/мл	10,3 [1,2; 26,5]	10,2 [1,2; 39,2]	0,50
Билирубин, мкмоль/л	11,8 [9,2;15,5]	12,0 [7,9;17,1]	0,82
АСТ, Е/л	71,0 [28,8,0;231,6]	74,2 [29,9;210,0]	0,96
АЛТ, Е/л	38,5 [22,1;68,9]	47,6 [30,5;71,2]	0,16
Креатинин, мкмоль/л	102,5 [84,0; 118,5]	93,0 [81,5; 106,0]	0,02
Гемоглобин, г/л	141,5 [127,3; 156,8]	148,0 [136,0; 155,0]	0,22
Лейкоциты *10 ⁹ /л	9,7 [7,6; 12,8]	10,0 [8,4; 12,9]	0,31

Показатели Эхо-КГ обеих групп пациентов также отличались, сравнение этих показателей приведено в таблице 31, из которой видно, что у пациентов,

достигших ККТ, КДР, КСР и размеры ЛП были статистически значимо большими, а ФВ ЛЖ – меньшей. Так же в этой группе пациентов чаще регистрировались регургитация I степени на ТК и МК и II степени на АК.

Таблица 31 – Сравнение показателей Эхо-КГ среди пациентов, переносивших и не переносивших события, объединенные в ККТ

<i>Показатель</i>	ККТ +, n=70	ККТ –, n=180	<i>p</i>
АО, см	3,7 [3,3; 4,0]	3,5 [3,3; 3,7]	0,10
ЛП, см	4,2 [3,9; 4,6]	4,0 [3,8; 4,4]	0,04
КДР, см	5,8 [5,2; 6,0]	5,5 [5,1; 5,9]	0,04
КСР, см	4,3 [3,8; 4,8]	3,9 [3,6; 4,4]	0,003
ТМЖП, см	1,3 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,3]	0,43
ТЗСЛЖ, см	1,2 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	0,92
ФВ, %	47,0 [43,0;52,0]	52,0 [46,0;59,8]	0,001
Дилятация ПЖ, % от n	8,6 (6)	5,0 (9)	0,35
Наличие легочной гипертензии, n	37,1 (26)	24,4 (44)	<0,0001
Наличие диастолической дисфункции ЛЖ, % от n	47,1 (33)	50,6 (91)	0,63
Регургитация на ТК I степени, % от n	28,6 (20)	42,2 (76)	0,046
Регургитация на ТК II степени, % от n	41,4 (29)	36,1(65)	0,44
Регургитация на ТК III степени, % от n	14,3 (10)	9,4 (17)	0,27
Регургитация на ТК IV степени, % от n	0	1,7 (3)	0,28
Регургитация на МК I степени, % от n	11,4 (8)	23,9 (43)	0,03
Регургитация на МК II степени, % от n	42,9 (30)	44,4 (80)	0,82
Регургитация на МК III степени, % от n	34,3 (24)	26,1 (47)	0,22
Регургитация на МК IV степени, % от n	2,9 (2)	1,7 (3)	0,55
Регургитация на АК I степени, % от n	21,4 (15)	27,8 (50)	0,30
Регургитация на АК II степени, % от n	34,3 (24)	20,0 (36)	0,009
Регургитация на АК III степени, % от n	5,7 (4)	1,7 (3)	0,08

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %.

Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

7.2. Независимые предикторы 12-месячного прогноза при инфаркте миокарда

В дальнейшем все параметры (генетические и негенетические), для которых были выявлены статистически значимые различия между обеими группами пациентов, первоначально включались в однофакторный регрессионный анализ и

в случае выявления связи со временем наступления исхода ($p < 0,05$), в многофакторный анализ. Если фактор в многофакторном анализе сохранял свое влияние на время наступления исхода ($p < 0,05$), то для него рассчитывался относительный риск и его 95% доверительный интервал. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Факторы, независимо влияющие частоту развития ККТ в течение однолетнего наблюдения

<i>Исследуемый параметр</i>	<i>Коэффициент β</i>	<i>Стандартная ошибка коэфф. β</i>	<i>p</i>
Генотип GG гена <i>CYP2C19</i>	-0,848	0,264	0,001
не-Q-ИМ	0,968	0,244	<0,0001
ФВ	-0,061	0,011	<0,00001

Для установленных факторов был рассчитан ОР и его 95% ДИ (таблица 33).

Независимую ассоциативную связь с прогнозом показала ФВ ЛЖ. ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ имела статистически значимую связь с развитием неблагоприятного исхода. Риск развития неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМ у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ был в 2,03 раза выше по сравнению с лицами, имеющими более высокие показатели ФВ ЛЖ.

Таблица 33 – Относительный риск и 95% доверительный интервал для факторов, независимо влияющих на частоту развития ККТ

<i>Показатель</i>	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>
Генотип GG гена <i>CYP2C19</i>	0,43	0,26 – 0,72
Генотипы GA+AA гена <i>CYP2C19</i>	1,58	1,06 – 2,37
не-Q-ИМ	2,63	1,63 – 4,25
ФВ ЛЖ $\leq 35\%$	2,03	1,17 – 3,50

Таким образом, к факторам, увеличивающим риск развития неблагоприятного исхода, относятся: не-Q-ИМ – ОР 2,63; 95% ДИ (1,63 – 4,25),

$p=0,001$, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, а также генотипы GA+AA гена *CYP2C19* – ОР 2,03; 95% (ДИ 1,17 – 3,50), $p < 0,0001$ и ОР 1,58; 95% (ДИ 1,06 – 2,37), $p < 0,00001$ соответственно.

Различия во времени до наступления неблагоприятного исхода для пациентов с Q-ИМ и не-Q-ИМ, выраженные графически по методу Каплана-Мейера, представлены на рисунке 7, для пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ФВ ЛЖ $>35\%$ на рисунке 8, для носителей разной генетической информации по полиморфному гену гена *CYP2C19* (G681A) на рисунке 9.

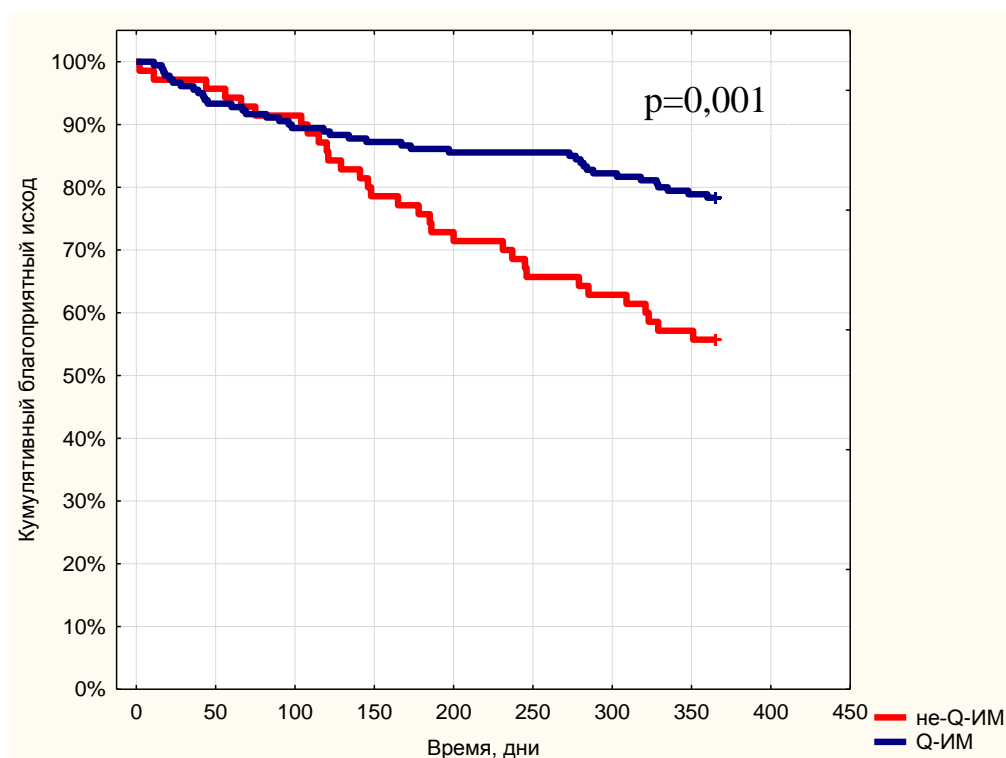


Рисунок 7 – Анализ времени до наступления неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМ в зависимости от глубины поражения (n=250)

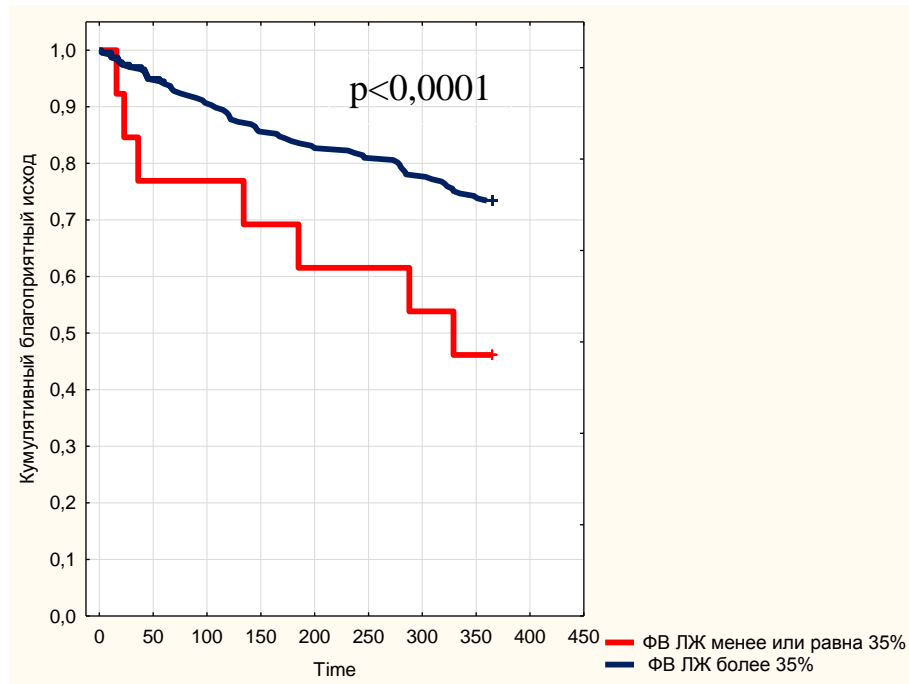


Рисунок 8 – Анализ времени до наступления неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМ в зависимости от ФВ ЛЖ (n=250)

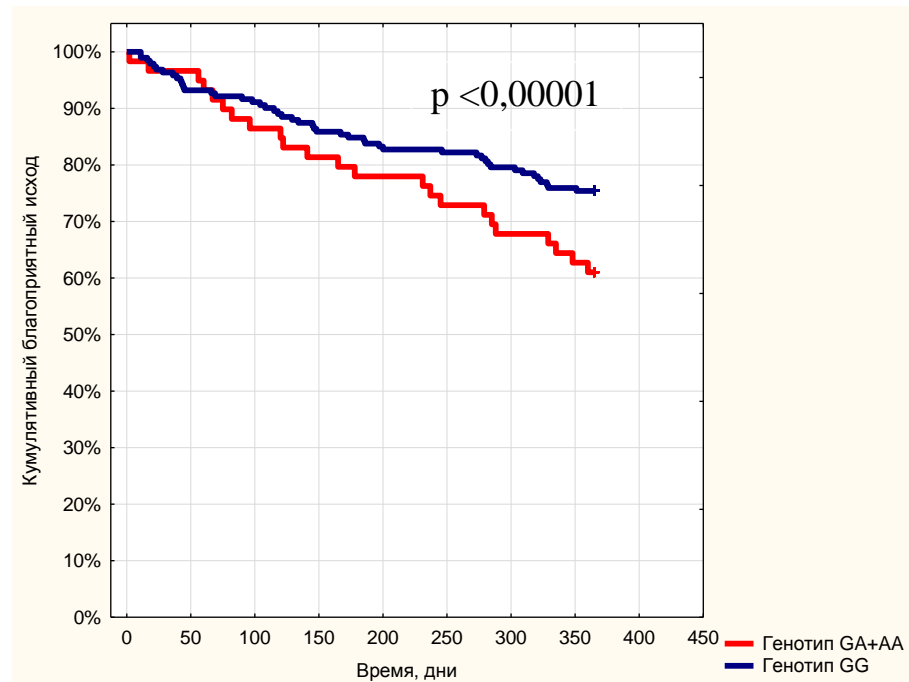


Рисунок 9 – Анализ времени до наступления неблагоприятного исхода в течение 1 года после ИМ в зависимости от генотипа гена *CYP2C19* (G681A) (n=250)

ГЛАВА 8. СОЗДАНИЕ СИСТЕМЫ УДАЛЕННОГО КОНТРОЛЯ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

8.1. Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда, включенных в подисследование

В третью часть нашего исследования «Создание системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ» был включен 221 пациент вне зависимости от установленных во второй части работы критериев неблагоприятного прогноза (ввиду малой численности группы пациентов, которые имели ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и/или не-Q ИМ в анамнезе). Пациенты включались в исследование независимо от наличия у них за истекший период времени неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, за исключением смерти. Каждому из пациентов было предложено воспользоваться разработанным на платформе Google опросником и на момент включения ответить на вопрос о возможности его использования в будущем. Из 221 пациента, которым было предложено воспользоваться опросником, 103 пациента ответили на данный вопрос утвердительно, 6 пациентов высказали сомнения (и были условно отнесены в группу согласившихся) и 112 пациентов отказались от использования опросника.

Основные клинико-демографические показатели обеих групп пациентов на момент начала использования опросника представлены в таблице 34, а особенности течения ИМ и ведения пациентов в остром периоде ИМ в таблице 35.

Таблица 34 – Сопоставление основных клинико-демографических показателей, среди пациентов, согласившихся и отказавшихся использовать систему удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ

<i>Критерий</i>	<i>Группа удаленного контроля (n=109)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=112)</i>	<i>p</i>
Мужчины, % от n	69,7 (76)	70,5 (79)	0,90
Возраст, лет	61 [55; 68]	62 [54;70]	0,68
Курение, % от n	48,6 (53)	42,0 (47)	0,32
Употребление алкоголя, % от n	3,7 (4)	8,9 (10)	0,09
Отягощенная по ССЗ наследственность, % от n	27,5 (30)	35,7 (40)	0,19
Наличие профессиональных вредностей, % от n	0,9 (1)	1,8 (2)	0,58
ИМТ, кг/м ²	27,7 [25,7; 31,1]	28,3[25,6; 31,2]	0,68
Ожирение, % от n	30,3 (33)	26,8 (30)	0,56
ИБС в анамнезе, % от n	25,7 (28)	35,7 (40)	0,11
ИМ в анамнезе, % от n	23,2 (26)	30,4 (34)	0,27
ГБ*, % от n	92,2 (98)	76,3 (87)	0,014
ЧТКА в анамнезе	6,4 (7)	12,5 (14)	0,12
ХСН в анамнезе, % от n	94,5 (103)	93,8 (105)	0,81
ХСН I ФК, % от n	2,8 (3)	1,8 (2)	0,48
ХСН II ФК, % от n	62,4 (68)	58,9 (66)	0,59
ХСН III ФК, % от n	29,4 (32)	33,0 (37)	0,56
ХСН I стадии*, % от n	25,7 (28)	11,6 (13)	0,007
ХСН 2 А стадии, % от n	64,2 (70)	70,5 (79)	0,32
ХСН 2 Б стадии, % от n	4,6 (5)	8,9 (10)	0,31
СД, % от n	29,3 (30)	21,4 (22)	0,18
ФП, % от n	22,0 (24)	20,5 (23)	0,79
Пароксизмальная форма ФП, % от n	11,9 (13)	13,4 (15)	0,74
Персистирующая форма ФП, % от n	6,4 (7)	3,6 (4)	0,33
Перманентная форма ФП, % от n	3,7 (4)	3,6 (4)	1,0
ХОБЛ, % от n	0,9 (1)	0,9 (1)	1,0
Атеросклероз артерий нижних конечностей, % от n	0,0 (0)	0,8 (1)	-
Заболевания почек, % от n	34,9 (38)	26,8 (30)	0,19
Заболевания ЖКТ, % от n	25,2 (22)	14,9 (20)	0,055
Заболевания опорно-двигательного аппарата, % от n	1,8 (2)	7,1 (8)	0,11
Заболевания щитовидной железы, % от n	0,9 (1)	1,8 (2)	0,58
Неблагоприятные события в течение года после ИМ, % от n	16,5 (18)	20,5 (23)	0,32

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, *– статистически значимо.

Таблица 35 – Особенности течения инфаркта миокарда и ведения пациентов в остром периоде инфаркта миокарда среди пациентов, пациентов, согласившихся и отказавшихся использовать систему удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ

<i>Критерий</i>	<i>Группа удаленного контроля (n=109)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=112)</i>	<i>p</i>
Рецидивирующее течение, % от n	0,0 (0)	2,7 (3)	-
ОКС с подъемом, % от n	65,1 (71)	61,6 (69)	0,98
ОКС без подъема, % от n	34,9 (38)	38,4 (43)	0,58
Q-ИМ*, % от n	79,8 (87)	67,9 (76)	0,04
не-Q-ИМ*, % от n	20,2 (22)	32,1 (36)	0,04
ОКСпST+ЧКВ, % от n	55,0 (60)	53,6 (60)	0,83
ОКСбпST +ЧКВ, % от n	19,3 (21)	17,0 (19)	0,66
ОКСбпST без ЧКВ*, % от n	11,9 (13)	29,5 (33)	0,001
ЧКВ вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ, % от n	74,3 (81)	70,5 (79)	0,53
Отсутствие данных за атеросклероз КА при КАГ, % от n	1,8 (2)	2,7 (3)	1,0
Гемодинамически незначимый атеросклероз при КАГ*, % от n	0,9 (1)	12,5 (14)	0,0006
Гемодинамически значимый атеросклероз при КАГ без проведения ЧКВ, % от n	2,8 (3)	7,1 (8)	0,11
ТЛТ при ОКСпST, % от n	14,7 (16)	18,8 (21)	0,42
Отсутствие вмешательства вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ*, % от n	14,7 (16)	35,7 (40)	0,0003
ОКСпST без реперфузии, % от n	6,4 (7)	3,6 (4)	0,54
ИМ передней стенки ЛЖ, % от n	51,4 (56)	58,9 (66)	0,26
ИМ нижней стенки ЛЖ, % от n	45,0 (49)	38,4 (43)	0,32
Неуточненный ИМ, % от n	3,7 (4)	2,7 (3)	0,67
Killip I, % от n	72,5 (79)	66,1 (74)	0,30
Killip II, % от n	21,1 (23)	26,8 (30)	0,32
Killip III, % от n	5,5 (6)	6,3 (7)	1,0
Killip IV, % от n	0,9 (1)	0,9 (1)	1,0
Значимые нарушение ритма и проводимости в острый период ИМ, % от n	3,7 (4)	5,4 (6)	0,75
Синдром Дресслера, % от n	2,8 (3)	0,9 (1)	0,36
Аневризма ЛЖ, % от n	9,2 (10)	7,1 (8)	0,58

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, * – статистически значимо.

На основании полученных данных были рассчитаны показатели ОШ для группы удаленного контроля и для группы традиционного наблюдения. Более склонными к возможности использованию системы удаленного контроля были лица с АГ – ОШ 2,6; 95% ДИ 1,2 – 5,51); $p=0,014$, ХСН I стадии – ОШ 2,6; 95% ДИ (1,3 – 5,4); $p=0,007$ и Q-ИМ – ОШ 1,8; 95% ДИ (1,02 – 3,5), $p=0,04$.

Менее склонными к использованию системы удаленного контроля были лица с ОКСбпСТ, которым не проводилось ЧКВ – ОШ 0,3; 95% ДИ (0,2 – 0,7); $p=0,001$, и те, у кого при КАГ был выявлен гемодинамически незначимый атеросклероз КА – ОШ 0,07; 95% ДИ (0,008 – 0,5); $p=0,0006$, а также пациенты с не-Q-ИМ – ОШ 0,5; 95% ДИ (0,3 – 0,99); $p=0,04$. В целом отсутствие вмешательства вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ было ассоциировано с меньшей склонностью к использованию системы удаленного контроля ОШ 0,3; 95% ДИ (0,2 – 0,6); $p=0,0003$

Из 109 пациентов, давших свое предварительное согласие на использование системы удаленного контроля пациентов, пользовались системой 79,8% (87) пациентов. Из 112 отказавшихся пациентов ни один не пользовался системой удаленного контроля пациентов. При окончательной обработке данных оказалось, что 87 пациентов использовали (даже если не пользовались ей ни разу, то есть не заполняли опросник в течение всего периода наблюдения в связи с отсутствием такой необходимости, но в течение всего периода наблюдения были готовы это сделать в случае возникновения болевого синдрома за грудиной или появления одышки) и 134 пациента не использовали систему удаленного контроля пациентов.

Пациенты, использующие систему удаленного контроля и не использующие ее через 12 месяцев наблюдения, статистически значимо отличались по уровню приверженности к приему лекарственной терапии. Из 87 пациентов, использовавших систему удаленного контроля, выжил 81 пациент, из которых 90,1% (73) пациентов были приверженными к лечению. Из 134 пациентов, не использовавших систему удаленного контроля, выжило 124 пациента, из которых 78,2% (97) пациентов были приверженными к лечению, $p=0,02$. 25 из 29

пациентов, включенных в группу удаленного контроля и не пользовавшихся системой удаленного контроля по причине отсутствия необходимости (в течение второго года наблюдения после ИМ), были приверженными лекарственной терапии. Разница по сравнению с пациентами, включенными в группу удаленного наблюдения и хотя бы однократно использовавшими систему, статистически не значима – 86,2% (25) против 92,1% (48), $p=0,31$, как и по сравнению с пациентами, не рассматривающими возможность использования системы удаленного наблюдения – 86,2% (25) против 78,2% (97), $p=0,24$.

Сравнительная характеристика этих пациентов представлена в таблицах 36-37.

Таблица 36 – Сопоставление основных клинико-демографических показателей среди пациентов, использовавших и не использовавших систему удаленного контроля

<i>Критерий</i>	<i>Группа удаленного контроля (n=87)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=134)</i>	<i>p</i>
Мужчины, % от n	65,5 (57)	73,1 (98)	0,22
Возраст, лет	61 [55; 68]	61 [54;69]	0,62
Курение, % от n	49,4 (43)	43,2 (58)	0,37
Употребление алкоголя, % от n	4,6 (4)	7,5 (10)	0,28
Отягощенная по ССЗ наследственность, % от n	31,0 (27)	32,0 (43)	0,87
Наличие профессиональных вредностей, % от n	0 (0)	2,2(3)	-
ИМТ, кг/м ²	27,7 [25,7; 31,1]	28,3 [25,6; 31,2]	0,58
Ожирение, % от n	35,6 (31)	23,9 (32)	0,58
ИБС в анамнезе, % от n	29,9 (26)	31,4 (42)	0,82
ИМ в анамнезе, % от n	29,9 (26)	24,6 (34)	0,22
ГБ*, % от n	93,1 (81)	77,6 (104)	0,0006
ЧТКА в анамнезе	8,0 (7)	10,4 (14)	0,19
ХСН в анамнезе, % от n	94,3 (82)	94,0 (126)	0,82
ХСН I ФК, % от n	2,3 (2)	2,3 (3)	1,0
ХСН II ФК, % от n	64,4 (56)	59,0 (79)	0,42
ХСН III ФК, % от n	27,6 (24)	33,6 (45)	0,34
ХСН I стадии, % от n	24,1 (21)	14,5 (20)	0,09
ХСН 2 А стадии, % от n	67,8 (59)	67,2 (90)	1,0
ХСН 2 Б стадии, % от n	2,3 (2)	9,0 (13)	0,0519

Продолжение таблицы 36

СД*, % от n	34,4 (30)	16,4 (22)	0,002
ФП, % от n	21,8 (19)	20,9 (28)	0,72
Пароксизмальная форма ФП, % от n	13,7 (12)	11,9 (16)	0,69
Персистирующая форма ФП, % от n	6,9 (6)	3,7 (5)	0,29
Перманентная форма ФП, % от n	2,3 (2)	4,5 (6)	0,32
ХОБЛ, % от n	0 (0)	1,5 (2)	-
Атеросклероз артерий нижних конечностей, % от n	0 (0)	0,7 (1)	-
Заболевания почек, % от n	34,5 (30)	24,8 (38)	0,33
Заболевания ЖКТ, % от n	24,1 (21)	15,6 (21)	0,18
Заболевания опорно-двигательного аппарата, % от n	2,3 (2)	6,0 (8)	0,49
Заболевания щитовидной железы, % от n	1,2 (1)	1,5 (2)	1,00
Неблагоприятные события в течение года после ИМ, % от n	17,2 (15)	19,4 (26)	0,43
Приверженность к лечению, % от n	90,1 (73 из 81)	97 из 124 (78,2)	0,02

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %.

Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, *- статистически значимо.

Таблица 37 – Особенности течения инфаркта миокарда и ведения пациентов в остром периоде инфаркта миокарда среди пациентов, пациентов, использовавших и не использовавших систему удаленного контроля

<i>Критерий</i>	<i>Группа удаленного контроля (n=87)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=134)</i>	<i>p</i>
Рецидивирующее течение, % от n	0 (0)	2,2 (3)	-
ОКСпST*, % от n	72,4 (63)	57,5 (77)	0,02
ОКСбпST*, % от n	27,6 (24)	42,5 (57)	0,02
Q-ИМ, % от n	88,5 (77)	64,2(86)	0,0007
не-Q-ИМ*, % от n	11,5 (10)	35,8(42)	0,0007
ОКСпST+ЧКВ*, % от n	66,7 (58)	46,3 (62)	0,001
ОКСбпST +ЧКВ, % от n	12,6 (11)	21,6 (29)	0,08
ОКСбпST без ЧКВ, % от n	14,9 (13)	24,6 (33)	0,08
ЧКВ вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ, % от n	79,3 (69)	69,7 (91)	0,06

Продолжение таблицы 37

Отсутствие данных за атеросклероз КА при КАГ, % от n	3,4 (3)	1,5 (2)	0,30
Гемодинамически незначимый атеросклероз при КАГ, % от n	2,3 (2)	9,7 (13)	0,052
Гемодинамически значимый атеросклероз при КАГ без проведения ЧКВ, % от n	3,4 (3)	6,0 (8)	0,30
ТЛТ при ОКСпСТ, % от n	13,8 (12)	18,7 (25)	0,34
Отсутствие вмешательства вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ*, % от n	16,1 (14)	31,3 (42)	0,01
ОКСпСТ без реперфузии, % от n	2,3 (2)	6,7 (9)	0,21
ИМ передней стенки ЛЖ, % от n	52,9 (46)	56,7 (76)	0,57
ИМ нижней стенки ЛЖ, % от n	40,2 (35)	38,8 (52)	0,83
Неуточненный ИМ, % от n	3,4 (3)	3,0 (4)	1,00
Killip I, % от n	66,7 (58)	73,9 (99)	0,24
Killip II, % от n	21,8 (19)	25,4 (34)	0,54
Killip III, % от n	2,3 (2)	8,2 (11)	0,08
Killip IV, % от n	1,1 (1)	0,7 (1)	1,00
Значимые нарушение ритма и проводимости в острый период ИМ*, % от n	4,6 (4)	4,5 (6)	1,00
Синдром Дресслера, % от n	3,4 (3)	0,7 (1)	0,83
Аневризма ЛЖ, % от n	11,5 (10)	6,0 (8)	0,64

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, *- статистически значимо.

На основании полученных данных были рассчитаны показатели ОШ для группы удаленного контроля и для группы традиционного наблюдения. Более склонными к реальному использованию системы удаленного контроля были лица с АГ – ОШ 3,94; 95% (ДИ 1,5 – 9,8); $p=0,0006$, СД – ОШ 2,7; 95% ДИ (1,4 – 5,1); $p=0,004$, а также лица, перенесшие ОКСпСТ – ОШ 1,9; 95% ДИ (1,1 – 3,5); $p=0,02$ и в особенности пациенты с ОКСпСТ, подвергнутые ЧКВ – ОШ 2,3; 95% ДИ (1,3 – 4,1) $p=0,001$ и Q-ИМ – ОШ 3,5; 95% ДИ (1,7 – 7,5); $p=0,0007$.

Менее склонными к реальному использованию системы удаленного контроля были пациенты с ОКСбпСТ – ОШ 0,5; 95% ДИ (0,3 – 0,9); $p=0,02$ и не-Q-ИМ – ОШ 0,2; 95% ДИ (0,1 – 0,6); $p=0,0007$ и те пациенты, кому не проводилось никаких вмешательств вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ – ОШ 0,4; 95% ДИ (0,2 – 0,8); $p=0,01$.

8.2. Эффективность использования системы удаленного контроля среди всех включенных в подисследование пациентов

За последующие 12 месяцев наблюдения с июня 2020 года по июнь 2021 года всего из обеих групп пациентов умерло 16 (7,2%) пациентов, из них от сердечно-сосудистых причин – 13 (81,2%), 4 (1,8%) перенесли ИМ и реваскуляризацию по поводу него, у двоих пациентов (0,9%) случился МИ, 21 (9,5%) перенесли реваскуляризацию КА по поводу прогрессирования ИБС, таким образом, неблагоприятные события произошли у 18,6% (41) пациентов.

Обращают на себя внимания сроки выполнения реваскуляризации КА по поводу прогрессирования ИБС: в течение 24 часов от момента появления болей ЧКВ было выполнено одному пациенту, использовавшему систему удаленного контроля, в течение 24-48 часов от момента появления болей ЧКВ было выполнено 5 (2,3%) пациентам, 4 (80,0%) из которых использовали систему удаленного контроля, в течение 48-72 часов от момента появления болей – 8 (3,6%), 5 (62,5%) из которых использовали систему удаленного контроля, в срок >72 часов от момента появления болей – 7 (3,2%), 3 (42,9%) из которых использовали систему удаленного контроля. Более подробно эти данные представлены в таблице 38.

Как видно из представленных результатов, анализируемые группы статистически значимо отличались только по частоте реваскуляризации КА по поводу прогрессирующей стенокардии, которая проводилась в 14,9% (13) случаях среди пациентов, относящихся в группу удаленного контроля, и в 6,0 % (8) случаев среди пациентов, относящихся к группе рутинного наблюдения, $p=0,047$, при этом статистически значимой разницы в частоте госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии и частоте реваскуляризации КА при прогрессирующей стенокардии среди госпитализированных пациентов не было.

Таблица 38 – Исходы второго года наблюдения среди пациентов, перенесших ИМ

<i>Событие</i>	<i>Всего (n=221)</i>	<i>Группа удаленного контроля (n=87)</i>		<i>р 1-2</i>
		<i>1</i>	<i>2</i>	
Смерть, % от n	7,2 (16)	6,9 (6)	7,5 (10)	0,91
Инфаркт миокарда, % от n	1,8 (4)	1,1 (1)	2,2 (3)	1,00
Мозговой инсульт, % от n	0,9 (2)	1,1 (1)	0,7 (1)	1,00
Реваскуляризация КА (всего), % от n	11,3 (25)	16,1 (14)	8,2 (11)	0,07
Реваскуляризация КА по поводу ИМ, % от n	1,8 (4)	1,1 (1)	2,2 (3)	1,00
Реваскуляризация КА по поводу прогрессирующей стенокардии*, % от n	9,5 (21)	14,9 (13)	6,0 (8)	0,047
Реваскуляризация КА в течение 24 часов от момента появления болей**, % от n	0,5 (1)	1,1 (1)	0	-
Реваскуляризация КА в течение 24-48 часов от момента появления болей**, % от n	2,3 (5)	4,6 (4)	0,7 (1)	0,08
Реваскуляризация КА в течение 48-72 часов от момента появления болей**, % от n	3,6 (8)	5,7 (5)	2,2 (3)	1,00
Реваскуляризация КА в течение первых 72 часов от момента появления болей**, % от n	6,3 (14)	11,5 (10)	3,0 (4)	0,57
Реваскуляризация КА в течение >72 часов от момента появления болей**, % от n	3,2 (7)	3,4 (3)	3,0 (4)	1,00
Госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии, % от n	24,4 (54)	28,7 (25)	21,6 (29)	0,23
Реваскуляризация КА при прогрессирующей стенокардии среди госпитализированных пациентов, % от n	38,9 (21 из 54)	52,0 (13 из 25)	27,6 (8 из 29)	0,09
ККТ (смерть+ИМ), % от n	9,0 (20)	8,0 (7)	9,7 (13)	0,84

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, * - статистически значимо, ** - при прогрессирующей стенокардии, КА – коронарные артерии.

8.3. Эффективность использования системы удаленного контроля среди групп пациентов после применения методики propensity matching score

После применения методики propensity matching score, способствующей устранению различных факторов, искажающих результаты при сравнении наблюдаемых групп в обсервационных исследованиях (конфаундинг-эффект), были сформированы две группы пациентов, сопоставимые по основным клиничко-демографическим показателям в (таблица 39), особенностям течения ИМ и ведения пациентов в остром периоде ИМ (таблица 40).

Таблица 39 – Сопоставление основных клиничко-демографических показателей среди пациентов, использовавших и не использовавших систему удаленного контроля после применения методики propensity matching score

<i>Критерий</i>	<i>Группа удаленного контроля (n=61)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=61)</i>	<i>p</i>
Мужчины, % от n	65,6 (40)	65,6 (40)	1,00
Возраст, лет	61 [55; 68]	62 [54;70]	0,76
Курение, % от n	67,2 (41)	67,2 (41)	1,00
Употребление алкоголя, % от n	6,6 (4)	6,6 (4)	1,00
Отягощенная по ССЗ наследственность, % от n	34,4 (21)	34,4 (21)	1,00
ИМТ, кг/м ²	27,8 [25,6; 30,7]	28,2[25,6; 31,1]	0,63
Ожирение, % от n	50,8 (31)	52,5 (32)	1,00
ИБС в анамнезе, % от n	42,6 (26)	52,5 (32)	0,36
ИМ в анамнезе, % от n	42,6 (26)	45,9 (28)	0,72
ГБ, % от n	100 (61)	100 (61)	1,00
ЧТКА в анамнезе	11,4 (7)	16,4 (10)	0,60
ХСН в анамнезе, % от n	100 (61)	100 (61)	1,00
ХСН II ФК, % от n	60,7 (37)	60,7 (37)	1,00
ХСН III ФК, % от n	39,3 (24)	39,3 (24)	1,00
ХСН I стадии, % от n	13,1 (8)	13,1 (8)	1,00
ХСН 2 А стадии, % от n	83,6 (51)	83,6 (51)	1,00
ХСН 2 Б стадии, % от n	3,3 (2)	3,3 (2)	1,00
СД, % от n	44,3 (27)	39,3 (24)	0,71
ФП, % от n	31,1 (19)	32,8 (20)	1,00
Пароксизмальная форма ФП, % от n	18,0 (11)	19,7 (12)	1,00

Продолжение таблицы 39

Персистирующая форма ФП, % от n	9,8 (6)	8,2 (5)	1,00
Перманентная форма ФП, % от n	3,3 (2)	4,9 (3)	1,00
ХОБЛ, % от n	0(0)	0(0)	-
Атеросклероз артерий нижних конечностей, % от n	0(0)	0(0)	-
Заболевания почек, % от n	45,9 (28)	55,7 (34)	0,27
Заболевания ЖКТ, % от n	32,8 (20)	32,8 (20)	1,00
Заболевания опорно-двигательного аппарата, % от n	1,6 (1)	1,6 (1)	1,00
Неблагоприятные события в течение года после ИМ, % от n	24,6 (15)	24,6 (15)	1,00
Приверженность к лечению, % от n	100 (61 из 61)	100 (61 из 61)	-

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Таблица 40 – Особенности течения инфаркта миокарда и ведения пациентов в остром периоде инфаркта миокарда среди пациентов, использовавших и не использовавших систему удаленного контроля после применения методики propensity matching score

<i>Критерий</i>	<i>Группа удаленного контроля (n=61)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=61)</i>	<i>p</i>
ОКСпST, % от n	70,5 (43)	70,5 (43)	1,00
ОКСбпST, % от n	29,5 (18)	29,5 (18)	1,00
Q-ИМ, % от n	83,6 (51)	83,6 (51)	1,00
не-Q-ИМ, % от n	16,4 (10)	16,4 (10)	1,00
ОКСпST+ЧКВ, % от n	68,9 (42)	70,5 (43)	1,00
ОКСбпST +ЧКВ, % от n	18,0 (11)	18,0 (11)	1,00
ОКСбпST без, % от n ЧКВ	13,1 (8)	14,8 (9)	1,00
ЧКВ вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ, % от n	86,9 (53)	88,5 (54)	1,00
Гемодинамически незначимый атеросклероз при КАГ, % от n	3,3 (2)	4,9 (3)	1,00
Гемодинамически значимый атеросклероз при КАГ без проведения ЧКВ, % от n	4,9 (3)	4,9 (3)	1,00
ТЛТ при ОКСпST, % от n	14,8 (9)	14,8 (9)	1,00

Продолжение таблицы 40

Отсутствие вмешательства вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ, % от n	23,0 (14)	23,0 (14)	1,00
ОКСпСТ без реперфузии, % от n	3,3 (2)	3,3 (2)	1,00
ИМ передней стенки ЛЖ, % от n	70,5 (43)	77,0 (47)	0,41
ИМ нижней стенки ЛЖ, % от n	29,5 (18)	23,0 (14)	0,41
Killip I, % от n	63,9 (39)	63,9 (39)	1,00
Killip II, % от n	31,1 (19)	31,1 (19)	1,00
Killip III, % от n	3,3 (2)	4,9 (3)	1,00
Killip IV, % от n	1,6 (1)	1,6 (1)	1,00
Значимые нарушение ритма и проводимости в острый период ИМ, % от n	6,6 (4)	9,8 (6)	0,74
Аневризма ЛЖ, % от n	9,8 (6)	9,8 (6)	1,00

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа.

Данные об исходах за последующие 12 месяцев наблюдения в сопоставимых группах представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Исходы второго года наблюдения среди пациентов, перенесших ИМ, после применения методики propensity matching score

<i>Событие</i>	<i>Всего n=122</i>	<i>Группа удаленного контроля (n=61)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=61)</i>	<i>p₁₋₂</i>
		<i>1</i>	<i>2</i>	
Смерть, % от n	8,2% (10)	6,6% (4)	9,8% (6)	0,74
Инфаркт миокарда, % от n	1,6% (2)	1,6% (1)	1,6% (1)	1,00
Мозговой инсульт, % от n	1,6% (2)	1,6% (1)	1,6% (1)	1,00
Реваскуляризация КА (всего), % от n	13,9% (17)	16,4% (10)	11,55 (7)	0,6
Реваскуляризация КА по поводу ИМ, % от n	1,6% (2)	1,6% (1)	1,6% (1)	1,00
Реваскуляризация КА по поводу прогрессирующей стенокардии, % от n	13,1% (15)	16,4% (10)	8,1% (5)	0,27
Реваскуляризация КА в течение 24 часов от момента появления болей**, % от n	0,8% (1)	1,6% (1)	0% (0)	-
Реваскуляризация КА в течение 24-48 часов от момента появления болей**, % от n	4,1% (5)	6,6% (4)	1,6% (1)	0,36

Продолжение таблицы 41

Реваскуляризация КА в течение 48-72 часов от момента появления болей**, % от n	5,7% (7)	8,2% (5)	3,3% (2)	0,44
Реваскуляризация КА в течение первых 72 часов от момента появления болей при прогрессирующей стенокардии*, % от n	10,7% (13)	16,4 (10)	4,9% (3)	0,04
Реваскуляризация в течение >72 часов от момента появления болей**, % от n	1,6% (2)	0% (0)	3,3% (2)	-
Госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии, % от n	25,4% (31)	27,9% (17)	23,0% (14)	0,53
Реваскуляризация коронарных артерий при прогрессирующей стенокардии среди госпитализированных пациентов, % от n	48,4% (15 из 31)	58,8% (10 из 17)	35,7% (5 из 14)	0,18
ККТ (смерть +ИМ), % от n	9,8% (12)	8,2% (5)	11,5% (7)	0,76

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа, * - статистически значимо, ** - при прогрессирующей стенокардии.

Как видно из представленной таблицы, статистически значимо группы пациентов, использующих систему удаленного контроля и не использующих ее, отличались только по частоте ранней реваскуляризации КА в течение первых 72 часов от момента появления болей, которая проводилась более чем в три раза чаще (в 16,4% (10) и 4,9% (3)) случаев соответственно, $p=0,04$.

Полученные в нашем исследовании результаты можно проиллюстрировать примером из клинической практики.

Клинический пример

Пациент М., 37 лет, поступил в Рязанский областной клинический кардиологический диспансер 19.04.2019 г. с жалобами на давящие, сжимающие боли за грудиной и в левой половине грудной клетки, беспокоящие в течение 1,5 часов, сопровождающиеся общей слабостью, потоотделением.

Анамнез заболевания: 19.04.2019 г. впервые на фоне физической нагрузки появились описанные выше жалобы. Самостоятельно обратился в приемное отделение больницы скорой медицинской помощи, где на ЭКГ был зарегистрирован подъем сегмента ST в I, aVL, V1-V6 отведениях, откуда бригадой скорой медицинской помощи был доставлен в ГБУ РО ОККД. Госпитализирован. Направлен с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST в рентгеноперационную.

Анамнез жизни

Сопутствующие заболевания: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия.

Курит в течение 15 лет по 1 пачке сигарет в день.

Алкоголем не злоупотребляет.

Профессиональных вредностей не имеет.

Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

Аллергологический анамнез без особенностей.

При объективном обследовании на момент поступления состояние средней степени тяжести. Рост 184 см, масса тела – 104 кг. ИМТ= 30,7 кг/м². В легких дыхание везикулярное, в нижних отделах единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. Границы относительной сердечной тупости расширены влево. Ритм сердца правильный. ЧСС 90 ударов в минуту, АД 140/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Отеков нет.

КАГ 19.04.2019 г.: правый тип коронарного кровоснабжения сердца. Ствол левой коронарной артерии с четкими, ровными контурами. Передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА) окклюзирована в верхнем сегменте, постокклюзионные отделы не контрастируются. Огибающая артерия и правая коронарная артерия без признаков поражения. Далее выполнены реканализация, ЧТКА и эндопротезирование зоны окклюзии ПМЖА стентом 4,0-16 мм. На контрольной КАГ просвет ПМЖА восстановлен полностью, кровоток TIMI III, без дистальной эмболизации. В устье диагональной ветви (ДВ)1стенноз более 90%.

Выполнена ЧТКА устья баллоном. На контрольной КАГ остаточный стеноз менее 50%.

В лабораторных анализах обращают на себя внимание следующие изменения:

Тропонин I: 19.04.2019 г. – 0,048 нг/мл, 21.04.2019 г. – положительный, 22.04.2019 г. – положительный, 23.04.2019 г. – положительный, 29.04.2019 г. – положительный, 30.04.2019 г. – отрицательный.

КФК–МВ: 19.04.2019 г. – 40 Е/л, 21.04.2019 г. – 93,1 Е/л, 22.04.2019 г. – 786 Е/л, 23.04.2019 г. – 29,0 Е/л, 29.04.2019 г. – 10,8 Е/л.

Липидный спектр крови 20.04.2019 г.: общий ХС – 7,21 ммоль/л, ХС ЛПНП – 1,77 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,11 – ммоль/л, ТГ – 3,59 ммоль/л.

В остальном в лабораторных анализах клинически значимых отклонений не выявлено.

На серии ЭКГ на фоне синусового ритма динамика Q-переднего распространенного инфаркта миокарда.

На Эхо–КГ 30.04.2019 г. аорта уплотнена, не расширена – 3,5 см, ЛП – 4,4 см. ЛЖ: КДР – 6,0 см, КСР – 4,5 см, ФВ 49 %. Акинезия межжелудочковой перегородки, верхушки ЛЖ. Гиперкинез задней стенки ЛЖ. Толщина межжелудочковой перегородки – 0,8 см, толщина задней стенки ЛЖ – 0,9 см. МК регургитация I степени, ТК регургитация I степени. Очаговые изменения в миокарде ЛЖ. Дилатация полости ЛЖ, ЛП Снижение сократимости миокарда ЛЖ. Уплотнение восходящей аорты.

Установлен клинический диагноз:

Основной: ИБС: Q–передний распространенный инфаркт миокарда от 19.04.2019 г. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. ЧТКА и эндопротезирование ПМЖА, ЧТКА ДВ1 19.04.2019 г.

Фоновое: Гипертоническая болезнь III стадия, достигнутое целевое АД. Риск сердечно–сосудистых осложнений очень высокий.

Осложнения: Killip II. ХСН I стадия, I ФК.

Сопутствующий: Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Ожирение I степени.

Лечение пациента в стационаре осуществлялось согласно существующим рекомендациям. Ангинозные боли за время лечения не рецидивировали.

30.04.2019 г. пациент был выписан с рекомендациями приема следующих препаратов: ацетилсалициловая кислота 75 мг/сутки, клопидогрель 75 мг/сутки, аторвастатин 40 мг/сутки, лизиноприл 5 мг/сутки, метопролол 50 мг/сутки, пантопразол 20 мг/сутки, нитраты по потребности.

При сборе конечных точек было установлено, что пациент принимал все, назначенные ему при выписке лекарственные препараты, отказался от курения, при этом в сентябре 2019 года (через 5 месяцев после индексного ИМ) он был повторно госпитализирован в ГБУ РО ОККД в связи с эпизодом ангинозных болей (в дальнейшем подтвердился повторный ИМ). Во время этой госпитализации больному выполнялась КАГ, на которой было выявлено, что стент ПМЖА окклюзирован, постокклюзионные отделы не контрастируются. Остальные эпикардальные артерии без отрицательной динамики. Пациенту была выполнена проводниковая реканализация, ЧТКА и ЭП ПМЖА. На контрольной КАГ просвет артерии был восстановлен полностью, кровоток TIMI III, без дистальной эмболизации. Пациенту была изменена терапия и вместо клопидогреля был назначен тикагрелор в дозировке 90 мг 2 раза в день.

При анализе факторов неблагоприятного прогноза, выявленных в нашем исследовании, у данного пациента был выявлен генотип GA гена *CYP2C19* (G681A), наличие которого по нашим данным является фактором предиктором неблагоприятного прогноза.

В дальнейшем пациент участвовал в подисследовании, посвящённом созданию системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ.

15.08.2020 г. в 16:32 у пациента был эпизод ангинозных болей длительностью около 10 минут, болевой синдром купирован 1 дозой нитроглицерина под язык, пациентом заполнен опросник, 16.08.2020 г. в 22:08 повторный эпизод ангинозных болей большей интенсивности длительностью 3–4 минуты, болевой

синдром купировался самостоятельно, пациентом заполнен опросник. С пациентом осуществлен телефонный контакт, даны рекомендации о необходимости госпитализации (путем обращения в приемное отделение ГБУ РО ОККД или вызова скорой медицинской помощи при повторном эпизоде болей, если он наступит ранее). 17.08.2020 г. в 10:11 госпитализирован в ГБУ РО ОККД.

При объективном обследовании на момент поступления состояние удовлетворительное. Рост 184 см, масса тела – 92 кг. ИМТ= 27,2 кг/м². В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости расширены влево. Ритм сердца правильный. ЧСС 76 ударов в минуту, АД 146/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Отеков нет.

В день госпитализации (в 12:03 17.08.2020 г.) больному выполнена КАГ, на которой правый тип кровоснабжения сердца, ствол левой коронарной артерии, огибающая артерия и правая коронарная артерия без признаков поражения с четкими ровными краями, стент ПМЖА проходим, без признаков рестеноза, ДВ–1 сужена в верхнем сегменте от устья на 80%, выполнена ЧТКА устья баллоном.

На серии ЭКГ без отрицательной динамики по сравнению с предыдущими ЭКГ.

В лабораторных анализах:

Тропонин I: 17.08.2020 г. – отрицательный, 18.08.2020 г. – отрицательный.

КФК–МВ: 17.08.2020 г. – 26 Е/л, 18.08.2020 г. – 7 Е/л.

Липидный спектр крови 18.08.2020 г.: общий ХС – 3,3 ммоль/л, ЛПНП – 0,9 ммоль/л, ЛПВП – 1,1 ммоль/л.

На Эхо–КГ 18.08.2020 г. аорта утолщена, не расширена 3,4 см, ЛП 4,7 см. ЛЖ: КДР – 6,2 см, КСР – 5,0 см, ФВ 38%. Акинезия межжелудочковой перегородки, верхушки ЛЖ. Гипокинезия задней стенки ЛЖ. Толщина межжелудочковой перегородки – 0,65 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,0 см. МК регургитация I степени, ТК регургитация I–2 степени. Рубцовые изменения в миокарде ЛЖ. Постинфарктная аневризма ЛЖ. Снижение сократимости миокарда

ЛЖ. Нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу. Дилатация полостей ЛП, ЛЖ. Уплотнение восходящей аорты.

В дальнейшем пациент был направлен в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», где ему была проведена операция: реконструкция левого желудочка. Маммарокоронарное шунтирование (левая внутригрудная артерия) передней межжелудочковой артерии, линейное аутовенозное аортокоронарное шунтирование диагональной ветви, аннулопластика митрального клапана опорным кольцом Medtronic 34 мм в условиях искусственного кровообращения и кровяной кардиopleгии.

Таким образом, данный клинический пример иллюстрирует вклад генетических факторов в риск развития повторного ИМ у молодого пациента и целесообразность удаленного наблюдения за ним, позволившего своевременно (в срок менее 48 часов от момента появления рецидивирующих ангинозных болей) провести ЧКВ и предотвратить развитие возможного повторного ИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты, полученные в рамках регистровой части исследования, включившей 481 пациента, перенесшего ИМ (медиана давности –5 [2;9] лет до даты включения), совпадают с данными некоторых других регистровых исследований, свидетельствующих о наличии существенных недостатков ведения пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе [27, 54, 69] и позволяют выявить ряд особенностей ведения пациентов, ранее перенесших ИМ, в частности, недостаточную частоту использования лабораторно-инструментальных методов диагностики, недостаточную частоту назначения лекарственной терапии, влияющей на прогноз, не четкое и не полное соответствие тактики ведения пациентов с ИМ соответствующим клиническим рекомендациям.

Однако, нами получены и новые данные, которые указывают на то, что, например, среди пациентов, перенесших ИМ, каждый четвертый пациент ни разу не был на приеме у кардиолога и только каждый третий был у него на приеме в течение предыдущих 12 месяцев до включения.

Более того, несмотря на то, что в целом частота использования лабораторно-инструментальных методов обследования у больных с ИМ в анамнезе была недостаточной, отдельные методы инструментального исследования (ЭКГ, ХМ-ЭКГ, Эхо-КГ, ПФН) у пациентов, наблюдающихся у кардиолога применялись статистически значимо чаще нежели у пациентов, наблюдающихся у терапевта. Эта закономерность может объясняться тем, что пациенты, обращавшиеся к кардиологу хотя бы единожды, статистически значимо чаще предъявляли жалобы на боли ангинозного характера, на ощущения сердцебиения, одышку при физической нагрузке.

В целом частота назначения всех групп лекарственных препаратов была невысокой. Лекарственная терапия на последнем визите к терапевту и/или кардиологу не была назначена 10,6% пациентов. Частота назначения ИАПФ составила – 47,4%, сартанов – 24,7%, БАБ – 56,1%, БКК – 19,8%, НПД – 20,0%,

статинов – 45,1%, антиагрегантов – 69,0% в целом и 77,0% – среди лиц без ФП, ОАК при ФП – 2,7%.

Вместе с тем среди пациентов, перенесших ИМ или ЧКВ в течение 12 месяцев до референсного визита (12,9%) двойная антиагрегантная терапия была назначена только 27,4% этих пациентов. Также нельзя не отметить, что включенные пациенты в 72,3% имели СтН III ФК и IV ФК, а процент достижения ЧСС 55-60 ударов в минуту по данным осмотра составил всего 4,2%, АД менее 140/90 мм рт.ст. [26] – 33,1%.

У пациентов, обращавшихся к кардиологу, по сравнению с консультировавшимися у терапевта, процент выполненных от суммарного числа должных назначений лекарственной терапии с доказанным благоприятным действием на прогноз (статины, антиагреганты, ИАПФ/БРА, БАБ) был значимо выше – 62,5% (920 из 1472 показаний) против 48,0% (217 из 452 показаний), $p < 0,0001$, но частота назначения основных групп препаратов, за исключением статинов, пациентам, посещавшим и не посещавшим кардиолога не различалась. Также, как и процент достижения целевого АД и рекомендованной ЧСС.

Таким образом, наблюдение, обследование и лечение в поликлинике по месту жительства пациентов с постинфарктным кардиосклерозом по нашим данным во многих случаях не соответствует существующим в настоящее время методическим рекомендациям под редакцией С.А. Бойцова, А.Г. Чучалина «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» [28], а также Приказу МЗ РФ от 29.03.2019 №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми» [74], пришедшему на смену действующему на момент включения больных в регистр РЕГАТА Приказу МЗ РФ от 21 декабря 2012 г. N 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения» [76].

Что касается динамики частоты использования диагностических методов исследования с 2012 по 2021 гг. среди пациентов с ИМ в анамнезе, то положительная динамика была отмечена в отношении частоты выполнения

суточного мониторинга АД (с 0,6% до 4,7% соответственно, $p=0,003$), суточного мониторинга ЭКГ у лиц с ФП (с 16,6% до 29,9% соответственно, $p=0,0004$), УЗИ сонных артерий (с 9,6% до 19,7% соответственно, $p=0,002$), КАГ (с 8,9% до 15,7% соответственно, $p=0,03$), а также в отношении частоты проведения ЧКВ – (с 4,6% до 11,0% соответственно, $p=0,01$) и КШ – (с 2,5% до 6,3% соответственно, $p=0,03$).

Вместе с тем положительной динамики в отношении частоты назначения лекарственных групп препаратов, влияющих на прогноз, за исключением ОАК при ФП (2,7% против 54,5% соответственно, $p<0,0001$) получено не было. Более того, частота назначения антиагрегантов у лиц без ФП снизилась с 77,0% до 62,0%, $p=0,002$, как и ИАПФ/сартанов – с 72,1% до 59,8%, $p=0,01$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на то, что подходы к ведению пациентов с ИМ с течением времени улучшаются, эти изменения в основном затрагивают пациентов в первые год-два после ИМ, а пациенты, перенесшие ИМ ранее этого срока, остаются без должного внимания и в ряде случаев без должного лекарственного обеспечения. Так, льготное обеспечение лекарственными препаратами пациентов, перенесших ИМ, в течение двух лет после него регламентируется Приказом МЗ РФ от 09.01.2020 № 1н «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» [72] и Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2021 N 1254 «О внесении изменений в приложение N 10 к государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения»» [66], при этом подобного документа, затрагивающего пациентов, перенесших ИМ два и более лет назад, нет.

В связи с этим была предпринята попытка оценить наличие положительной динамики в группе пациентов, перенесших ИМ в срок 12 месяцев до визита

включения и в срок 12 месяцев до визитов 4 года и 8 лет, но ввиду малой численности группы пациентов с ИМ, произошедшим в сроки 12 месяцев до визита 4 года и 8 лет, сделать это не удалось.

Примечательно, что невысокой в регистрационной части нашего исследования была не только частота назначения основных групп лекарственных препаратов, но и приверженность пациентов к их приёму, что во многом согласуется с результатами других исследований. Уровень приверженности в этих исследованиях среди пациентов с ССЗ в целом невысок, но в ряде работ он отличается в зависимости от наличия или отсутствия перенесенного ИМ. Так, в работах по изучению приверженности в рамках регистра РЕКВАЗА среди пациентов с ИБС, включенных в двух поликлиниках, число больных приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных лечению среди больных СтН и пациентов с ИМ в анамнезе и без ИМ значимо не различалось [54]. Однако, при сравнении больных, включенных в регистр РЕКВАЗА, имеющих сочетание ХСН, АГ и перенесенного ИМ и пациентов с сочетанием ХСН, АГ и ИБС без анамнеза ИМ доля лиц, приверженных лечению была большей среди больных с ИМ в анамнезе – 37,2% против 30,6%, ($p < 0,05$) [10]. С другой стороны, по данным А.В. Нелидовой с соавт. полученных на небольшой выборке из 105 пациентов острый ИМ также и значительно (в 3,5 раза) повышал приверженность пациентов лечению [101], но при этом приверженность лечению, особенно долгосрочная, все равно остается невысокой. Так, по данным И.М. Давидович с соавт. [57] через 2,5 года наблюдения за пациентами, перенесшими ИМ, приверженными лечению по результатам заполнения опросника Мориски-Грина оказались 47,6%, недостаточно приверженными – 24,4%, не приверженными лечению – 19,7%, при этом 8,3% человек затруднились ответить на вопросы анкеты. В работе А.А. Гарганеевой с соавт. [19] через 5 лет наблюдения за пациентами, перенесшими ИМ, было установлено, что только 45% пациентов, выживших после перенесенного ИМ, строго соблюдают рекомендации лечащего врача относительно применяемой медикаментозной терапии. При этом в работе Д.Ю. Седых с соавт. [87] было показано, что наличие повторного ИМ

увеличивает готовность пациентов полностью соблюдать рекомендации врача после ИМ с 38% (при первичном ИМ) до 62% (при повторном ИМ), однако, по нашим данным, эта готовность так и остается не реализованной. Более низкая приверженность лечению в нашем исследовании среди больных с повторным ИМ может объясняться, на наш взгляд тем, что в исследовании Д.Ю. Седых с соавт. [87] пациенты включались в остром периоде ИМ и показатель 62% возможно отражал потенциальную приверженность лечению. Важно отметить, что приверженность лечению у больных, перенесших ИМ, заключается не только в более тщательном выполнении медикаментозных назначений, но и включает в себя приверженность посещению лечебно-профилактических учреждений, что в определенной степени улучшает качество медикаментозной терапии на амбулаторном этапе [49].

Недостаточная приверженность лечению у больных с постинфарктным кардиосклерозом на сроки 36 и 48 месяцев после включения в амбулаторный регистр была выявлена нами в группах пациентов, как с первичным, так и с повторным ИМ, у мужчин и женщин, независимо от востребованности льготного лекарственного обеспечения. Этот факт требует разработки действенных мер по повышению приверженности перенесших ИМ пациентов на этапе отдаленного наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях, тем более, что льготное лекарственное обеспечение в течение первых двух лет после ИМ регламентируется нормативными актами РФ.

Одной дополнительной из таких возможных мер является оптимизация ведения пациентов на основании оценки приверженности лечению, а также оценки их готовности к приему лекарственных препаратов, к модификации образа жизни и дальнейшему медицинскому сопровождению [63].

При оценке конечных точек в нашем исследовании, выполненным в центральном регионе РФ, в течение шестилетнего наблюдения в регистре РЕГАТА умерло 41,6% пациентов, 7,5% перенесли нефатальный ИМ и 8,1% – нефатальный МИ, что сопоставимо с показателями летальности, полученными в регистре, проведенном А.А. Гарганеевой с соавт. на сибирской популяции

пациентов: через 5 лет после референсного ИМ у 35% пациентов произошел летальный исход [19]. В Хабаровском регистре летальность была меньшей, но и период наблюдения был более чем в 2 раза меньший, чем в нашем исследовании и составил всего 2,5 года, в течение которых умерло 16,4% пациентов, у 13,1% пациентов развился повторный ИМ и 5,2 % – ОНМК [45].

Похожим по срокам наблюдения с Хабаровским регистром был Люберецкий регистр больных ИМ (ЛИС), в который пациенты включались в 2005–2007 годах. Через 3 года после перенесенного ОИМ число умерших пациентов составило в нем 191 (19,9%) из 961 пациентов, выписанных из стационара. В 91% случаев причинами смерти в нем были ССЗ (в 82% ИБС и в 9% ОНМК), а факторами риска неблагоприятного прогноза при отдаленном наблюдении являлись пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, ИМ в анамнезе и СД. При этом, в ходе него отчетливо проявили свое положительное влияние на показатели смертности ИАПФ, назначавшиеся до ИМ, а также тромболитики, БАБ и антиагреганты, назначавшиеся в остром периоде заболевания [43].

В нашем исследовании факторами, ассоциированными с неблагоприятным исходом, были возраст, СтН III-IV ФК, ОНМК в анамнезе, ФП, СД, ХОБЛ, а факторами, ассоциированными с меньшим риском смерти от всех причин – назначение антиагрегантов, ИАПФ/БРА, статинов. Примечательно, что наличие СД и ОНМК в анамнезе было значимо ассоциировано как со смертельными исходами, так и с повторными нефатальными ИМ и нефатальными МИ, что несколько отличало результаты нашего исследования от регистра ЛИС [43].

Сопоставимыми наши данные по оценке риска сердечно-сосудистых событий после ИМ оказались с одним из крупных зарубежных исследований, в котором факторами риска смерти от всех причин у пациентов, перенесших ИМ, были возраст, СД, ХОБЛ, МИ в анамнезе (аналогично нашим данным), а также – курение, АГ, заболевания периферических артерий, ХБП, болезни печени и рак в анамнезе [198]. В ряде других работ наиболее высокий риск сердечно-сосудистых

событий после ИМ был выявлен у пожилых людей и у пациентов с АГ, СД, заболеваниями периферических артерий и ОНМК в анамнезе [406].

Значимые ассоциации между риском повторного ИМ, а также МИ или смерти были выявлены в ходе крупного анализа, включившего пациентов из Швеции, Соединенных Штатов Америки, Англии и Франции, для СД, заболевания периферических артерий, ОНМК в анамнезе, а также для сердечной недостаточности, почечной недостаточности и ХОБЛ [346], что во многом совпадало с полученными нами данными.

Результаты, полученные во второй части нашего исследования, посвященной оценке 12-месячного прогноза у 250 пациентов с острым ИМ в частности, по увеличению риска неблагоприятного исхода при не-Q-ИМ, сопоставимы с данными других исследований и авторов. Например, у пациентов с ОКС, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3» «сумма событий смерть, ИМ, МИ, срочное вмешательство за 12 месяцев после выписки из стационара при ОКСпST составила – 9,5%, а при ОКСбпST – 16,3%, $p=0,0027$. В этом регистре также различалась частота смертельных исходов, развившихся после выписки из стационара за 12 месяцев после ОКС. Она составила 4,8% при ОКСпST и 10,5% при ОКСбпST, $p=0,0012$ » [92]. Отсутствие статистически значимой разницы в общем числе летальных исходов (18,3% при ОКСпST и 14,2% при ОКСбпST; $p=0,077$), сумме событий смерть, ИМ, МИ (21,4% при ОКСпST и 18,9% при ОКСбпST; $p=0,32$) за 12 месяцев от начала ОКС, по-видимому, произошло за счет большего вклада госпитальной летальности и неблагоприятных событий во время госпитализации при ОКСбпST [92], что неоднократно подтверждалось и в других работах. Например, в обзорной статье В.И. Ганюкова с соавт. [112], выполненной в это же время и основанной на данных регистров ОКС, отмечается, что госпитальная летальность среди пациентов с ОКСбпST ниже, чем при ОКСпST, а смертность в отдаленном периоде – выше [32]. Данный факт потенциально может быть связан с меньшей частотой выполнения ЧКВ, как единственно возможного метода восстановления адекватного кровотока при не-Q-ИМ, так, в нашем исследовании ТЛТ и/или ЧКВ при Q-ИМ были проведены 83,2% (149) пациентам,

а ЧКВ при не-Q-ИМ – 53,5% (38), $p < 0,0001$. При этом в многофакторном анализе в нашем исследовании данный параметр потерял свою статистическую значимость по влиянию на частоту регистрации событий, объединенных в ККТ. Поэтому, с учетом данных литературы, возможно предположить, что на частоту развития неблагоприятных событий у пациентов с не-Q-ИМ, по аналогии с пациентами с Q-ИМ, влияют не только факт выполнения, но также и время до проведения ЧКВ, и полнота реваскуляризации, и особенности ведения в постинфарктном периоде [32, 62].

Негативное влияние уменьшения ФВ ЛЖ на частоту развития неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ, полученное в нашем исследовании, также согласуется с результатами других работ [15,16].

Что касается аллельных вариантов гена *CYP2C19* *1/*2 и *CYP2C19* *2/*2, то проводившиеся ранее исследования не дают однозначного ответа о его влиянии на летальность пациентов с ИМ [194,354], ряд исследователей сходятся во мнении, что «у носителей минорных аллелей на фоне лечения клопидогрелем отмечается увеличение частоты ИМ, МИ и риска тромбоза стента по сравнению с лицами, не являющимися носителями данного аллеля» [55]. В нашей работе носительство данного аллеля также повышало риск развития ККТ, которая включала в себя смерть от всех причин, ИМ, МИ и экстренную реваскуляризацию КА. Однако на основании накопленных к настоящему времени данных, рутинное клиническое генотипирование больных, перенесших ЧКВ, на нефункционирующие аллели *CYP2C19* не рекомендуется вследствие отсутствия проспективных данных [185]. Более того недавно (в 2020 г.) закончившееся крупное рандомизированное исследование TAILOR-PCI (Tailored Antiplatelet Initiation to Lessen Outcomes due to Decreased Clopidogrel Response After Percutaneous Coronary Intervention), целью которого было определить влияние генотип-ориентированной стратегии выбора перорального ингибитора P2Y₁₂ на ишемические исходы у носителей *CYP2C19**2 и *3 после ЧКВ среди 5302 рандомизированных пациентов (82% имели ОКС и 18% - стабильную ишемическую болезнь сердца) показало, что генотип-ориентированный выбор

перорального ингибитора P2Y₁₂ по сравнению с традиционной терапией клопидогрелом без генотипирования не привел к статистически значимой разнице в частоте регистрации событий, объединенных в ККТ (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, МИ, тромбоз стента и тяжелая рецидивирующая ишемия) за 12 месяцев наблюдения. Первичная конечная точка наступила у 4,0% носителей CYP2C19*2 и *3 в группе генотип-ориентированной терапии и у 5,9% носителей CYP2C19*2 и *3 в группе традиционной терапии через 12 месяцев (ОР 0,66; 95% ДИ (0,43-1,02); $p=0,06$). Среди всех рандомизированных пациентов первичная конечная точка наблюдалась у 4,4% в группе, ориентированной на генотип, и у 5,3% в обычной группе (ОР 0,84; 95% ДИ (0,65-1,07); $p = 0,16$) [217]. При этом, последующий *post hoc* анализ показал, что частота регистрации событий, объединенных в ККТ была значительно более низкой в течение первых 3 месяцев после ЧКВ (ОР 0,21; 95% ДИ (0,08–0,54); $p= 0,001$) в группе генотип-ориентированной терапии [217].

Позитивное влияние на прогноз назначения антиагрегантной терапии с учетом генотипа было показано также и в недавнем мета-анализе шести рандомизированных контролируемых исследований с участием 3764 пациентов, перенесших ЧКВ или ОКС, в котором было отмечено значительное снижение частоты неблагоприятных событий (ОР 0,65; 95% ДИ (0,45–0,95); $p= 0,03$), неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,59; 95% ДИ (0,43–0,82); $p < 0,01$) и кровотечений (ОР 0,75; 95% ДИ (0,61–0,93); $p < 0,01$) у пациентов в группе генотип-ориентированной терапии [248].

На основании этих и подобных данных ряд авторов [394] указывают на то, что подход, основанный на генотипе, может превосходить стандартную медицинскую помощь как с точки зрения сердечно-сосудистых исходов, так и с точки зрения уменьшения кровотечений, особенно в первые месяцы после ЧКВ и при наличии быстрых диагностических генетических тестов, целесообразен в особых ситуациях высокого риска, например, среди пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ, или у пациентов с рецидивирующими нежелательными

явлениями, но только в том случае, если результаты могут изменить стратегию лечения.

Аналогично в Российских клинических рекомендациях 2020 года по «Острому ИМпСТ ЭКГ» [55] и «ОКСбпСТ ЭКГ» [56] рассматривается возможность генотипирования и указывается, что «для прогнозирования пониженной лабораторной чувствительности к клопидогрелю возможно проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C19*» [55, 56].

На основании полученных нами результатов, данную рекомендацию, полученную на достаточно большом количестве больных, можно считать целесообразной, особенно в тех случаях, когда пациент не имеет медицинских противопоказаний к назначению тикагрелора или прасугрела, а выбор клопидогрела обоснован экономической составляющей, предпочтениями пациента и/или врача или возможной деэскалацией двойной антиагрегантной терапии.

То есть, в тех случаях, когда при планируемом назначении клопидогрела результаты генетического тестирования могут послужить основанием для назначения более эффективного препарата (тикагрелора или прасугрела), который у пациентов с генотипами GA и AA гена *CYP2C19*, ассоциированными с неблагоприятными исходами, необязательно связанными с неэффективностью клопидогрела, может оказать бóльший положительный эффект. Иными словами, генотипирование по гену *CYP2C19* нужно не только с целью прогнозирования неэффективности клопидогрела, но и с целью прогнозирования возможного развития неблагоприятного исхода и принятия превентивных мер по его предотвращению (в частности, выбор более эффективного ингибитора P2Y₁₂).

Несмотря на сходство полученных нами данных с результатами других исследований, значимой особенностью нашего исследования является то, что все выявленные факторы риска неблагоприятного прогноза получены на выборке пациентов, которым в постинфарктном периоде не только была назначена оптимальная медикаментозная терапия, но и которые были высоко приверженными лекарственной терапии.

Таким образом, даже среди высоко приверженных пациентов с ИМ, получающих оптимальную медикаментозную терапии, крайне пристального внимания заслуживают пациенты с не-Q-ИМ, с ФВ ЛЖ \leq 35%, генотипами GA и AA гена *CYP2C19*.

Третья часть нашего исследования, закономерно направленная на улучшение приверженности и эффективности лечения постинфарктных больных, посвящена созданию системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ. В нее был включен 221 пациент и проводилась она во время глобальной пандемии COVID-19 [193], в условиях, когда быстрота оказания медицинской помощи и готовность пациентов своевременно обращаться за лечением находились под угрозой [299]. При этом в ряде работ отмечено, что частота острой коронарной патологии, в частности ИМпST, может возрасти под социальным и психологическим давлением, вызванным COVID-19 [361], а в работе J. Nan et al. установлено, что время задержки оказания помощи пациентам с ИМпST во время пандемии было значительно большим, чем до пандемии [187]. При этом важность сокращения общего времени ишемии хорошо известны и доказаны на основании улучшения клинических исходов у тех, кому реперфузия при ИМпST проводилась раньше [121, 122, 124, 269]. Аналогично влияние на исходы имеет и раннее проведение ЧКВ при ОКСбпST, особенно при высоких рисках смерти [56]. В частности, при раннем вмешательстве было отмечено сокращение частоты рецидивирующей или рефрактерной ишемии и продолжительности пребывания в стационаре [56].

Задержки оказания медицинской помощи в пандемию COVID-19 были отмечены как до, так и после госпитализации, и это приводило к более высоким показателям краткосрочных неблагоприятных клинических исходов. Использование ТМ технологий (через приложение Tiantanzhixin, например) оказалось эффективным для сокращения времени задержки оказания медицинской помощи пациентам с ОКС, как до, так и во время пандемии, но существенной разницы в клинических исходах между пользователями приложения и пациентами, поступающими в рутинном порядке, не было [187].

Тем не менее, решающая роль ТМ в сфере оказания медицинской помощи во время пандемии COVID-19 обсуждается в нескольких обзорных статьях [172, 173, 380].

В цитируемой работе [187] на небольшом количестве больных до пандемии приложением Tiantanzhixin воспользовались 25 (13,7%) пациентов из 183 с ОКС, а во время – 8 (13,3%) из 60, в т.ч. 24,2% среди тех, у кого были события, то есть 8 из 33. В нашем исследовании изначально согласились на использование системы удаленного контроля 109 (46,6%) пациентов из 221 включенного. В дальнейшем из 109 пациентов, давших свое предварительное согласие на использование системы удаленного контроля пациентов, пользовались ею 79,8% (87) пациентов. Из 112 отказавшихся пациентов ни один не пользовался системой удаленного контроля пациентов. При окончательной обработке данных оказалось, что 87 пациентов использовали и 134 пациента не использовали систему удаленного контроля пациентов.

Из 87 пациентов, использовавших систему удаленного контроля 29 (33,3%) пациентов, не выходили на связь с врачом ни разу (эпизодов болей в грудной клетке у них не было).

Пациенты, использующие систему удаленного контроля и не использующие ее через 12 месяцев наблюдения, статистически значимо отличались по уровню приверженности к приему лекарственной терапии. Из 81 выжившего пациента, пользовавшегося системой удаленного наблюдения, 90,1% пациентов были приверженными к лечению из 124 выживших пациентов, не использующих систему удаленного контроля, приверженными к лечению были 78,2% пациентов, $p=0,02$.

В группе пациентов, использовавших систему удаленного контроля статистически значимо чаще, встречалась АГ, ХСН I стадии, СД, ОКСпST, Q-ИМ и реже ХСН 2 Б стадии, ОКСбпST и, в частности, ОКСбпST без ЧКВ, гемодинамически незначимый атеросклероз при КАГ, ТЛТ при ОКСпST, отсутствие вмешательства вне зависимости от наличия подъема сегмента ST на ЭКГ, не-Q-ИМ. Вместе с тем частота развития летальных исходов, частота

регистрации ККТ (смерть и нефатальный ИМ), число нефатальных ИМ и МИ, реваскуляризации в целом и по поводу ИМ, госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии, реваскуляризации КА среди лиц с прогрессирующей стенокардией, госпитализированных в стационар, не различались.

При этом частота реваскуляризация по поводу прогрессирующей стенокардии среди всех пациентов была различной и среди лиц, использующих систему удаленного контроля, она была большей: 14,9% и 6,0%, соответственно $p=0,047$. Однако разницы в сроках проведения реваскуляризации КА получено не было. На наш взгляд, более высокая частота реваскуляризации КА у этих пациентов была обусловлена тем, что, во-первых, среди данных пациентов статистически значимо больше было пациентов с АГ и СД, а также пациентов, перенесших ОКСпST и Q-ИМ, а, во-вторых, тем, что пациенты использовали систему удаленного мониторинга, что привело к своевременной и тактически правильной врачебной рекомендацией по госпитализации и последующему выполнению ЧКВ.

После применения методики propensity score matching группы пациентов стали сопоставимы между собой. И по окончании анализа исходов по прогнозу в отношении частоты развития летальных исходов, достижения ККТ (смерть и нефатальный ИМ), числу нефатальных ИМ и МИ, реваскуляризации в целом и по поводу ИМ, госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии, реваскуляризации КА среди госпитализированных пациентов с прогрессирующей стенокардией и в целом группы не различались. Но сроки реваскуляризации КА стали различны: доля пациентов, использующих систему удаленного контроля и подвергнутых реваскуляризации в первые 72 часа от момента возникновения болевого синдрома, по сравнению с долей пациентов, подвергнутых реваскуляризации КА среди тех лиц, которые не использовали систему удаленного контроля, была большей – 16,4% (10) и 4,9% (3), $p=0,04$ соответственно. Таким образом использование системы удаленного контроля способствовало более ранней инвазивной тактике ведения пациентов с ОКСпST.

Данный факт представляется крайне важным ввиду накопленных к настоящему времени данных о том, что раннее вмешательство может быть ассоциировано со снижением смертности [323, 324, 325]. Так, метаанализ A. Jobs et al. [323] показал статистическую тенденцию к снижению смертности при ранней инвазивной стратегии по сравнению с отсроченной инвазивной стратегией у пациентов с ОКСбпСТ (ОР 0,81; 95% ДИ (0,64 – 1,03); $p=0,088$).

Преимущества начальной инвазивной стратегии оказались более выражены в подгруппах пациентов высокого риска, включая пациентов с повышенными биомаркерами повреждения миокарда (ОР 0,76; 95% ДИ (0,58 – 0,99)), СД (ОР 0,67; 95% ДИ (0,45 – 0,99)), высокими баллами по шкале оценки риска острых коронарных событий (Global Registry of Acute Coronary Events risk score) >140 (ОР 0,70; 95% ДИ (0,52 – 0,95)), и возрастом 75 лет и старше (ОР 0,65; 95% ДИ (0,46 – 0,93)).

Таким образом, установленные в ходе исследования факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ в разные сроки после него определяют то, что пристальное внимание в данной группе пациентов должно уделяться пациентам с не-Q-ИМ и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, пациентам со стенокардией напряжения III-IV ФК, с ФП и ОНМК в анамнезе, с СД, ХОБЛ и сниженным уровнем гемоглобина. Таким пациентам целесообразно назначать все прогнозмодифицирующие группы лекарственных препаратов с учетом их потенциальной приверженности к лечению и при назначении клопидогреля в качестве второго компонента двойной антиагрегантной терапии рассматривать вопрос о генотипировании по гену *CYP2C19*. В данной группе пациентов разумно применять системы удаленного контроля пациентов, особенно в условиях ведения пациентов в период пандемии COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. а) Среди пациентов, перенесших ИМ 8 [5;12] лет назад, по результатам опросника Мориски-Грина высоко приверженными являлись 37,8%, недостаточно приверженными 24,4%, не приверженными 37,8% пациентов.

б) В сроки 36 и 48 месяцев от момента включения в регистр индивидуальный статус приверженности лекарственной терапии был не стабилен и по результатам опросника Мориски-Грина только 13,9% пациентов были высоко приверженными на оба срока наблюдения.

2. а) Шестилетняя выживаемость пациентов, перенесших ИМ, после выписки из стационара по данным амбулаторного регистра составила 58,4%.

б) При шестилетнем наблюдении более высокий риск смерти от всех причин был ассоциирован с факторами **возраста** (ОР 1,03; 95% ДИ (1,02 – 1,05); $p < 0,001$), **стенокардии III-IV ФК** (ОР 1,18; 95% ДИ (0,87 – 1,60); $p = 0,29$), **ФП** (ОР 1,52; 95% ДИ (1,10 – 2,12); $p = 0,01$), **СД** (ОР 1,53; 95% ДИ (1,11 – 2,10); $p = 0,009$), **ХОБЛ** (ОР 1,77; 95% ДИ (1,20 – 2,62); $p = 0,004$), **сниженного уровня гемоглобина** (ОР 2,09; 95% ДИ (1,31 – 3,33); $p = 0,002$) и **ОНМК в анамнезе** (ОР 2,12; 95% ДИ (1,50 – 2,98); $p < 0,001$), а более низкий риск смерти был ассоциирован с назначением **антиагрегантов** (ОР 0,57; 95% ДИ (0,37 – 0,89); $p = 0,01$), **ИАПФ/БРА** (ОР 0,51; 95% ДИ (0,33 – 0,78); $p = 0,002$), **статинов** (ОР 0,48; 95% ДИ (0,34 – 0,67); $p < 0,001$).

в) При шестилетнем наблюдении более высокий риск нефатального мозгового инсульта был ассоциирован с **возрастом** (ОР 1,05; 95% ДИ (1,01 – 1,09); $p < 0,001$), **СД** (ОР 2,43; 95% ДИ (1,17 – 5,06); $p = 0,02$) и **наличием ОНМК** (ОР 2,74; 95% ДИ (1,33 – 5,63); $p = 0,006$) в анамнезе, а нефатального инфаркта миокарда – с **наличием ОНМК** (ОР 1,70; 95% ДИ (1,44 – 2,01); $p < 0,001$), **СД** (ОР 2,33; 95% ДИ (1,13 – 4,84); $p = 0,02$) и **ХОБЛ** (ОР 2,47; 95% ДИ (1,02 – 6,00); $p = 0,06$).

3. а) Выживаемость пациентов в течение года после выписки после острого ИМ составила 88,4%, из них 3,6% пациентов перенесли нефатальный ИМ, 2,0%

пациента – нефатальный МИ. 10,8% пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла.

б) К факторам, увеличивающим риск развития неблагоприятного исхода в течение первого года после ИМ, у пациентов, принимающих клопидогрель, относились **генотипы GA+AA гена CYP2C19** (ОР 1,58; 95% ДИ (1,06 – 2,37); $p < 0,00001$), **ФВ ЛЖ $\leq 35\%$** (ОР 2,03; 95% ДИ (1,17 – 3,50); $p < 0,0001$) и **не-Q-ИМ** (ОР 2,63; 95% ДИ (1,63 – 4,25); $p = 0,001$); к факторам, уменьшающим риск развития неблагоприятного исхода – **генотип GG гена CYP2C19** (ОР 2,33; 95% ДИ (1,39 – 3,85); $p = 0,001$).

4. Использование созданной системы удаленного контроля состояния пациентов, было реализовано 79,8% пациентов из всей выборки пациентов, согласившихся на ее использование.

5. Среди 205 пациентов с высокой предполагаемой приверженностью к лечению, определенной с помощью валидизированного российского опросника количественной оценки приверженности к лечению КОП-25, в течение двухлетнего наблюдения приверженными к лекарственной терапии были 82,9% пациентов: среди использующих систему удаленного контроля – 90,1%, среди не использующих систему удаленного контроля состояния пациентов, – 78,2%, $p = 0,02$.

6. Система удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ, является эффективным средством контроля состояния пациентов, обеспечивающим сходные с очным наблюдением показатели общей летальности – 6,6% и 9,8% соответственно, $p = 0,74$, частоты ИМ – по одному случаю ИМ в обеих группах, $p = 1,00$, и МИ – по одному случаю в обеих группах, $p = 1,00$. Преимуществом использования данной системы является статистически значимо большая частота реваскуляризации коронарных артерий в течение первых 72 часов от момента появления болей, которая была проведена у 16,4% пациентов, использующих систему удаленного контроля, и у 4,9% пациентов, не использующих ее, $p = 0,04$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с острым ИМ при выписке рекомендовано определять уровень потенциальной (предполагаемой) приверженности к лечению с помощью валидизированного российского опросника количественной оценки приверженности к лечению КОП-25 с внесением соответствующих данных в выписной эпикриз.

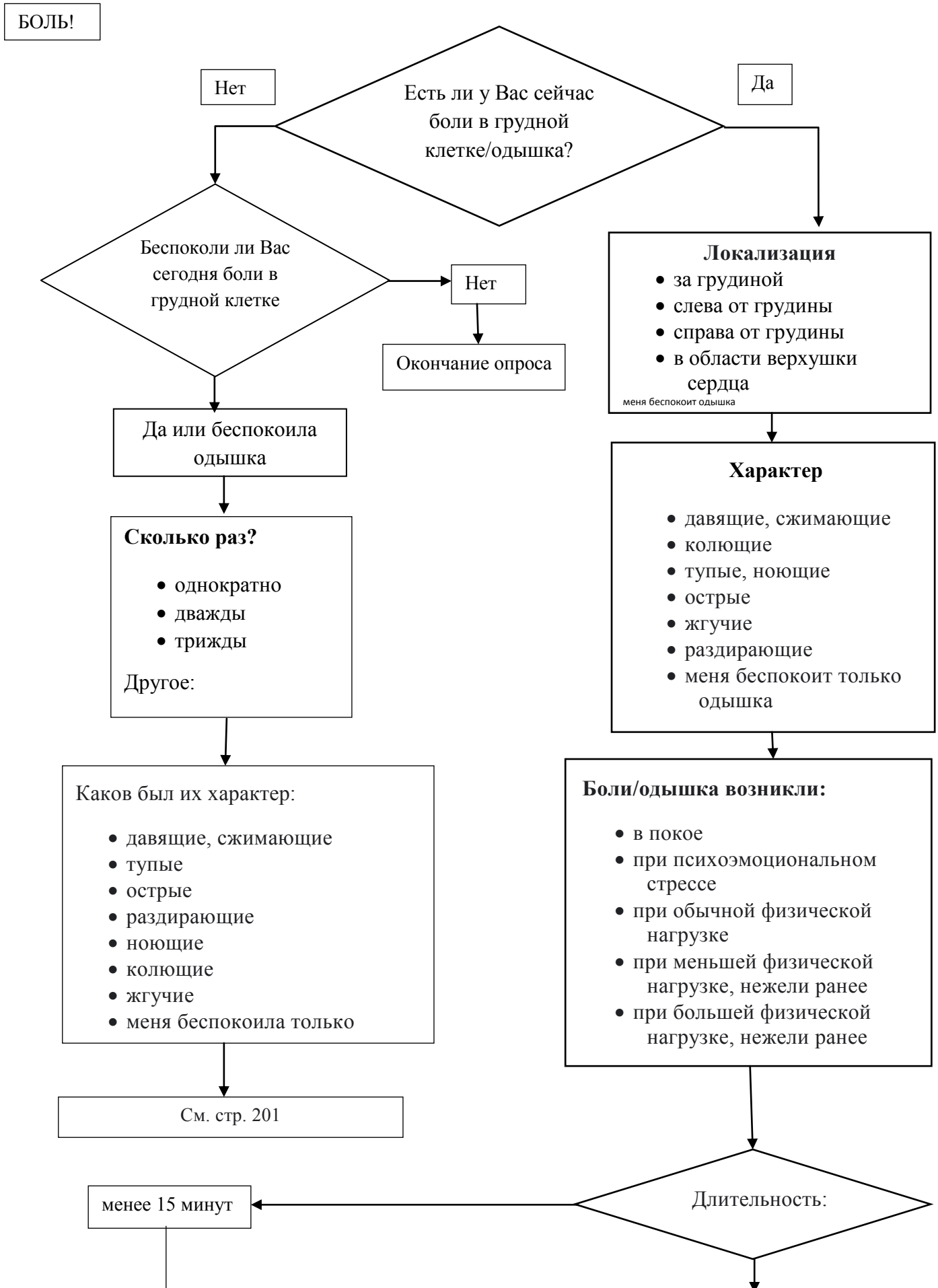
2. Наиболее активные профилактические мероприятия у пациентов с ИМ в течение 12-месяцев после референсного события должны проводиться среди пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода – пациентов с не-Q-ИМ и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$.

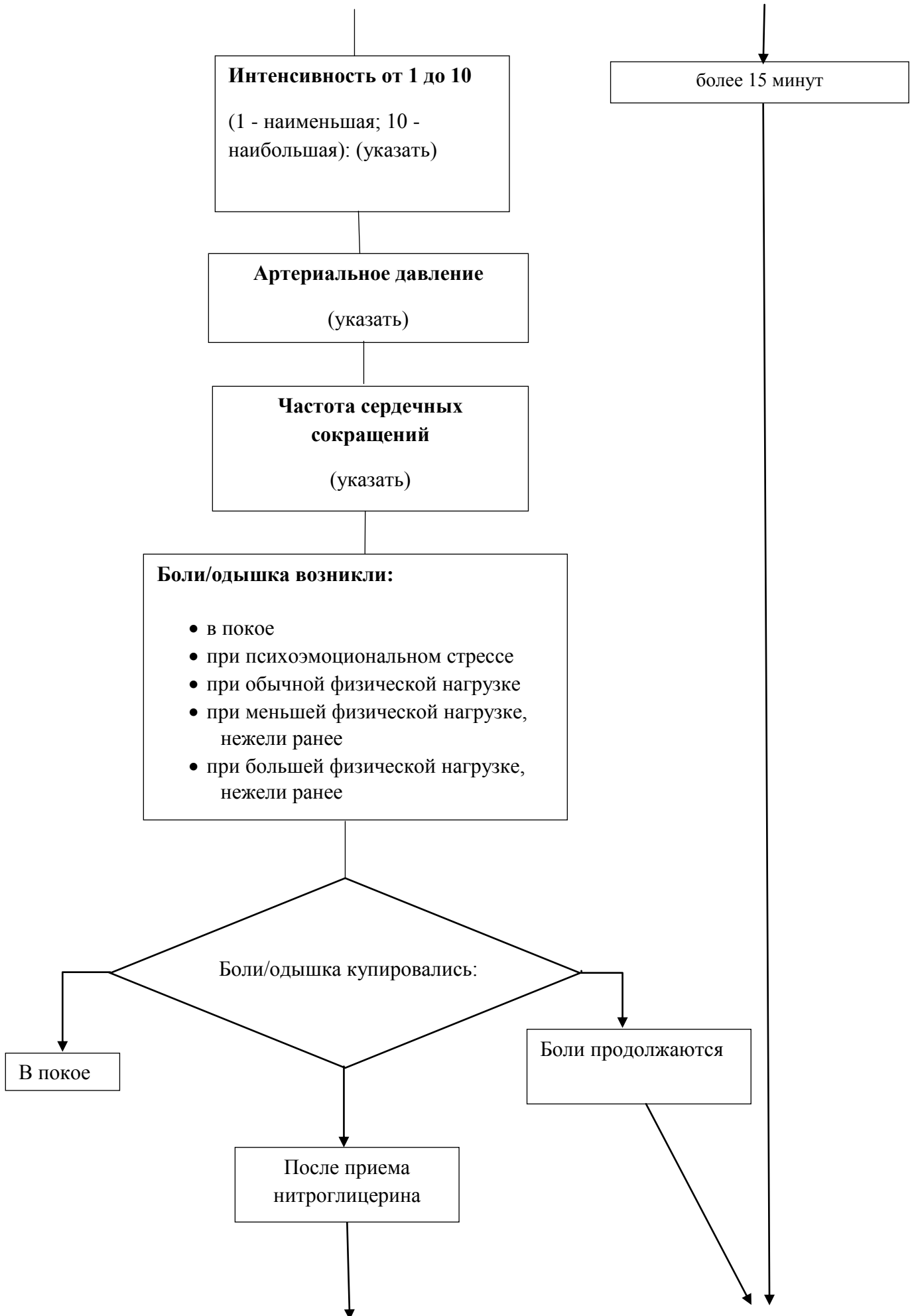
3. При планируемом назначении клопидогрела в тех случаях, когда результаты генетического тестирования могут служить основанием для назначения более эффективного препарата (тикагрелора или прасугрела), рассмотреть вопрос о генотипировании по гену *CYP2C19*.

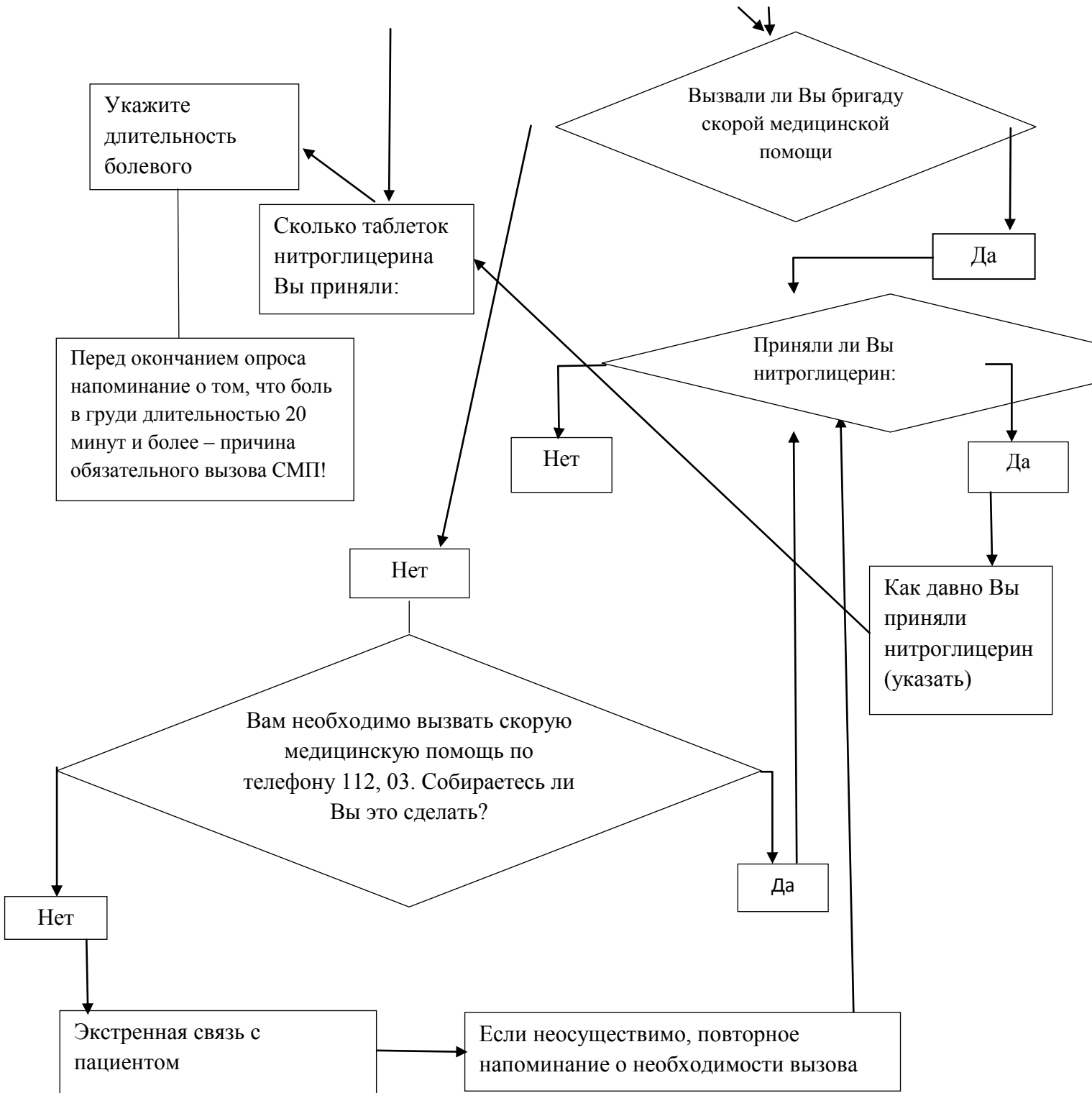
4. Наиболее активные профилактические мероприятия с использованием междисциплинарного подхода должны проводиться среди пациентов с перенесенным в прошлом ИМ и стенокардией напряжения III-IV ФК, ФП, СД, ХОБЛ, сниженным уровнем гемоглобина и ОНМК в анамнезе.

5. Для дистанционного ведения пациентов в удаленных от медицинских центров районах, в рутинной амбулаторной клинической практике, особенно в условиях пандемии COVID-19, а также для улучшения приверженности к лечению и определения показаний к своевременной реваскуляризации коронарных артерий применять системы удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1







Укажите, пожалуйста, локализацию болей:

- за грудиной
- в области вдоха
- слева от грудины
- справа от грудины
- в области верхушки сердца
- в левой половине грудной клетки
- в правой половине грудной клетки
- меня беспокоила только одышка

Укажите, пожалуйста, иррадиацию болей:

- плечевой сустав
- шея
- левая рука
- нижняя челюсть
- левая лопатка
- позвоночник
- нет
- меня беспокоила только одышка

Боли/одышка возникли:

- в покое
- при незначительной физической нагрузке (меньшей, чем ранее)
- обычной
- значительной (большей, чем ранее)
- в стрессовой ситуации

Если это возможно, то укажите интенсивность физической нагрузки до явления болей/одышки (число метров при ходьбе по ровной местности и/или число лестничных пролетов при подъеме по лестнице): (указать)

Какова была длительность этих болей/одышки, если эпизодов болей/одышки было несколько, укажите наибольшую длительность? (указать)

Какова была интенсивность этих болей/одышки, если эпизодов болей/одышки было несколько, укажите наибольшую интенсивность (по шкале от 1 до 10, где 1 - наименьшая интенсивность, 10 - наибольшая)? (указать)

Боли/одышка купировались:

- в покое
- после приема нитроглицерина
- другое

Если боли купировались после приема нитроглицерина, то укажите количество принятых Вами таблеток (всего): (указать)

Если боли/одышка сопровождалась другими симптомами, то укажите их: (указать)

Систолическое АД во время болевого синдрома/одышки: (указать)

Диастолическое АД во время болевого синдрома/одышки: (указать)

ЧСС во время болевого синдрома/одышки: (указать)

Комментарии (указать)

Рисунок 1. Схема Google-опросник

ПРИЛОЖЕНИЕ 2



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ**
(Минздрав Рязанской области)

ул. Свободы, 32, Рязань, 390006
тел/факс (4912) 27-08-06, 28-19-47
e-mail: minzdrav@ryazangov.ru

Главным врачам медицинских
организаций, подведомственных
министерству здравоохранения
Рязанской области

26.10.2021 № АП/11-15983

На № _____ от _____

Уважаемые коллеги!

Министерство здравоохранения Рязанской области (далее – министерство) направляет для руководства в работе информационно-методическое письмо, разработанное Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адресованное врачам терапевтам и кардиологам для совершенствования медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт миокарда, на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Информацию о принятых мерах по организации работы в соответствии с информационно-методическим письмом направить в адрес главного внештатного специалиста кардиолога министерства Е.В. Филиппова. Срок исполнения 01.12.2021 год.

Приложение на 8 л.

Министр

А. А. Прилуцкий

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО

«О совершенствовании диагностического обследования и лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда»

В рамках выполнения Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в Рязанской области на основании проводимого с 2012 года РЕгистра КардиоВАскулярных ЗАболеваний РЕКВАЗА в 2016 году было издано информационно-методическое письмо «О совершенствовании диагностического обследования и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)».

Впоследствии на основании результатов регистра РЕКВАЗА и в связи с сохраняющейся высокой распространенностью ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) в Российской Федерации, в том числе в Рязанской области, высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них населения было принято решение о необходимости создания длительного ретро-проспективного РЕгистра пАциентов, перенесших инфаркТ миокардА, оценивающего ведение пациентов после ИМ вне зависимости от его давности в период с 2012 года по 2021 год.

В регистр РЕГАТА в 2012-2013 годах был включен 481 пациент. В ходе проспективного наблюдения к 1 сентября 2021 года были получены сведения о 468 пациентах (97,3%), из которых 257 (54,9%) пациентов скончались. С целью анализа динамики частоты проведения необходимых диагностических исследований и частоты назначения лекарственных групп препаратов, улучшающих прогноз, из амбулаторных карт 211 выживших пациентов были проанализированы 146 (69,2%) амбулаторных карт, по данным которых регулярно в поликлинике по месту жительства наблюдались 127 (87,0%) пациентов, что составило 60,2% пациентов из числа выживших. Сведения о выполненных диагностических и лечебных мероприятиях у пациентов, перенесших ИМ, были подвергнуты дальнейшему анализу, по результатам которого составлено настоящее информационно-методическое письмо.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на то, что подходы к ведению пациентов с ИМ с течением времени улучшаются, эти изменения в основном затрагивают пациентов в первые год-два после ИМ, а пациенты, перенесшие ИМ два и более лет назад, остаются без должного внимания и, в ряде случаев, без должного лекарственного обеспечения. Льготное обеспечение лекарственными препаратами пациентов, перенесших ИМ, в течение двух лет после него регламентируется Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.01.2020 № 1н «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» и Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2021 N 1254 «О внесении изменений в приложение № 10 к государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения»». Однако, подобный документ, затрагивающий пациентов, перенесших ИМ два и более лет назад, отсутствует.

Настоящее информационно–методическое письмо подготовлено на основании результатов регистра РЕГАТА (руководители и исполнители – Бойцов С.А., Драпкина О.М., Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Воробьев А.Н., Якушин С.С.), методических рекомендаций «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их возникновения» (2014), а также национальных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение стенокардии напряжения» (2008), «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020), «Фибрилляция и трепетание предсердий» (2020).

Целью данного письма является учет зарегистрированных в 2019-2021 гг. несоответствий диагностического обследования и лечения пациентов, перенесших ИМ, клиническим рекомендациям, доведение их до сведения

терапевтов и кардиологов области с обсуждением на врачебных конференциях и дальнейшее совершенствование амбулаторной помощи пациентам с ИМ в анамнезе.

Таблица. *Несоответствия ведения пациентов, перенесших ИМ, на амбулаторно-поликлиническом этапе и способы их устранения.*

<i>№ п/п</i>	<i>Несоответствия ведения пациентов, перенесших ИМ, на амбулаторно-поликлиническом этапе, выявленные по результатам регистра РЕГАТА, клиническим рекомендациям в 2012-2013 гг.</i>	<i>Несоответствия ведения пациентов, перенесших ИМ, на амбулаторно-поликлиническом этапе, выявленные по результатам регистра РЕГАТА, клиническим рекомендациям в 2019-2021 гг.</i>	<i>Способы совершенствования тактики ведения амбулаторных пациентов, перенесших ИМ</i>
1.	В 13,5% амбулаторных карт пациентов, перенесших ИМ, за весь период их ведения отсутствовали данные о любом из показателей липидного спектра.	В 7,9% амбулаторных карт пациентов, перенесших ИМ, за весь период их ведения отсутствовали данные о любом из показателей липидного спектра	Определение уровней общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов у всех пациентов, перенесших ИМ.
2.	По данным	По данным	Регистрация ЭКГ у

	<p>амбулаторных карт у пациентов, перенесших ИМ, в течение предыдущего до индексного визита года</p> <p>электрокардиограмма (ЭКГ) регистрировалась в 60,3% случаев</p>	<p>амбулаторных карт у пациентов, перенесших ИМ, в течение предыдущего до индексного визита года ЭКГ регистрировалась в 50,4% случаев</p>	<p>всех пациентов, перенесших ИМ, не реже 1 раза в год.</p>
3.	<p>По данным амбулаторных карт у пациентов с сочетанием ИМ в анамнезе и фибрилляции предсердий (ФП) в течение всего периода ведения амбулаторной карты суточное мониторирование ЭКГ проводилось в 58,0% случаев.</p>	<p>По данным амбулаторных карт у пациентов с сочетанием ИМ в анамнезе и ФП в течение всего периода ведения амбулаторной карты суточное мониторирование ЭКГ проводилось в 54,5% случаев.</p>	<p>Проведение суточного мониторирования ЭКГ у всех пациентов с сочетанием ИМ в анамнезе и ФП, а также у всех лиц с ИМ в анамнезе и подозрением на переходящие нарушения ритма сердца.</p>
4.	<p>По данным амбулаторных карт пациентов, перенесших ИМ, ультразвуковое исследование (УЗИ)</p>	<p>По данным амбулаторных карт пациентов, перенесших ИМ, УЗИ сонных артерий в течение</p>	<p>Выполнение УЗИ сонных артерий для выявления внекардиального атеросклероза у всех пациентов,</p>

	сонных артерий в течение всего периода ведения амбулаторной карты было выполнено 9,6% пациентов.	всего периода ведения амбулаторной карты было выполнено 19,5% пациентов	перенесших ИМ.
5.	По данным амбулаторных карт у пациентов, перенесших ИМ, в течение всего периода ведения амбулаторной карты Эхо-КГ (эхокардиография) проводилась в 56,3% случаев.	По данным амбулаторных карт у пациентов, перенесших ИМ, в течение всего периода ведения амбулаторной карты Эхо-КГ проводилась в 65,5% случаев.	Проведение Эхо-КГ у всех пациентов, перенесших ИМ, ежегодно в первые два года, а далее – по показаниям.
6.	По данным амбулаторных карт у пациентов, перенесших ИМ, в течение всего периода ведения амбулаторной карты пробы с физической нагрузкой (ПФН) проводились в 5,0% случаев.	По данным амбулаторных карт у пациентов, перенесших ИМ, в течение всего периода ведения амбулаторной карты ПФН проводились в 5,5% случаев.	Проведение нагрузочных тестов всем пациентам с ИМ в анамнезе.
7.	В 100% амбулаторных карт отсутствуют	В 100% амбулаторных карт	Обязательная стратификация риска

	<p>данные о стратификации риска осложнений ИБС. По данным амбулаторных карт коронароангиография (КАГ) проведена у 8,9%, стентирование коронарных артерий у 4,6%, коронарное шунтирование у 2,5% пациентов, перенесших ИМ.</p>	<p>отсутствуют данные о стратификации риска осложнений ИБС. По данным амбулаторных карт КАГ проведена у 15,7%, стентирование коронарных артерий у 11,0%, коронарное шунтирование у 6,3% пациентов, перенесших ИМ.</p>	<p>осложнений ИБС, на основании которого принятие обоснованного решения о проведении КАГ и реваскуляризации коронарных артерий.</p>
8.	<p>По данным амбулаторных карт пациентов, перенесших ИМ, частота назначения статинов составила 42,5%, антиагрегантов у лиц без ФП – 77,0%, бета-адреноблокаторов – 56,1%, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов к</p>	<p>По данным амбулаторных карт пациентов, перенесших ИМ, частота назначения статинов составила 47,2%, антиагрегантов у лиц без ФП – 62,0%, бета-адреноблокаторов – 49,6%, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокато-</p>	<p>Назначение пациентам, перенесших ИМ, (при отсутствии непереносимости и противопоказаний) статинов, антиагрегантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента/блокаторов рецепторов к ангиотензину II с</p>

	<p>ангиотензину II – 72,1% среди пациентов, не имеющих противопоказаний к приему этих групп лекарственных препаратов.</p>	<p>ров рецепторов к ангиотензину II – 59,8% среди пациентов, не имеющих противопоказаний к приему этих групп лекарственных препаратов.</p>	<p>регистрацией в амбулаторной карте пациента.</p>
9.	<p>В 100% амбулаторных карт пациентов с сочетанием ИМ в анамнезе и ФП отсутствовали данные об оценке риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED в течение всего периода ведения амбулаторной карты.</p>	<p>В 100% амбулаторных карт пациентов с сочетанием ИМ в анамнезе и ФП отсутствовали данные об оценке риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED в течение всего периода ведения амбулаторной карты.</p>	<p>Определение и регистрация в амбулаторной карте пациентов с сочетанием ИМ в анамнезе и ФП числа баллов по шкалам CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED с оценкой рисков в динамике не реже 1 раза в 12 месяцев.</p>

10.	По данным амбулаторных карт пациентов с сочетанием ИМ в анамнезе и ФП частота назначения ОАК составила 2,7%.	По данным амбулаторных карт пациентов с сочетанием ИМ в анамнезе и ФП частота назначения ОАК составила 54,5%.	Обязательное назначение антикоагулянтной терапии и её регистрация в амбулаторной карте пациента с сочетанием ИМ в анамнезе и ФП. При принятии решения о временном отказе от назначения пациенту антикоагулянтной терапии в 100% случаев необходимо указывать его причину.
-----	--	---	---

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ААР – антагонисты альдостероновых рецепторов
- Абс. знач. – абсолютные значения
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АК – аортальный клапан
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- АТ – ангиотензин
- БА – бронхиальная астма
- БАБ – бета-адреноблокаторы
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДВ – диагональная ветвь
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор
- ИКТ – информационно-коммуникационные технологии
- ИКТ – информационно-коммуникационных технологий
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
- ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
- ИМТ – индекс массы тела
- КА – коронарные артерии
- КАГ – коронарография

КДР – конечный диастолический размер левого желудочка
ККТ – комбинированная конечная точка
КОП – количественный опросник приверженности
КР – клинические рекомендации
КСР – конечный систолический размер левого желудочка
КФК – креатинфосфокиназа
КШ – коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ЛИС – Люберецкое исследование смертности
ЛП – левое предсердие
МЗ – Министерство Здравоохранения
МИ – мозговой инсульт
МК – митральный клапан
НПД – нитраты пролонгированного действия
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОАК – пероральные антикоагулянты
ОИМ - острый инфаркт миокарда
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – относительный риск
ОХС – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
ПБЛНПГ – полная блокада левой ножки пучка Гиса
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
ПФН – проба с физической нагрузкой
ПЦД – препараты центрального действия
РЕГАТА - РЕГистр пАциентов, перенесших ИМ

РКИ – рандомизированные клинические исследования
РКО – Российское кардиологическое общество
РНМОТ - Российское научное медицинское общества терапевтов
РФ – Российская Федерация
САД – систолическое артериальное давление
СГ – сердечные гликозиды
СД – сахарный диабет
СРТ – сердечная ресинхронизирующая терапия
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СтН – стенокардия напряжения
США – Соединенные Штаты Америки
ТГ – триглицериды
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТК – трикуспидальный клапан
ТЛТ – тромболитическая терапия
ТМ – телемедицина
ТЭО – тромбоэмболические осложнения
ФВ – фракция выброса
ФЗ - Федеральный закон
ФК – функциональный класс
ФП – фибрилляция предсердий
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЧТКА - чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЭКГ – электрокардиография

ЭКС – электрокардиостимулятор

Эхо-КГ – эхокардиография

ADRB1 – ген, кодирующий β 1-адренорецептор

AGT - ангиотензиноген

APOE – ген, кодирующий аполипопротеин E

ARCTIC trial – Double Randomization of a Monitoring Adjusted Antiplatelet Treatment Versus a Common Antiplatelet Treatment for DES Implantation, and Interruption Versus Continuation of Double Antiplatelet Therapy

CANRACE – Canadian Registry of Acute Coronary Events

CRUSADE – Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines

CYP2C19 – цитохром P450 семейства 2 подсемейства C полипептида 19

ERICO-ECG – Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome

EYESHOT – Emplo YEd antithrombotic therapies in patients with acute coronary Syndromes HOspitalised in iTalian cardiac care units

GRACE – Global Registry of Acute Coronary Events

GRAVITAS trial – Gauging Responsiveness With a VerifyNow Assay-Impact on Thrombosis and Safety

Loss-of-function (LOF) – сниженная функциональная активность

LPL – ген липазы липопротеинов

MACE - major adverse cardiac events

NCDR – Norwegian Cardiovascular Disease Registry

NCVD-ACS – National Cardiovascular Disease Database — Acute Coronary Syndrome

NORIC – Norwegian registry for invasive cardiology

p – уровень статистической значимости

POPular Genetics – Patient Outcome After Primary PCI Genetics Studies

ProACS – The Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes

RIKS-HIA – Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions

SWEDEHEART – Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies

TROPICAL-ACS trial – Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агамов, З.Х. Проблемные аспекты нормативно-правового регулирования телемедицины в Российской Федерации / З.Х. Агамов, Е.А. Берсенева, Л.И. Москвичева. – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 11-16.
2. Агапкина, Ю.В. Полиморфные маркеры генов-кандидатов и генетическая предрасположенность к неблагоприятному исходу у больных, перенесших острый коронарный синдром: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.01.03 / Юлия Валентиновна Агапкина. – Москва, 2010. – 20 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
3. Андреева, М.Г. Роль полиморфизма T174M гена ангиотензиногена в формировании предрасположенности к артериальной гипертензии, особенностях ее течения и выборе гипотензивного препарата в зависимости от генотипа: 14.00.06: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Андреева Мария Геннадьевна. – Казань, 2003. – 16 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
4. Ассоциация генетических маркеров с липидными и нелипидными эффектами аторвастатина у больных с ранней ишемической болезнью сердца / О.С. Королева, А.В. Бровкин, А.Г. Никитин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. – № 2. – С. 42-49.
5. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллеля рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2 RI) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у жителей Республики Адыгея. / Д.В. Муженя, Т.М. Ашканова, К.Б. Калакуток [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2010. – Т.67, №3. – С. 125-134.
6. Ассоциация полиморфизма T174M гена AGT с дисфункцией почек у больных с хронической сердечной недостаточностью / З.Д. Расулова, У.К. Камилова, К.Т. Бобоев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № S2. – С. 62.

7. Ассоциация полиморфизма T174M гена ангиотензиногена с повышенным риском развития мозгового инсульта у женщин / Т.А. Стецкая, О.Ю. Бушуева, И.В. Булгакова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2014. – Т. 86, № 12. – С. 66-71.
8. Ахметова, А.И. Оптимизация лечения пациентов с острым коронарным синдромом: повышение приверженности врачей клиническим руководствам на основе информационных технологий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Ахметова Анна Игоревна; Рос. мед. акад. непрерывного проф. образования. – Москва, 2017. – 25 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
9. Барбараш, О.Л. Основные факторы, определяющие риск развития повторного инфаркта миокарда / О.Л. Барбараш, Д.Ю. Седых, Е.В. Горбунова. – Текст (визуальный): непосредственный // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2017 – Т. 16, No 1. – С. 10–50.
10. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-anamнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, А.Н. Козминский, С.Ю. Марцевич [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, №2. – С. 207-212.
11. Власов, В.В. Эпидемиология: учебное пособие / В.В. Власов. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 464 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
12. Влияние полиморфизма Gly389Arg гена В1-адренорецептора на риск развития, характер течения и эффективность лечения карведилолом хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2010. – Т. 82, № 12. – С. 22-28.
13. Влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 на эффективность лечения бисопрололом у больных стабильной стенокардией,

перенесших инфаркт миокарда / О.В. Замахина, С.С. Бунова, Н.А. Николаев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – №11. – С. 30-34.

14. Влияние полиморфизмов генов ангиотензиногена и рецептора 1-го типа ангиотензина II на развитие и течение хронической сердечной недостаточности / А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный. // Терапевт. арх. – 2013. – №1. – С.14 – 19.

15. Влияние фракции выброса левого желудочка на отдаленный прогноз пациентов, перенесших коронарную катастрофу. Анализ 5-летнего мониторинга в рамках популяционной программы «Регистр острого инфаркта миокарда» / А.А. Гарганеева, К.Н. Борель, С.А. Округин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т. 15, №4(85). – С. 218-223.

16. Возможность подбора терапии у больных ишемической болезнью сердца с учетом полиморфизма гена CYP2C19 / О.Л. Бокерия, З.Ф. Кудзоева, В.А. Шварц [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2016. – Т. 88, №5. – С. 47-54.

17. Гандалоева, М.А. Влияние полиморфизма генов ангиотензиногена и рецепторов I типа ангиотензина I на развитие хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / М.А. Гандалоева. – Текст (визуальный): непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – №1-2. – С.39-44.

18. Гарганеева, А.А. Популяционное исследование отдаленных исходов острого инфаркта миокарда в Томске / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, В.А. Александренко. – Текст (визуальный): электронный // РКЖ. – 2017. – №11 (151). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/populyatsionnoe-issledovanie-otdalennyh-ishodov-ostrogo-infarkta-miokarda-v-tomske> (дата обращения: 09.05.2021).

19. Гарганеева, А.А. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда) / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, О.В. Тукиш. – Текст (визуальный):

- непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, №4. – С. 56-64.
20. Генетические аспекты ремоделирования миокарда у больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Е.В. Хазова, О.В. Булашова, В.Н. Ослопов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Практическая медицина. «Новые технологии в медицине. Кардиология». – 2012. – Т. 5, № 60. – С.114-117.
21. Генетические варианты функционирования ключевых патогенетических механизмов у пациентов с инфарктом миокарда и острым кардиоренальным синдромом / А.В. Сиверина, Е.А. Скородумова, В.А. Костенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 6. – С. 6-12.
22. Герасимов, А. А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Герасимов Андрей Андреевич; Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии МЗ РФ. – Москва, 2019. – 187 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
23. Гинзбург М. Л. Оценка ближайших и отдаленных результатов лечения больных острым инфарктом миокарда в рамках регистра: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Гинзбург Моисей Львович; ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ. - Москва, 2016. – 211 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
24. Глущенко, В.А. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения / В.А. Глущенко, Е.К. Иркиенко. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 1, No 4. – С. 56–63.
25. Дадашова, Г.М. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности / Г.М. Дадашева. – Текст (визуальный): электронный // Клиническая медицина. – 2015. – No 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gendernye-osobennosti-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti> (дата обращения: 03.07.2021).

26. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов [и др.]. – Текст (визуальный): электронный // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-arterialnoy-gipertenzii-rekomendatsii-rossiyskogo-meditsinskogo-obschestva-po-arterialnoy-gipertonii-i> (дата обращения: 22.07.2021).
27. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА) / С.А. Бойцов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т. 10, №4. – С. 366-377.
28. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации / под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. – Москва, 2014. – 112 с. – Текст (визуальный): непосредственный. – URL: <http://diaregistry.ru/assets/files/documents/Dispansernoe-nablyudenie-bolnih-hronicheskimi-NIZ-2014.pdf> (17 mar 2020)
29. Зайцева, Н.А. «Телемедицина в современной системе здравоохранения» / Н.А. Зайцева, А.С. Ширяева. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 12. – С. 58.
30. Иноземцева, А.А. Возможности применения генетических полиморфизмов липидных нарушений для оценки тяжести ишемической болезни сердца / А.А. Иноземцева, О.Л. Барбараш. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 17-23.
31. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). оценка лекарственной терапии. Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко [и др.]. – Текст

(визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – Т. 8, №6. – С.738-745.

32. Исходы, осложнения и реабилитационный потенциал при выполнении чрескожного коронарного вмешательства в различные сроки острого инфаркта миокарда / О.М. Масленникова, Н.В. Закарян, В.Н. Ардашев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапия. – 2019. – Т. 1, №27. – С.48–53.

33. Касаева, Э.А. Полиморфизм генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена и адренергического рецептора у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии: 14.01.04 дис. ... канд. мед. наук / Касаева Эльвира Ахмедовна; ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. – Махачкала, 2018. – 114 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

34. Качественная клиническая практика с основами доказательной медицины: учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общ. ред. акад. РАМН, проф. Р.Г. Оганова. – Москва: Силицея-Полиграф. – 2011. – 136 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

35. Ким, Д. Перспективы распространения телемедицины: прогностическое моделирование на примере сельских районов США / Д. Ким, Х. Аланази, Т. Даим. – Текст (визуальный): непосредственный // Форсайт. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 32-41.

36. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины (ETS N 164). – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901808464>

37. Краснова, О.А. Взаимосвязь полиморфизма гена ангиотензиногена M235T с клинико-функциональными показателями и 5-летним 99 прогнозом у больных с хронической сердечной недостаточностью / О.А. Краснова, С.Г. Иванов, М.Ю. Ситникова. – Текст (визуальный): непосредственный // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т.59, №3. – С. 153-156.

38. Краснова, О.А. Полиморфные варианты по генам ACE, AGT и ADRB2 и их комбинации у мужчин с систолической ХСН ишемической этиологии: особенности распределения и влияние на прогноз / О.А. Краснова, М.Ю. Ситникова. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – С.70-76.
39. Крючков, Д. В. Отдаленная выживаемость после инфаркта миокарда / Д. В. Крючков, Г. В. Артамонова. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 6. – С. 32-35.
40. Кузьмин, А.Г. Ассоциация полиморфизма AGT (T174M), TNF-A (G308A) и MTHFR (A222V) с дез-адаптивным ремоделированием сердца после Q-инфаркта миокарда / А.Г. Кузьмин. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – Т. 22, №1. – С. 14–19.
41. Курочкина, О.Н. Клиническое течение и исходы инфаркта миокарда у женщин / О.Н. Курочкина, А.Л. Хохлов, А.В. Кузнецов. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 8. – С. 54-59.
42. Кэмпбелл, А. Медицинская этика: учеб. пособие для вузов: пер. с англ. / А. Кэмпбелл, Г. Джиллетт, Г. Джонс; под ред. акад. РАМН Ю.М. Лопухина, член-корр. РАН Б. Г. Юдина. – Москва: ГЭОТАР-МЕД. 2004. – 400 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
43. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая Медицина. – 2013. – №2. – С.32-38.
44. Люберецкое исследование смертности (исследование ЛИС): факторы, влияющие на отдаленный прогноз жизни после перенесенного инфаркта миокарда / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16, № 2-1. – С. 32-38.

45. Малай, Л.Н. Регистр острого инфаркта миокарда: анализ отдаленных исходов и приверженности длительной медикаментозной терапии / Л.Н. Малай, И.М. Давидович. – Текст (визуальный): непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №2. – С.43-48.
46. Мошетова, Л.К. фармакогенетика для персонализации ведения пациентов с глаукомой / Л.К. Мошетова, М.М. Сошина, К.И. Туркина. – Текст (визуальный): непосредственный // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – №1. – С.26–34.
47. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 27-86.
48. Надлежащая клиническая практика: (ГОСТ Р 52379 – 2005). – Москва: Стандартинформ, 2006. – 34 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
49. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по количественной оценке приверженности к лечению. – Москва, 2017. – 24 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
50. Нгуен, Т.Ч. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в ростовской популяции / Т.Ч. Нгуен. – Текст (визуальный): непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2010. – №. 3. – С. 114-121.
51. Некрасов, В.Н. Отдельные аспекты преступлений, совершаемых в области инновационной деятельности (на примере преступлений в сфере телемедицины) / В.Н. Некрасов. – Текст (визуальный): непосредственный // Актуальные проблемы уголовного права на современном этапе (вопросы дифференциации ответственности и законодательной техники). – 2019. – Т.24, № 8. – С. 108-113.
52. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению — преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, О.М.

Драпкина. – Текст (визуальный): непосредственный / Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 2562.

53. Основные сердечно-сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ-ИМ / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Д. П. Сичинава [и др.] – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 3. – С. 432-438

54. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения / К.Г. Переверзева, А.Н. Воробьев, Н.Н. Никулина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – Т. 12, №1. – С.90-96.

55. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации, 2020 / Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №11. – С.251-310.

56. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – С. 1-152. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/1016>.

57. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (г. Хабаровск) / И.М. Давидович, Л.Н. Малай, Н.П. Кутишенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиницист. – 2016. – №4-1. – С. 36–44.

58. Оценка влияния генетических факторов на отдаленный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / М.В. Солодун, С.Б. Аксентьев, А.А. Никифоров [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, №3. – С.31–36.

59. Оценка исходов и тактики лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным 5-летнего наблюдения / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.А. Нагирняк Нелидова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 32–40.
60. Паспорт приоритетного проекта «Совершенствование процессов организации медицинской помощи на основе внедрения информационных технологий» (приложение к протоколу президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам от 25 октября 2016 года №9)». – Москва, 2016. – Текст (визуальный): электронный. – URL:<http://static.government.ru/media/files/9ES7jBWMiMRqONdJYVLPTyoVKYwgr4Fk.pdf>
61. Пахомя, Н.С. Генетические аспекты ишемической болезни сердца / Н.С. Пахомя, О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 126-132.
62. Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (РЕГистр пАциентов, перенесших инфаркТ миокарда) / К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, А.И. Грачева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, №3. – С.13–19.
63. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации / О. М. Драпкина, М. А. Ливзан, А. И. Мартынов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-2. – С. 259-271.
64. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09 апреля 2018 года №18-2/0579 «О разъяснении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». – Москва, 2018. – Текст (визуальный): электронный. – URL:<https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71842326/>

65. Полиморфизмы генов AGT и AGT2R1, ассоциированные с коронарным атеросклерозом в этнических группах Республики Адыгея / Д.С. Шумилов, А.Р. Тугуз, Т.М. Ашканова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник АГУ. – 2014. – Т.133, №1. – С. 80-88.
66. Постановление Правительства Российской Федерации от 24.07.2021 N 1254 «О внесении изменений в приложение N 10 к государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения». – Москва, 2021. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401464914/>
67. Постановление Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2017 года №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». – Москва, 2017. – Текст (визуальный): электронный. – URL:<https://base.garant.ru/71848440/>
68. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ) / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.П. Кутишенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 864-972.
69. Приверженность медикаментозной терапии и следование национальным рекомендациям по ведению пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. Итоги 5-летнего проспективного наблюдения / А.А. Гарганеева, К.Н. Борель, С.А. Округин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 10, №3. – С. 31.
70. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №364 от 28 апреля 2011 года «Об утверждении Концепции создания Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». – Москва, 2011. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4092541/>
71. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №344/76 от 27 августа 2001 года «Об утверждении Концепции развития телемедицинских

- технологий в Российской Федерации и плана ее реализации». – Москва, 2001. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901796267>
72. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.01.2020 № 1н «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». – Москва, 2020. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://base.garant.ru/73462529/>
73. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 октября 2017 года №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг». – Москва, 2017. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71705302/>
74. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 марта 2019 №173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми». – Москва, 2019. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1271073/>
75. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 года №965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». – Москва, 2017. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71751294/>
76. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 декабря 2012 г. N 1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения». – Москва, 2012. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <http://base.garant.ru/70321224/>
77. Псевдорандомизация (propensity score matching) как современный статистический метод устранения систематических различий сравниваемых групп при анализе количественных исходов в обсервационных исследованиях / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова, А.А. Дюсупов // Экология человека.

– 2016. – №7. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psevdorandomizatsiya-propensity-score-matching-kak-sovremennyu-statisticheskiiy-metod-ustraneniya-sistemicheskikh-razlichiy> (дата обращения: 20.07.2021).

78. Реабилитация пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в условиях отделения восстановительной терапии Городской клинической больницы № 1 им. А.Н. Кабанова / Е.В. Усачева, С.С. Бунова, А.В. Нелидова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // ОНВ. – 2012. – Т. 116, №2. – С. 21–26.

79. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ STATISTICA/ О.Ю. Реброва. – Москва: Медиасфера, 2006. – 312 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

80. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в "портрете" больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1 / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 63-68.

81. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 11. – С. 4-9.

82. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 5. – С. 103-158.

83. Роль гена APOE в оценке клинической тяжести, госпитального и отдаленного прогнозов инфаркта миокарда с подъемом 140 сегмента ST / А.А. Иноземцева, В.В. Кашталап, Л.А. Гордеева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 6-12.

84. Самородская, И.В. Повторный инфаркт миокарда: оценка, риски, профилактика / И.В. Самородская, С.А. Бойцов. – Текст (визуальный):

электронный // РКЖ. – 2017. – Т. 6, No 146. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/povtornyy-infarkt-miokarda-otsenka-riski-profilaktika> (дата обращения: 03.07.2021).

85. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных сердечно-сосудистой патологией / А.Н. Леванов, И.В. Игнатъев, Д.А. Сычев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т.1, №5. – С. 41–44.

86. Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией / А.Н. Леванов, И.В. Игнатъев, Д.А.Сычев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 41-44.

87. Седых, Д.Ю. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда / Д.Ю. Седых, Г.П. Петров, В.В Кашталап. – Текст (визуальный): непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, №4. – С. 15-25.

88. Современное состояние развития телемедицины в России: правовое и законодательное регулирование / Р.Е. Петрова, Н.А. Шеяфетдинова, А.А. Соловьев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 5-9.

89. Соколенко, Н.Н. Оказание медицинской помощи с применением телемедицинских технологий: некоторые проблемы правового регулирования / Н.Н. Соколенко, М.Е. Багнюк, Д.В. Багнюк. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинское право. – 2018. – №4. – С.14 - 17.

90. Солодун, М.В. Предикторы долгосрочного прогноза при инфаркте миокарда: фокус на фармакогенетику / М.В. Солодун, С.С. Якушин. – Текст (визуальный): непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – Т. – 28, № 2. – С. 51–54.

91. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России / А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Новости кардиологии. – 2013. – №4. – С. 10–13.
92. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур / И.И. Шевченко, А.Д. Эрлих, Р.Р. Исламов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 8. – С. 4-10.
93. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра "РЕКОРД-2") / А.Д. Эрлих, М.С. Харченко, О.Л. Барбараш [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 14-22.
94. Сыркин, А.Л. Острый коронарный синдром: учебное пособие / А.Л. Сыркин, Н.А. Новикова, С.А. Терехин. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 440 с. – ISBN 978-5-8948-1825-2. – Текст (визуальный): непосредственный.
95. Сычев, Д.А. Фармакогенетика при лечении глаукомы: настоящее и будущее / Д.А. Сычев, А.В. Рожков, И.Б. Алексеев. – Текст (визуальный): непосредственный // Фармакогенетика и Фармакогеномика. – 2016. – № 2. – Р. 13–17.
96. Телемедицина: возможности и развитие в государствах-членах: доклад о результатах второго глобального обследования в области электронного здравоохранения. – Женева, 2009. – Т.2. – С. 11. – Текст (визуальный): непосредственный. – (Серия «Глобальная обсерватория по электронному здравоохранению»).
97. Телемедицина: нормативно-правовое обеспечение, реалии и перспективы применения в отечественном здравоохранении / Д.В. Мелик-Гусейнов, Л. А. Ходырева, П. Турзин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // ЭКУ. – 2019. – №1. – С.4-10. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/telemeditsina->

normativno-pravovoe-obespechenie-realii-i-perspektivy-primeneniya-v-otchestvennom-zdravoohranenii (дата обращения: 06.05.2021)

98. Телемедицинское вмешательство для улучшения долгосрочного контроля факторов риска и состава тела у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском: Результаты рандомизированного исследования / Н. Погосова, Ю. Юферева, О. Соколова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Глобальное сердце. – 2021. – Т.16, №1. – С. 21.

99. Титова, Е.Я. Кадровая политика в здравоохранении: риски и пути решения / Е.Я. Титова – Текст (визуальный): электронный // Анализ риска здоровью. – 2017. – No 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kadrovaya-politika-v-zdravoohranenii-riski-i-puti-resheniya> (дата обращения: 03.07.2021).

100. Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром / Н.Г. Ложкина, М.Х. Хасанова, А.А. Толмачева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, No 10. – С. 18-21.

101. Факторы, влияющие на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом в отдаленном периоде сосудистого события / А.В. Нелидова, Е.В. Усачева, О.В. Замахина, Е.В. Супрун [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 364.

102. Федеральный закон от 06 июля 2016 N 374-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О противодействии терроризму» и отдельные законодательные акты Российской Федерации в части установления дополнительных мер противодействия терроризму и обеспечения общественной безопасности». – Москва, 2016. – Текст (визуальный): электронный. – URL:http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_201078/

103. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». – Москва, 2011. – Текст (визуальный): электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/

104. Федеральный закон от 29 июля 2017 года №242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья». – Москва, 2017. – Текст (визуальный): электронный. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_221184/8
105. Финченко, Е.А. Здравоохранение / Е.А. Финченко, В.В. Степанов. – Текст (визуальный): непосредственный // Проблемы управления здравоохранением. – 2013 – Т. 5, No 12. – С. 5–13.
106. Фофанова, Т.В. Отечественный опросник приверженности терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова. – Текст (визуальный): непосредственный // Системные гипертензии. – 2014. – № 2. – С. 13-16.
107. Хабаровский регистр острого инфаркта миокарда: лечение и исходы в период пребывания в региональном сосудистом центре / Л.Н. Малай, И.М. Давидович, Л.В. Солохина, К.Е. Пошатаев. – Текст (визуальный): электронный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – №1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/habarovskiyy-registr-ostrogo-infarkta-miokarda-lechenie-i-ishody-v-period-prebyvaniya-v-regionalnom-sosudistom-tsentre> (дата обращения: 03.05.2021).
108. Характеристика пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, включенных в регистр «Профиль-ИМ» / Д.П. Сичинава, Е.П. Калайджян, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиосоматика. – 2017. – No 1. – С. 5–88.
109. Хасанова, М.Х. Оценка пятилетних исходов после перенесенного острого коронарного синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Хасанова Мадина Хусейновна. – Новосибирск. – 2020. – 25 с.– Текст (визуальный): непосредственный.
110. Чазов, Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2002. – No 9. – С. 58.

111. Чернов, А.А. Первый мета-анализ отечественных фармакогенетических исследований клопидогрела / А.А. Чернов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев. – Текст (визуальный): непосредственный // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2. – С. 19-23.
112. Чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / В.И. Ганюков, Р.С. Тарасов, Н.А. Кочергин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Эндоваскулярная хирургия. – 2016. – Т. 3, №1. – С.19-25.
113. Чумакова, О. С. Клинические предикторы неблагоприятных исходов и полиморфизм генов системы метаболизма липидов в группе больных с ишемической болезнью сердца высокого риска по данным двухлетнего наблюдения: 14.00.06: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Чумакова Ольга Сергеевна. – Москва, 2004. – 23 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
114. Шайдуллина, В. К. Проблемы правового регулирования телемедицины в условиях цифровой экономики / В. К. Шайдуллина. – Текст (визуальный): непосредственный // Общество: политика, экономика, право. – 2018. – Т.61. – №8. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-pravovogo-regulirovaniya-telemeditsiny-v-usloviyah-tsifrovoy-ekonomiki> (дата обращения: 06.05.2021).
115. Шулутко, Б.И. Артериальная гипертензия / Б.И. Шулутко. – СПб.: Сотис, 2001. – С. 98–108. – Текст (визуальный): непосредственный.
116. Эрлих, А.Д. 12-месячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский регистр «РЕКОРД-3» / А.Д. Эрлих. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 3. – С. 23-30.
117. Эрлих, А.Д. Независимый регистр острых коронарных синдромов рекорд. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский. – Текст (визуальный): электронный // Атеротромбоз. – 2009. – №1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nezavisimyy-registr-ostryh-koronarnyh-sindromov-rekord-harakteristika-bolnyh-i-lechenie-do-vypiski-iz-statsionara> (дата обращения: 02.05.2021).

118. Эрлих, А.Д. Результаты шестимесячного наблюдения за больными с острыми коронарными синдромами в Российском регистре РЕКОРД / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2011. – № 12. – С. 11-16.
119. Ягудина, Р.И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования / Р.И. Ягудина, М.М. Литвиненко, И.В. Сороковиков. – Текст (визуальный): непосредственный // Фармаэкономика. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 3-7.
120. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions / G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 2574–2609.
121. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / PT. O’Gara, FG. Kushner, DD. Ascheim [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2013. – Vol.127, №4. – P. 362–425.
122. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction / G.N. Levine, E.R. Bates, J.C. Blankenship [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2016. – Vol.67, №10. – P. 1235–1250.
123. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention &

Rehabilitation / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.]. – Text: visual // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P.2315–2381.

124. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol.39. – P. 119–177.

125. 25 years trends in first hospitalization for acute myocardial infarction, subsequent short and long term mortality, and the prognostic impact of sex and comorbidity: A Danish nationwide cohort study / M. Schmidt, J.B. Jacobsen; T.L. Lash [et al.]. – Text: visual // *BMJ.* – 2012. – P.344–356.

126. A blueprint for telerehabilitation guidelines-October 2010 / D.M. Brennan, L. Tindall, D. Theodoros [et al.]. – Text: visual // *Telemed J E Health.* – 2011. – Vol. 16. – P. 662-665.

127. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS) / L. Fialko, P.A. Garety, E. Kuipers [et al.]. – Text: visual // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 100. – P. 53-59.

128. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) / D. Hasdai, S. Behar, L. Wallentin [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23, No 15. – P. 1190-1201.

129. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial) / P. Mabo, F. Victor, P. Bazin [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1105–1111.

130. A systematic review of recent cardiac rehabilitation meta-analyses in patients with coronary heart disease or heart failure / N. Oldridge, M. Pakosh, S.L. Grace [et al.]. – Text: visual // *Future Cardiol.* – 2019. – Vol.15. – P.227–249.

131. Abstract of the 16th Scientific Meeting of the International Society of Hipertension / B.R. Lee, E.Y. Kin, G.E. Paik [et al.]. – Glasgow, UK, 1996. – Abstract P0090. – Text: visual.
132. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «Boxed Warning»: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association / Writing Committee Members D.R. Holmes, G.J. Dehmer, S. Kaul [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 537–557.
133. ACE insertion/deletion, but not -240A>T polymorphism, modulates the severity in heart failure / C. Fatini, E. Sticchi, R. Marcucci [et al.]. – Text: visual // *J Investig Med*. – 2008. – Vol.56, No 8. – P. 1004-1010.
134. Active ambulatory care management supported by short message services and mobile phone technology in patients with arterial hypertension / A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, V.A. Shvartz [et al.]. – Text: visual // *J Am Soc Hypertens*. – 2012. – Vol.6. – P.346–355.
135. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015 / E. Puymirat, T. Simon, G. Cayla [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136, No 20. – P. 1908-1919.
136. Adherence to antiplatelet treatment with P2Y12 receptor inhibitors. Is there anything we can do to improve it? A systematic review of randomized trials / A. Kubica, K. Obońska, Fabiszak [et al.]. – Text: visual // *Curr Med Res Opin*. – 2016. – Vol. 32. – P. 1441-1451.
137. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients / S.H. Naderi, J.P. Bestwick, D.S. Wald [et al.]. – Text: visual // *Am. J. Med*. – 2012. – Vol. 125. – P.882–887.
138. Adherence to long – term therapies, evidence for action / World Health Organization. – Geneva, 2003. – 230 p. – Text: elctronic. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>

139. Adherence to medication after myocardial infarction and its impact on outcome: a registry-based analysis from the Hungarian Myocardial Infarction Registry / A. Jánosi, P. Ofner, Z. Kiss [et al.]. – Text: visual // *Orv Hetil.* – 2017. – Vol. 158, No 27. – P. 1051-1057.
140. Adherence to medication and characteristics of Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation / T. Suzuki, T. Shiga, H. Omori [et al.]. – Text: visual // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70. – P. 238–243.
141. Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients: Results from an administrative database analysis / L. Degli Esposti, S. Saragoni, P. Batacchi [et al.]. – Text: visual // *Clin. Ther.* – 2012. – Vol. 34. – P. 190–199.
142. AGT gene polymorphisms (M235T, T174M) are associated with coronary heart disease in a Chinese population / X. Li, Q. Li, Y. Wang [et al.]. – Text: visual // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2013. – Vol. 14, No 4. – P.354-359.
143. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study / D. Greenwood, D.J. Veldhuisen, R. Cuthbert [et al.]. – Text: visual // *The European Journal of Heart Failure.* – 2003. – Vol. 5. – P.463-468.
144. Angiotensinogen gene in human hypertension. Lack of an association of the 235T allele among African Americans / C. Rotimi, L. Morrison, R. Cooper [et al.]. – Text: visual // *Hypertension.* – 1994. – Vol. 24. – P. 591-594.
145. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) study / L.P. Svetkey, T.J. Moore, D.G. Simons-Morton [et al.]. – Text: visual // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1949–1956.
146. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, phase II / S.C. Hunt, N.R. Cook, A. Oberman [et al.]. – Text: visual // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 32. – P. 393–401.
147. Angiotensinogen M235T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure / A.P. Pilbrow, B.R. Palmer, C.M. Frampton [et al.]. – Text: visual // *Hypertension.* – 2007. – Vol. 49. – P. 322-327.

148. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with coronary artery disease severity / J.R. Lanz, A.C. Pereira, P.A. Lemos [et al.]. – Text: visual // *Clin Chim Acta*. – 2005. – Vol. 362, No 1-2. – P. 176-181.
149. Angiotensinogen Met235Thr polymorphism, angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, and the risk of nonfatal stroke or myocardial infarction in hypertensive patients / J.C. Bis, N.L. Smith, B.M. Psaty [et al.]. – Text: visual // *Am J Hypertens*. – 2003. – Vol. 16, № 12. – P. 1011-7. doi: 10.1016/ j.amjhyper. 2003.07.018. PMID: 14643574.
150. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / A.A. Sethi, B.G. Nordestgaard, M.L. Gronholdt [et al.]. – Text: visual // *Hypertension*. – 2003. – Vol.41, No 6. – P. 1202-1211.
151. Antihypertensive Drug Adherence among 6408 Chinese Patients on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hong Kong: A Cohort Study / M.C.S. Wong, J.Y. Jiang, S.M. J. Griths [et al.]. – Text: visual // *Clin. Pharmacol*. – 2010. – Vol. 50. – P. 598–605.
152. Apolipoprotein C-III, metabolic syndrome, and risk of coronary artery disease / O. Olivieri, A. Bassi, C. Stranieri [et al.]. – Text: visual // *J Lipid Res*. – 2003. – Vol. 44, No. 12. – P. 2374-2381.
153. Apolipoprotein E gene polymorphism in men with coronary atherosclerosis in Siberia / E.V. Sharhtshneider, Y.I. Ragino, A.M. Chernjavski [et al.]. – Text: visual // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 150, № 3. – P. 355-358.
154. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: Systematic review and meta-analysis of 14015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60 883 individuals / A.K. Tauseef, T. Shah, D. Prieto [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Epidemiology*. – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 475-492.
155. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes / Sameer Bansilal, José Castellano, Ester Garrido [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68. – P. 789-801.

156. Assessment of adherence to medication in patients after myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Is there a place for new self-reported questionnaires? / A. Kubica, A. Kosobucka, T. Fabiszak [et al.]. – Text: visual // *Current Medical Research and Opinion*. – 2018. – P. 1–19. doi:10.1080/03007995.2018.1510385
157. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction / T. Jernberg, P. Johanson, C. Held [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305, No16. – P. 1677–1684.
158. Association between genetic polymorphisms in the reninangiotensin system and systolic heart failure revised by a propensity score-based analysis. / S.N. Chang, J.W. Lin, J.M. Juang [et al.]. – Text: visual // *Cardiology*. – 2010. – Vol.116, No. 4. – P. 279–285.
159. Association of common polymorphisms in β 1-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol / D. Si, J. Wang, Y. Xu [et al.]. – Text: visual // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2014. – Vol. 64, No 4. – P. 306–309.
160. Association of lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism with brain infarction: a population-based neuropathological study / L. Myllykangas, T. Polvikoski, R. Sulkava [et al.]. – Text: visual // *Ann Med*. – 2001. – Vol. 33, № 7. – P. 486–492.
161. Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation / I. Ferreira-González, JR. Marsal, A. Ribera [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 1017–1025.
162. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / P.G. Steg, R.J. Goldberg, J.M. Gore [et al.]. – Text: visual // *Am J Cardiol*. – 2002. – Vol. 90, No 4. – P. 358–363.
163. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting / J.P. Collet, T. Cuisset, G. Rangé [et al.]. – Text: visual // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 367. – P. 2100–2109.

164. Beta (β)-blockers after myocardial infarction and 1-year clinical outcome - a retrospective study / T. Hagsund, S.E. Olsson, J.G. Smith [et al.]. – Text: visual // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2020. – Vol. 20, No 1. – P. 165.
165. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol / J.A. Johnson, I. Zineh, B.J. Puckett [et al.]. – Text: visual // *Clin Pharmacol Ther.* – 2003. – Vol. 74, No 1. – P. 44-52.
166. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy / S.G. Terra, K.K. Hamilton, D.F. Pauly [et al.]. – Text: visual // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2005. – Vol. 15, No 4. – P. 227-234.
167. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure / J.M. Perez, D.A. Rathz, N.N. Petrashevskaya [et al.]. – Text: visual // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P.1300-1305.
168. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and clinical efficacy of betaxolol hydrochloride in normal volunteers / S.G. Schwartz, B.J. Puckett, R.C. Allen [et al.]. – Text: visual// *Ophthalmology.* – 2005. – Vol.112, No 12. – P. 2131–2136.
169. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension / J. Liu, ZQ. Liu, BN. Yu [et al.]. – Text: visual // *Clin Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 80, No 1. – P. 23-32.
170. Better long-term survival in young and middle-aged women than in men after a first myocardial infarction between 1985 and 2006. An analysis of 8630 patients in the northern Sweden MONICA study / R.M. Isaksson, J.H. Jansson, D. Lundblad [et al.]. – Text: visual // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2011. – No 11. – P. 1.
171. Beyond resolutions? A randomized controlled trial of a self-regulation lifestyle programme for post-cardiac rehabilitation patients / V. Janssen, V. De Gucht, H. van Exel [et al.]. – Text: visual // *Eur J Prev Cardiol.* – 2013. – Vol.20. – P.431–441.
172. Bokolo, A.J. Exploring the adoption of telemedicine and virtual software for care of outpatients during and after COVID-19 pandemic / A.J. Bokolo. – Text: visual // *Ir J Med Sci.* – 2021.– Vol. 190, No 1. – P. 1–10.

173. Bokolo, A.J. Use of Telemedicine and Virtual Care for Remote Treatment in Response to COVID-19 Pandemic / A.J. Bokolo. – Text: visual // *J Med Syst.* – 2020. – Vol. 44. – P. 132.
174. Broad Institute. Variant: 10-96541616-G-A. – Text: electronic. – URL: <http://gnomad.broadinstitute.org/variant/10-96541616-G-A>. Accessed July 10, 2018.
175. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.]. – Text: visual // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 3232–3245.
176. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective / T. Jernberg, P. Hasvold, M. Henriksson [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, No 19. – P.1163–1170.
177. Casella, G, The Difficult Evolution of Intensive Cardiac Care Units: An Overview of the BLITZ-3 Registry and Other Italian Surveys / G. Casella, S. Zagnoni, G. Fradella [et al.]. – Text: visual // *Biomed Res Int.* – 2017; 2017: 6025470.
178. Changes in clinical profile, treatment, and mortality in patients hospitalised for acute myocardial infarction between 1985 and 2008 / ST. Nauta, JW. Deckers, M. Akkerhuis [et al.]. – Text: visual // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, No11. – P. e26917.
179. Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction--a nationwide study / M.L. Norgaard, S.S. Andersen, T.K. Schramm [et al.]. – Text: visual // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53, No 8. – P. 1612–1619.
180. Changizi, M. Effectiveness of the mHealth technology in improvement of healthy behaviors in an elderly population-a systematic review / M. Changizi, M.H. Kaveh. – Text: visual // *Mhealth.* – 2017. – Vol.3. – P. 51.
181. Clinical benefits of remote versus transtelephonic monitoring of implanted pacemakers / G.H. Crossley, J. Chen, W. Choucair [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol.54– P. 2012–2019.

182. Clinical implications of drugdrug interactions with P2Y₁₂ receptor inhibitors / J.M. Siller-Matula, D. Trenk, S. Krähenbühl [et al.]. – Text: visual // *J Thromb Haemost.* – 2014. – No 12. – P. 2–13.
183. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK) / J. Collinson, M. D. Flather, K. A. Fox [et al.]. – Text: visual // *Eur Hear. J* – 2000. – Vol. 21, No 17. – P. 1450–1457.
184. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies / S. Omboni, T. Gazzola, G. Carabelli [et al.]. – Text: visual // *J Hypertens.* – 2013. – Vol.3. – P.455–468.
185. Clopidogrel Pharmacogenetics / N.L. Pereira, C.S. Rihal, D.Y.F. So [et al.]. – Text: visual // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2019. – Vol. 12, №4. – P. e007811.
186. Closed-loop healthcare monitoring in a collaborative heart failure network / R. Modre-Osprian, G. Poelzl, A. Von Der Heidt [et al.]. – Text: visual // *Stud Health Technol Inform.* – 2014. – Vol.198. – P.17–24.
187. Comparison of Clinical Outcomes in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction with Percutaneous Coronary Intervention and the Use of a Telemedicine App Before and After the COVID-19 Pandemic at a Center in Beijing, China, from August 2019 to March 2020 / J. Nan, S. Meng, H. Hu [et al.]. – Text: visual // *Med Sci Monit.* – 2020.– Vol. 26. – P. e927061.
188. Cong, N.D. A polymorphism of angiotensinogen gene codon 174 and coronary artery disease in Japanese subjects / N.D. Cong, K. Hamaguchi, T. Hara [et al.]. – Text: visual // *Am J Med Sci.* – 1998. – Vol.316, No 5. – P. 339-344.
189. Contextualizing tasks in telerehabilitation systems for older people. In: Internationalworkshop on ambient assisted living / A.C. Rodriguez, C. Roda, P. Gonzalez [et al.]. – Text: visual // Cham: Springer. – 2015. – P. 29–41.
190. Coronary artery disease and dyslipidemia within Europe: genetic variants in lipid transport gene loci in German subjects with premature coronary artery disease / A. Kay, W. März, M.M. Hoffmann [et al.]. – Text: visual // *Atheroscler Suppl.*– 2002. – Vol. 3, № 1. – P. 27-33.

191. Corrie Health Digital Platform for Self-Management in Secondary Prevention After Acute Myocardial Infarction / E.M. Spaulding, F.A. Marvel, M.A. Lee [et al.]. – Text: visual // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2019. – Vol.12, №5. – P. e005509.
192. Cramer, J.A. Compliance declines between clinic visits / J.A. Cramer, R.D. Scheyer, R.H. Mattson. – Text: visual // *Archives of Internal Medicine*. – 1990. – Vol. 150. – P. 1509–1510.
193. Cucinotta, D. WHO declares COVID-19 a pandemic / D. Cucinotta, M. Vanelli. – Text: visual // *Acta Biomed*. – 2020. – Vol.91. – P.157–160.
194. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / M.V. Holmes, P. Perel, T. Shah [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – P. 2704–2714.
195. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention / D. Sibbing, Julia Stegherr, Wolfgang Latz [et al.]. – Text: visual // *Eur. Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P. 916-22.
196. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel / J.L. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott [et al.]. – Text: visual // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – P. 354–362.
197. De Geest, S. Adherence to long-term therapies: evidence for action / S. De Geest, E. Sabaté. – Text: visual // *Eur J Cardiovasc Nurs*. – 2003. – Vol. 2, No 4. – P. 323.
198. Decline in 20-year mortality after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: evolution from the prethrombolysis to the percutaneous coronary intervention era / S.T. Nauta, R.T. van Domburg, R.J. Nuis [et al.]. – Text: visual // *Kidney Int*. – 2013. – Vol. 84, No2. – P. 353–358.
199. Decreasing trends in the incidence of heart failure after acute myocardial infarction from 1993–2004: a study of 175,216 patients with a first acute myocardial infarction in Sweden / M. Shafazand, A. Rosengren, G. Lappas [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail*. – 2011. – Vol. 13, No2. – P. 135–141.

200. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction / J.M. Kwon, K.H. Jeon, H.M. Kim [et al.]. – Text: visual // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, No 10. – P. e0224502.
201. Delays in filling clopidogrel prescription after hospital discharge and adverse outcomes after drug-eluting stent implantation: implications for transitions of care / P.M. Ho, T.T. Tsai, T.M. Maddox [et al.]. – Text: visual // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2010. – №3. – P.261–266.
202. Design and rationale for the “Me & My Heart” (eMocial) study: A randomized evaluation of a new smartphone-based support tool to increase therapy adherence of patients with acute coronary syndrome / F. Krackhardt, L.S. Maier, K.F. Appel [et al.]. – Text: visual // Clin Cardiol. – 2019. – Vol.42, №11. – P.1054-1062.
203. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance / N. Singh, C. Squier, C. Sivek [et al.]. – Text: visual // AIDS Care. – 1996. – № 8. – P.261-269.
204. Determinants of medication adherence and blood pressure control among hypertensive patients in Hong Kong: A cross-sectional study / C.D. Kang, P.P.M. Tsang, W.T.L. Li [et al.]. – Text: visual // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 182. – P. 250–257.
205. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease / S. Kripalani, J. Risser, M.E. Gatti, T.A. Jacobson. – Text: visual // Value Health. – 2009. – Vol. 12, No1. – P.118–123.
206. Diagnosing hypertension in Indigenous Canadians (DREAM-GLOBAL): a randomized controlled trial to compare the effectiveness of short message service messaging for management of hypertension: main results / S.W. Tobe, K. Yeates, N.R.C Campbell [et al.]. – Text: visual // J Clin Hypertens. – 2019. – Vol.21. – P.29–36.
207. Diagnostic performance and system delay using telemedicine for prehospital diagnosis in triaging and treatment of STEMI / M.B. Rasmussen, L. Frost, C. Stengaard [et al.]. – Text: visual // Heart. – 2014. – Vol.100. – P.711–715.

208. DiMatteo, M.R. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations: A Quantitative Review of 50 Years of Research / M.R. DiMatteo. – Text: visual // *Med Care.* – 2004. – Vol. 42. – P.200-209.
209. Discontinuation after Myocardial Infarction / Ł. Pietrzykowski, M. Kasprzak, P. Michalski [et al.]. – Text: visual // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, No 12. – P. 4109.
210. Discrepancies in assessment of adherence to antiplatelet treatment after myocardial infarction / A. Kubica, M. Kasprzak, K. Obonska [et al.]. – Text: visual // *Pharmacology.* – 2015. – Vol. 95. – P. 50–58.
211. Does the subtype of acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention predict long-term clinical outcomes? / S. Biswas, N. Andrianopoulos, S. Papapostolou [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* – 2018. – Vol. 4, No 4. – P. 318-327.
212. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease / J.L. Mega, W. Hochholzer, A.L. Frelinger [et al.]. – Text: visual // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 2221–2228.
213. Double antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: risk associated with discontinuation within the first year / I. Ferreira-González, J.R. Marsal, A. Ribera [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P.1333-1339.
214. Dual antiplatelet therapy after myocardial infarction and percutaneous coronary intervention: Analysis of patient adherence using a French health insurance reimbursement database / P. Latry, K. Martin-Latry, M. Lafitte [et al.]. – Text: visual // *EuroIntervention.* – 2012. – No 7. – P. 1413–1419.
215. Early Cessation of Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors Among Acute Myocardial Infarction Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the TRANSLATE-ACS Study (TreatmentWith Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome) / E.L. Fosbøl, C. Ju, K.J. Anstrom [et al.]. – Text: visual // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 9, No 11. – P. e003602.

216. Effect of aspirin coadministration on the safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen / G.W. Reed, M.S. Abdallah, M. Shao [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – P. 1741–1751.
217. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial / N.L. Pereira, M.E. Farkouh, D. So [et al.]. – Text: visual // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, №8. – P. 761-771.
218. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies / Y. Duan, Z. Xie, F. Dong [et al.]. – Text: visual // *J Hum Hypertens.* – 2017. – Vol.31. – P.427–437.
219. Effects of a frequent apolipoprotein E isoform, apoE4 freiburg (leu28->pro), on lipoproteins and the prevalence of coronary artery disease in whites / M. Orth, W. Weng, H. Funke [et al.]. – Text: visual // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1306-1315.
220. Effects of apolipoprotein E genotype on serum lipids in obstructive sleep apnoea / R. Tisko, Z. Sopkova, V. Habalova [et al.]. – Text: visual // *European Respiratory Journal.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1097-1105.
221. Effects of cardiac telerehabilitation in patients with coronary artery disease using a personalised patient-centred web application: protocol for the SmartCare-CAD randomised controlled trial / R.W. Brouwers, J.J. Kraal, S.C. Traa [et al.]. – Text: visual // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol.17. – P.46–57.
222. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial / G. Boriani, A. Da Costa, A. Quesada [et al.]. – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – Vol.19. – P.416–425.
223. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial / N. Varma, A.E. Epstein, A. Irimpen [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2010. – Vol.122. – P.325–332.

224. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial / F. Koehler, K. Koehler, O. Deckwart [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2018. – Vol.392. – P.1047–1057.
225. e-Health: a position statement of the European Society of Cardiology / M.R. Cowie, J. Bax, Net Bruining [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37. – P. 63–66.
226. 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. – Text: visual // *Res Social Adm Pharm*. – 2018. – Vol. 14, No 6. – P. 507-520.
227. Eleven-year temporal trends of clinical characteristics and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome in the Shinken database / Y. Numao, S. Suzuki, H. Kano [et al.]. – Text: visual // *Heart Vessels*. – 2019. – Vol. 34, No 2. – P. 199-207.
228. Endothelial nitric oxide synthase and angiotensinogen gene polymorphism in coronary artery diseases in Egypt / T. Motawi, O. Shaker, M. Taha [et al.]. – Text: visual // *Angiology*. – 2011. – Vol.62, No 2. – P. 191-197.
229. Epidemiology and Management of Patients With Acute Coronary Syndromes in Contemporary Real-World Practice: Evolving Trends From the EYESHOT Study to the START-ANTIPLATELET Registry / Paolo Calabrò, Felice Gragnano, Marco Di Maio [et al.]. – Text: visual // *Angiology*. – 2018. – Vol. 69, No 9. – P. 795–802.
230. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study / A. Di Chiara, F. Chiarella, S. Savonitto [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24, No18. – P.1616–1629.
231. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study / A. Di Chiara, C. Fresco, S. Savonitto [et al.]. – Text: visual // *Eur Hear. J*. – 2006. – Vol. 27, No 4. – P.393–405.
232. ESC e-Cardiology Working Group Position Paper: Overcoming challenges in digital health implementation in cardiovascular medicine / Ines Frederix, Enrico G.

Caiani, Paul Dendale [et al.]. – Text: visual // *European Journal of Preventive Cardiology*. –2019. – Vol. 26, №11. – P. 1166–1177.

233. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / C.W. Hamm, J.-P. Bassand, S. Agewall [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J*. – 2011. – Vol. 32, No 23. – P. 2999–3054.

234. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer [et al.]. – Text: visual // *Eur. J. Prev. Cardiol*. – 2016. – Vol. 23. – P.636–648.

235. Europäische Kommission. 219 final: Grünbuch über Mobile-Health-Dienste. – Brüssel: Europäische Kommission. COM, 2014. –Text: visual.

236. Evaluation of a novel score for predicting 2-year outcomes in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention / Y. Liu, Y. Yao, X.F. Tang, [et al.]. – Text: visual // *J Chin Med Assoc*. – 2019. – Vol. 82, No 8. – P.616-622.

237. Evaluation of the contribution of renin angiotensin system polymorphisms to the risk of coronary artery disease among Tunisians / N. Abboud, L. Ghazouani, B. Kaabi [et al.]. – Text: visual // *Genet Test Mol Biomarkers*. – 2010. – Vol.14, No 5. – P. 661-666.

238. Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: Adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization / P. Tuppin, A. Neumann, N. Danchin [et al.]. – Text: visual // *Arch. Cardiovasc. Dis*. – 2010. – Vol. 103. – P. 363–375.

239. Factors associated with clopidogrel use, adherence, and persistence in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention / B. Zhu, Z. Zhao, P. McCollam [et al.]. – Text: visual // *Curr. Med. Res. Opin*. – 2011. – Vol. 27. – P. 633–64.

240. Farmer, K.C. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice / K.C. Farmer. – Text: visual // *Clinical therapeutics*. – 1999. – No 21. – P. 1074–1090.

241. Feasibility of emergency department-initiated, mobile health blood pressure intervention: an exploratory, randomized clinical trial / W.J. Meurer, M. Dome, D. Brown [et al.]. – Text: visual // Acad Emerg Med. – 2019. – Vol.26. – P.517–527.
242. Ferri, N. Pharmacology of the new P2Y₁₂ receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties / N. Ferri, A. Corsini, S. Bellosta. – Text: visual // Drugs. – 2013. – Vol. 73. – P. 1681–1709.
243. For the PLATO investigators. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial / L. Wallentin, Stefan James, Robert F Storey [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2010. – Vol. 376(9749). – P.1320-8.
244. Fox, Keith A.A. Registries and surveys in acute coronary syndrome. The opinions expressed in this article are not necessarily those of the Editors of the European Heart Journal or of the European Society of Cardiology / A.A. Keith Fox. – Text: visual // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, No 19. – P. 2260-2262.
245. Galea, M.D. Telemedicine in rehabilitation / M.D. Galea. – Text: visual // Phys Med Rehabil Clin N Am. – 2019. – Vol.30. – P.473–483.
246. Gender differences in mortality among ST elevation myocardial infarction patients in Malaysia from 2006 to 2013 / N. Juhan, Y.Z. Zubairi, A.S. Zuhdi [et al.]. – Text: visual // Ann Saudi Med. – 2018. – Vol. 38, No 1. – P.1-7.
247. Genetic influences on blood pressure within the Stanislas Cohort / C. Sass, S. Cheng, G. Siest, S. Visvikis. – Text: visual // J Hypertens. – 2004. – Vol. 22, № 2. – P. 297–304.
248. Genotype-Guided Strategy for P2Y₁₂ Inhibitors in Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / B. Kheiri, T.F. Simpson, M. Osman [et al.]. – Text: visual // JACC Cardiovasc Interv. – 2020. – Vol. 13, № 5. – P. 659-661. doi: 10.1016/j.jcin.2019.11.019
249. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: Discrepancies between trials and real-life / E. Freisinger, T. Fuerstenberg, N.M. Malyar. [et al.]. – Text: visual // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P.979–988.

250. Gioia, G. Medical and Legal Aspects of Telemedicine in Ophthalmology / G. Gioia, M. Salducci. – Text: visual // Rom J Ophthalmol. – 2019. – Vol. 63, №3. – P. 197-207.
251. Gliklich, R.E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide / R.E. Gliklich. – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010. – 348 p. – Text: visual.
252. Gliklich, Richard. Good Practice for Patient Registries / Richard Gliklich // AHRQ Annual Meeting (Bethesda, MD September 9, 2008). – Bethesda, 2008. – Text: electronic. – URL: http://www.powershow.com/view1/e0bbf-ZDc1Z/Good_Practice_for_Patient_Registries_AHRQ_Annual_Meeting_Bethesda_MD_September_9_2008_Speaker_Ric_powerpoint_ppt_presentation
253. Global challenges and solutions: Role of telemedicine in ST-elevation myocardial infarction interventions / S. Mehta, R. Botelho, J. Cade [et al.]. – Text: visual // Interv Cardiol Clin. – 2016. – Vol.5. – P.569–581.
254. Good Epidemiological Practice (GEP): proper conduct in epidemiological research / European Epidemiology Federation. – Текст (визуальный): электронный. – URL: http://dundee.ac.uk/iea/Good_Pract.htm.
255. GRACE Investigators. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up / S.M. Alnasser, W. Huang, J.M. Gore [et al.]. – Text: visual // Am J Med. – 2015. – Vol. 128, No 7. – P. 766-775.
256. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial / D. Sibbing, D. Aradi, C. Jacobshagen [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2017. – Vol 390. – P. 1747–1757.
257. Guidelines for Good Epidemiology Practices for Drug, Device, and Vaccine Research in the United States/ International Society for Pharmaco-epidemiology.– Text: electronic. – URL: http://www.hsph.harvard.edu/Organizations/DDIL/gep_PE.html; <http://www.pharmacoepi.org/policy/goodprac.html>

258. Gurbel, P.A. Platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents / P.A. Gurbel, U.S. Tantry. – Text: visual // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1276–1287.
259. Health Care Utilization and Expenditures Associated with remote monitoring in patients with implantable cardiac devices / J.A. Ladapo, M.P. Turakhia, M.P. Ryan [et al.]. – Text: visual // *Am J Card*. – 2016. – Vol.17. – P.1455–1462.
260. Heart failure disease management programs in Austria 2019—a systematic survey of the Heart Failure Working Group and the Working Group for Cardiological Assistance and Care Personnel of the Austrian Society of Cardiology / G. Poelzl, B. Fetz, J. Altenberger [et al.]. – Text: visual // *Wien Klin Wochenschr*. – 2020. – Bd.132, №11-12. – S. 310-321.
261. HerzMobil Tirol network: rationale for and design of a collaborative heart failure disease management program in Austria / A. Von der Heidt, E. Ammenwerth, K. Bauer [et al.]. – Text: visual // *Wien Klin Wochenschr*. –2014. – Bd.126. – S.734–741.
262. Herzmobil, an integrated and collaborative telemonitoring-based disease management program for patients with heart failure: a feasibility study paving the way to routine care / E. Ammenwerth, B. Fetz, S. Gstrein [et al.]. – Text: visual // *JMIR Cardio*. – 2018. – Vol.2. – P. e11.
263. Hypertension management using mobile technology and home blood pressure monitoring: results of a randomized trial in two low/middle-income countries / J.D. Piette, H. Datwani, S. Gaudio [et al.]. – Text: visual // *Randomized Controlled Trial*. – 2012. – Vol.18. – P.613–620.
264. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments / B. Perez-Escamilla, L. Franco-Trigo, J.C. Moullin [et al.]. – Text: visual // *Patient Prefer Adherence*. – 2015. – No 9. – P. 569–578.
265. Impact of blood pressure telemonitoring on hypertension outcomes: a literature review / A. AbuDagga, H.E. Resnick, M. Alwan [et al.]. – Text: visual // *Telemed J E Health*. – 2010. – Vol.16. – P.830–838.

266. Impact of depression at early and late phases following acute coronary syndrome on long-term cardiac outcomes / J.M. Kim, R. Stewart, J.W. Kim, [et al.]. – Text: visual // *J Affect Disord.* – 2020. – Vol. 260. – P. 592-596.
267. Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction / P.M. Ho, J.A. Spertus, F.A. Masoudi [et al.]. – Text: visual // *Arch Intern Med.* – 2006. – Vol. 166, No 17. – P. 1930–1932.
268. Impact of the presence and extent of incomplete angiographic revascularization after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trial / G.F. Rosner, A.J. Kirtane, P. Genereux [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 2613–2620.
269. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: Results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial / K.H. Scholz, S.K.G. Maier, L.S. Maier [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol.39. – P. 1065–1074.
270. Implantable Cardioverter-Defibrillator Use Among Medicare Patients with Low Ejection Fraction After Acute Myocardial Infarction / S.D. Pokorney, A.L. Miller, A.Y. Chen [et al.]. – Text: visual // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313. – P. 2433–2440.
271. 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.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2017. – Vol. 38, No 41. – P. 3056-3065.
272. Improving hypertension control and patient engagement using digital tools / R.V. Milani, C.J. Lavie, R.M. Bober [et al.]. – Text: visual // *Am J Med.* – 2017. – Vol.130. – P.14–20.
273. Incidence and predictors of bleeding in ACS patients treated with PCI and prasugrel or ticagrelor: An analysis from the RENAMI registry / F. D’Ascenzo, A.

- Grosso, E. Abu-Assi [et al.]. – Text: visual // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 273. – P. 29–33.
274. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents / I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzoni [et al.]. – Text: visual // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 2126–2130.
275. Incidence, predictors, and prognosis of premature discontinuation or switch of prasugrel or ticagrelor: The ATLANTIS-SWITCH study / M.-P. Winter, D. von Lewinski, M. Wallner [et al.]. – Text: visual // *Sci. Rep.* – 2019. – No 9. – P. 8194.
276. Increase in ticagrelor use over time is associated with lower rates of ischemic stroke following myocardial infarction / R. Henriksson, A. Ulvenstam, L. Söderström, T. Mooe. – Text: visual // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2019. – Vol. 19, No 1. – P. 51.
277. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study / M.J. Price, S.S. Murray, D.J. Angiolillo [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 1928–1937.
278. Influence of renin-angiotensin system gene polymorphisms on the risk of ST-segment-elevation myocardial infarction and association with coronary artery disease risk factors / A. Konopka, M. Szperl, W. Piotrowski [et al.]. – Text: visual // *Mol Diagn Ther.* – 2011. – Vol. 15, No 3. – P. 167-176.
279. Initiation of and long-term adherence to secondary preventive drugs after acute myocardial infarction / S. Halvorsen, J. Jortveit, P. Hasvold [et al.]. – Text: visual // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2016. – No 16. – P. 155.
280. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. – Geneva: SIOMS, 2002. – Text: electronic. – URL: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm.
281. Invasive strategies and outcomes for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a twelve-year experience from SWEDEHEART / P. Damman, T. Jernberg, B. Lindahl [et al.]. – Text: visual // *EuroIntervention.* – 2016. – Vol. 12, No 9. – P.1108-1116.

282. James, M.T. Longitudinal studies 4: Matching strategies to evaluate risk / M.T. James. – Text: visual // *Methods Mol Biol.* – 2015. – No 1281. – P. 133–143.
283. Kamboh, M.I. A novel mutation in the apolipoprotein E gene (APOE*4 Pittsburgh) is associated with the risk of late-onset Alzheimer's disease / M.I. Kamboh, C. E. Aston, J. Perez-Tur [et al.]. – Text: visual // *Neuroscience Letters.* – 1999. – Vol. 263, № 2-3. – P. 129-132.8
284. Kamilova, U.K. Effect of Carvedilol on Beta-Adrenoceptor density and adenylate cyclase activity in erythrocyte membranes of post-MI patients with chronic heart failure / U.K. Kamilova, T.A. Alieva. – Text: visual // *International J. of BioMedicine.* – 2014. – Vol. 4, No 1. – P.31-33.
285. Kazui, M. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite / M. Kazui, Y. Nishiya, T. Ishizuka. – Text: visual // *Drug Metab Dispos.* – 2010. – Vol. 38. – P. 92–99.
286. Krishna, V. Do platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents?: The role of platelet reactivity and genotype testing in the prevention of atherothrombotic cardiovascular events remains unproven / V. Krishna, G.A. Diamond, S. Kaul. – Text: visual // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 1288–1303.
287. Kubica, A. Collaboration with the patient - a basic condition of therapy effectiveness in coronary artery disease / A. Kubica. – Text: visual // *Chor. Serca Nacz.* – 2009. – No6. – P. 131-134.
288. Lam, W.Y. Medication Adherence Measures: An Overview / W. Lam, P. Fresco. – Text: visual // *BioMed Research International.* – 2015. – Article ID 217047.
289. Lavsa, S.M. Selection of a validated scale for measuring medication adherence / S.M. Lavsa, A. Holzworth, N.T. Ansani. – Text: visual // *JAPhA.* – 2011. – Vol. 51. – P. 90–94.
290. Lipoprotein lipase D9N, N291S and S447X polymorphisms: their influence on premature coronary heart disease and plasma lipids / F.M. van Bockxmeer, Q. Liu, C. Mamotte [et al.]. – Text: visual // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 157. – P. 123-129.

291. Lipoprotein lipase gene polymorphisms and the risk of target vessel revascularization after percutaneous coronary intervention / P.S. Monraats, J.S. Rana, M.C. Nierman [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 46, № 6. – P. 1093-1100.
292. Long-term outcomes and causes of death after acute coronary syndrome in patients in the Bologna, Italy, Area / F. Vagnarelli, N. Taglieri, P. Ortolani [et al.]. – Text: visual // *Am J Cardiol.* – 2015. – Vol. 115, No 2. – P 171–177.
293. Long-Term Survival and Recurrence After Acute Myocardial Infarction in England, 2004 to 2010 / K. Smolina, F. Wright, M. Rayner, M.J. Goldacre. – Text: visual // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* – 2012. – No 5. – P.532–540.
294. Lopez, M.F. The role of apolipoprotein E in neurodegeneration and cardiovascular disease / M.F. Lopez. – Text: visual // *Expert Review of Proteomics.* – 2014. – Vol. 11, № 3. – P. 371-381.
295. Lovati, E. Genetic polymorphism the renin angiotensinaldosterone system in end study renal disease / E. Lovati, A. Richard, B. Fray. – Text: visual // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 46–54.
296. Mampuya, W.M. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview / W.M. Mampuya. – Text: visual // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2012. – Vol.2. – P.38–49.
297. Managed Care after Acute Myocardial Infarction (MC-AMI) Reduces Total Mortality in 12-Month Follow-Up-Results from a Poland's National Health Fund Program of Comprehensive Post-MI Care-A Population-Wide Analysis / K. Wita, A. Kułach, J. Sikora [et al.]. – Text: visual // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9, No10. – P. 3317-8.
298. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE)) / J.S. Kang, S.G. Goodman, R.T. Yan [et al.]. – Text: visual // *Am J Cardiol.* – 2013. – Vol. 112, No 1. – P. 51-56.

299. Masroor, S. Collateral damage of COVID-19 pandemic: Delayed medical care / S. Masroor. – Text: visual // *J Card Surg.* – 2020. – Vol.35. – P.1345–1347.
300. Measuring adherence to behavioral and medical interventions / M.Z. Vitolins, C.S. Rand, S.R. Rapp [et al.]. – Text: visual // *Control Clin Trials.* – 2000. – Vol. 21. – P. 188-194.
301. Mechanistic differences of various AT1-receptor blockers in isolated vessels of different origin / P. Morsing, G. Adler, U. Brandt-Eliasson [et al.]. – Text: visual // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 33, No 6. – P. 1406-1413.
302. Medication adherence and its determinants in patients after myocardial infarction / Ł. Pietrzykowski, P. Michalski, A. Kosobucka [et al.]. – Text: visual // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, No 1. – P. 12028.
303. Medication non-adherence after myocardial infarction: An exploration of modifying factors / M.J. Crowley, L.L. Zullig, B.R. Shah [et al.]. – Text: visual // *J. Gen. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 30. – P. 83–90.
304. Medication non-adherence and asthma treatment cost / B.G. Bender, C. Rand [et al.]. – Text: visual // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2004. – №4. – P.191-195.
305. mHealth education interventions in heart failure / S. Allida, H. Du, X. Xu [et al.]. – Text: visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol.7, №7. – P. CD011845.
306. mHealth in Cardiovascular Health Care / CK. Chow, N. Ariyaratna, SM. Islam [et al.]. – Text: visual // *Heart Lung Circ.* – 2016. – Vol. 25, №8. – P. 802-807.
307. Mobile Phone Interventions for the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease / L.G. Park, A. Beatty, Z. Stafford, MA. Whooley. – Text: visual // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol. 58, No 6. – P. 639-650.
308. Mobile phones and applications in the management of patients with arterial hypertension / C. Michalakeas, V. Katsi, S. Soulaïdopoulos [et al.]. – Text: visual // *Am J Cardiovasc Dis.* – 2020. – Vol.10, №4. – P.419-431.
309. Modes of e-Health delivery in secondary prevention programmes for patients with coronary artery disease: a systematic review / G. Brørs, T.R. Pettersen, T.B. Hansen [et al.]. – Text: visual // *BMC Health Serv Res.* – 2019. – Vol.19, №1. – P. 364.

310. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine. – Text: visual // *Med Care.* – 1986. – No 24. – P. 67-73.
311. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review / S. Johansson, A. Rosengren, K. Young [et al.]. – Text: visual // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17. – P. 53.
312. Mortality in ST segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention in Norway A report from the Norwegian registry of invasive cardiology (NORIC) / A.I. Larsen, K. H. Loland, S. Hovland [et al.]. – Text: visual // *European Heart Journal.* – 2019. – Vol. 40, No 1. – P. 1749.
313. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort / CJ. Terkelsen, JF. Lassen, BL. Nørgaard [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2005. — Vol. 26, No 1. – P. 18-26.
314. Multicenter Cohort Study of Acute Myocardial Infarction in Korea- Interim Analysis of the Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health Registry / J.H. Kim, S.C. Chae, D.J. Oh [et al.]. – Text: visual // *Circ J.* – 2016. – Vol. 80, No 6. – P.1427-1436.
315. Muszkat, M. Pharmacogenetics and response to betaadrenergic receptor antagonists in heart failure / M. Muszkat. – Text: visual // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 77, No 3. – P. 123-126.
316. Muszkat, M. The common Arg389gly ADRB1 polymorphism affects heart rate response to the ultrashort-acting (3(1) adrenergic receptor antagonist esmolol in healthy individuals. / M. Muszkat. – Text: visual // *Pharmacogenet Genomics.* – 2013. – Vol. 23, No 1. – P.25-28.
317. Nau, D.P. Proportion of days covered (PDC) as a preferred method of measuring medication adherence / D.P. Nau. – Text: electronic. – URL: <http://www.pqaalliance.org/files/PDCvsMPRfinal.pdf>.

318. New-Onset Atrial Fibrillation is Associated With Cardiovascular Events Leading to Death in a First Time Myocardial Infarction Population of 89703 Patients With Long-Term Follow-Up: A Nationwide Study / C.N. Bang, G.H. Gislason, A.M. Greve [et al.]. – Text: visual // Journal of the American Heart Association. – 2014 Jan 21. – Vol. 3, No 1. – P. e000382.
319. Nguyen, T.M. What are validated self-report adherence scales really measuring?: A systematic review / T.M. Nguyen, A. La Caze, N. Br. Cottrell. – Text: visual // J Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 77, No 3. – P. 427–445.
320. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome / S. Jia, Y.J. Zhou, Y.Yu [et al.]. – Text: visual // J Geriatr Cardiol. – 2018. – Vol. 15, No 2. – P. 146-152.
321. One-year health status outcomes of unstable angina versus myocardial infarction: a prospective, observational cohort study of ACS survivors / T.M. Maddox, K.J. Reid, J. S. Rumsfeld [et al.]. – Text: visual // BMC Cardiovascular Disorders. – 2007. – Vol. 28, No 7. – P. 28.
322. One-year outcome of patients after acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndromes Registry) / A.T. Yan, M. Tan, D. Fitchett [et al.]. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2004. – Vol. 94, No1. – P. 25–29.
323. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials / A. Jobs, SR. Mehta, G. Montalescot [et al.]. – Text: visual // Lancet. – 2017. – Vol.390. – P. 737–746.
324. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes / D.G. Katritsis, G.C. Siontis, A. Kastrati [et al.]. – Text: visual // Eur Heart J. – 2011. – Vol.32. – P. 32–40.
325. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis / E.P. Navarese, P.A. Gurbel, Felicita Andreotti [et al.]. – Text: visual // J. Ann Intern Med. – 2013. – Vol.158. – P. 261–270.

326. Osei, E. Mobile health applications for disease screening and treatment support in low-and middle-income countries: A narrative review / E. Osei, TP. Mashamba-Thompson. – Text: visual // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, No 3. – P. e06639.
327. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. N. Blaschke. – Text: visual // *Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353. – P.487–489.
328. Pacanowski, A.M. ADRB1 Gene Summary / A.M. Pacanowski, J.A. Johnson. – Text: visual // *Pharmacological reviews*. – 2007. – Vol. 59, No 1. – P.2-4.
329. Pacanowski, A.M. PharmGKB submission update: IX. ADRB1 gene summary / A.M. Pacanowski, J.A. Johnson. – Text: visual // *Pharmacol Rev*. – 2007. – Vol.59, No 1. – P. 2–4.
330. Parola, A.L. The peptide product of a 5` leader cistron in the beta 2 adrenergic receptor mRNA inhibits receptor synthesis / A.L. Parola, B.K. Kobilka. – Text: visual // *J BiolChem*. – 1994. – Vol.269, No 6. – P. 4497–4505.
331. Participation in cardiac rehabilitation and survival after coronary artery bypass graft surgery: a community-based study / Q.R. Pack, K. Goel, B.D. Lahr [et al.]. – Text: visual // *Circulation*. – 2013. – Vol.128. – P.590–597.
332. Pass, H.I. Medical registries. Continued attempts for robust quality data / H.I. Pass. – Text: visual // *J Thorac Oncol*. – 2010. – No 5. – P.198-199.
333. Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial / S.B. Calvert, J.M. Kramer, K.J. Anstrom [et al.]. – Text: visual // *Am Heart J*. – 2012. – Vol. 163, No 4. – P. 657-665.
334. Patterns of use of thienopyridine therapy after percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents and bare-metal stents / D.T. Ko, M. Chiu, H. Guo [et al.]. – Text: visual // *Am. Heart J*. – 2009. – Vol. 158. – P. 592–598.
335. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial / J.D. Roberts, G.A. Wells, M.R. Le May [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 1705–1711.
336. Polymorphism of the lipoprotein lipase gene and risk atherothrombotic cerebral infarction in the Japanese / Y. Shimo-Nakanishi, T. Urabe, N. Hattori [et al.]. – Text: visual // *Stroke*. – 2001. – Vol. 7. – P. 1481-1486.

337. Polymorphisms of genes CYP2D6, ADRB1, and GNAS1 in pharmacokinetics and systemic effects of ophthalmic timolol. A pilot study / T. Nieminem, H. Uusitalo, J. Maenpaa [et al.]. – Text: visual // Eur J Clin Pharmacol. – 2005. – Vol.61, No 11. – P. 811– 819.
338. Postgenomic and nanotechnological innovations. ApoE (apolipoprotein E) = Web page in Russian: «ПИННИ» (Постгеномные и нанотехнологические инновации) ApoE (аполипопротеин E). – Text: electronic. – URL: <http://пинни.рф/information/genes-information/132.html> (03 мая 2021)
339. Post-myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention After MI in a Large Real-world Population / C.A. Huber, M.R. Meyer, J. Steffel [et al.]. – Text: visual // Clin Ther. – 2019. – Vol. 41, No 1. – P.107-117.
340. Prediction of high risk of non-adherence to antiplatelet treatment. / A. Kubica, K. Obonska, M. Kasprzak [et al.]. – Text: visual //Kardiol Pol. – 2016. – Vol. 74, No 1. – P. 61–67.
341. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H.J. Ward – Text: visual // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2008. –Vol. 10, No 5. – P. 348-354.
342. Predictors of Low Clopidogrel Adherence Following Percutaneous Coronary Intervention / P. Muntner, D.M. Mann, M. Woodward [et al.]. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2011. – Vol. 108, No6. – P. 822– 827.
343. Pre-hospital electrocardiogram triage with telemedicine near halves time to treatment in STEMI: A meta-analysis and meta-regression analysis of non-randomized studies / N.D. Brunetti, L. De Gennaro, M. Correale [et al.]. – Text: visual // Int J Cardiol. – 2017. – Vol.232. – P.5–11.
344. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry / J.A. Spertus, R. Kettelkamp, C. Vance [et al.]. – Text: visual // Circulation. – 2006. – Vol. 113, No 24. – P. 2803–2809.

345. Procopciuc, L. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene / L. Procopciuc, T. Popescu, G. Jebeleanu [et al.]. – Text: visual // *J Cell Mol Med.* – 2002. – Vol. 6, No 2. – P. 245– 250.
346. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients / E. Rapsomaniki, A. Shah, P. Perel [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol.35, №13. – P. 844–852.
347. Prolonged Fever After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Long-Term Cardiac Outcomes / C. Kawashima, Y. Matsuzawa, E. Akiyama [et al.]. – Text: visual // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, No 7. – P. e005463. 87
348. Propensity score matching and randomization / G. Mnatzaganian, D.C. Davidson, J.E. Hiller, P. Ryan. – Text: visual // *J Clin Epidemiol* – 2015. – Vol. 68, No 7. – P. 760-768.
349. Racial differences in the frequencies of cardiac beta 1-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C / J.D. Moore, D.A. Mason, S.A. Green [et al.]. – Text: visual // *Hum Mutat.* – 1999. – Vol.14, No 3. – P. 271.
350. Real-time optical recording of β 1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol / F. Rochais, J.-P. Vilaradaga, V.O. Nikolaev [et al.]. – Text: visual // *J Clin Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 229-235.
351. Reasonable incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention: The SYNTAX Revascularisation Index / P. Généreux, C.M. Campos, M. Yadav [et al.]. – Text: visual // *EuroIntervention.* – 2015. – No 11. – P. 634–642.
352. Recommendations on the utilization of telemedicine in cardiology / M. Gruska, G. Aigner, J. Altenberger [et al.]. – Text: visual // *Wien Klin Wochenschr.* – 2020 – Vol. 132, №23-24. – P. 782-800.
353. Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction / W.J. Kikkert, L.P. Hoebbers, P. Damman [et al.]. – Text: visual // *Am J Cardiol.* – 2014. – Vol. 113, No 2. – P. 229-235.
354. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis / J.L.

- Mega, T. Simon, J.P. Collet [et al.]. – Text: visual // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 1821–1830.
355. Relation of admission glucose levels, short-and long-term (20-year) mortality after acute myocardial infarction / J.W. Deckers, R.T. van Domburg, M. Akkerhuis [et al.]. – Text: visual // Am J Cardiol. – 2013. – Vol. 112, No9. – P. 1306–1310.
356. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes / N. Parthiban, A. Esterman, R. Mahajan [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2015. – Vol.65. – P.2591–2600.
357. Renin–angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition / A.D. Hingorani, H. Jia, P.A. Stevens [et al.]. – Text: visual // J Hypertens. – 1995. – Vol.13. – P. 1602–1609.
358. Rip, J. Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation / J. Rip. – Text: visual // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 1236–1245.
359. Risk factors for adverse outcomes of patients with acute coronary syndrome: single-centre experience with long-term follow-up of treated patients / M. Grabowski, K.J. Filipiak, G. Opolski [et al.]. – Text: visual // J Kardiol Pol. – 2018. – Vol. 76, No 5. – P. 881–888.
360. Risser, J. Development and psychometric evaluation of the Self-efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease / J. Risser, T.A. Jacobson, S. Kripalani. – Text: visual // J Nurs Meas. – 2007. – Vol. 15, No 3. – P. 203–219.
361. Roffi, M. The obstacle course of reperfusion for STEMI in the COVID-19 pandemics / M. Roffi, G. Guagliumi, B. Ibanez. – Text: visual // Circulation. – 2020. – Vol.141. – P. 1951–1953.
362. Schamroth, C. Management of acute coronary syndrome in South Africa: insights from the ACCESS (Acute Coronary Events - a Multinational Survey of Current Management Strategies) registry / C. Schamroth; ACCESS South Africa investigators. – Text: visual // Cardiovasc J Afr. – 2012. – Vol. 23, No 7. – P.365–370.

363. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry / S. Urbinati, Z. Olivari, L. Gonzini [et al.]. – Text: visual // *Eur J Prev.* – 2015. – Vol. 22, No 12. – P.1548–1556.
364. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy / Y. Magnusson, M.C. Levin, R. Eggertsen [et al.]. – Text: visual // *Clin Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 78, No 3. – P. 221-231.
365. Sex and gender differences in presentation, treatment and outcomes in acute coronary syndrome, a 10 year study from a multi-ethnic Asian population: The Malaysian National Cardiovascular Disease Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) registry / C.Y. Lee, K.T. Liu, H.T. Lu [et al.]. – Text: visual // *PLoS.* – 2021. – Vol. 16, No 2. – P. e0246474.
366. Sex Differences in Treatments, Relative Survival, and Excess Mortality Following Acute Myocardial Infarction: National Cohort Study Using the SWEDEHEART Registry / OA. Alabas, CP. Gale, M. Hall [et al.]. – Text: visual // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6, No 12. – P. e007123.
367. Sex-related trends in mortality in hospitalized men and women after myocardial infarction between 1985 and 2008: equal benefit for women and men / S.T. Nauta, J.W. Deckers, R.T. van Domburg [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, No18. – P. 2184–2189.
368. Sex-specific trends in 4-year survival in 37 276 men and women with acute myocardial infarction before the age of 55 years in Sweden, 1987–2006: a register-based cohort study / S. Nielsen, L. Bjorck, J. Berg [et al.]. – Text: visual // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4, No5. – P. e004598.
369. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008 / S.T. Nauta, J.W. Deckers, K.M. Akkerhuis [et al.]. – Text: visual // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, No 10. – P. 2043–2047.

370. Simultaneous subacute thrombosis of bare metal coronary stents in two different arteries early after clopidogrel cessation / U. Canpolat, H. Yorgun, E. Atalar [et al.]. – Text: visual // *Cardiol J.* – 2012. – №19. – P.309-313.
371. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / R.J. Goldberg, K. Currie, K. White [et al.]. – Text: visual // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 93, No 3. – P. 288-293.
372. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial / M.J. Price, P.B. Berger, P.S. Teirstein [et al.]. – Text: visual // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 1097–1105.
373. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation / A. Jeremias Jr, B. Sylvia, J. Bridges [et al.]. – Text: visual // *Circulation.* – 2010. – Vol. 109. – P. 1930–1932.
374. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure / S.C. Nigls, R.A. Clark, R. Dierckx [et al.]. – Text: visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol.10. – P. CD007228.
375. ST-segment abnormalities are associated with long-term prognosis in non-STsegment elevation acute coronary syndromes: The ERICO-ECG study / R.M. Brandão, N. Samesima, C.A. Pastore [et al.]. – Text: visual // *J Electrocardiol.* – 2016. – Vol. 49. – P. 411–416.
376. Sui, X. The angiotensinogen gene M235T polymorphism and acute myocardial infarction risk: a meta-analysis of 22 studies / X. Sui, C. Gao. – Text: visual // *Mol Biol Rep.* – 2013. – Vol.40, No 7. – P. 4439-4445.
377. Synergism between apolipoprotein E ϵ 4 allele and paraoxonase (PON1) 55-M allele is associated with risk of systemativ lupus erythematosus / M. Tanhapour, A. Miri, A. Vaisi-Raygani [et al.]. – Text: visual // *Clinical Rheumatology.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 971-977.
378. TASMINH4 investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an

- unmasked randomised controlled trial / R.J. McManus, J. Mant, M. Franssen [et al.]. – Text: visual // *Lancet*. – 2018. – Vol.391. – P. 949–959.
379. Telemedicine consultation for the clinical cardiologists in the era of COVID-19: present and future. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology / V. Barrios, J. Cosín-Sales, M. Bravo [et al.]. – Text: visual // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2020. – Vol. 73, №11. – P. 910–918.
380. Telemedicine in the face of the COVID-19 pandemic / J. Vidal-Alaball, R. Acosta-Roja, N. Pastor Hernández [et al.]. – Text: visual // *Aten Primaria*. – 2020. – Vol. 52, No 6. – P.418–422.
381. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction / A. Viana-Tejedor, G. Loughlin, F. Fernandez-Aviles [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2015. – Vol. 4, No 5. – P. 461–467.
382. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in heart failure / M. Zakrzewski-Jakubiak, S. de Denus, M.P. Dubé [et al.]. – Text: visual // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol.65, No 5. – P. 742–751.
383. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence / B.L. Svarstad, B.A. Chewning, B.L. Sleath [et al.]. – Text: visual // *Patient Educ Couns.* – 1999. – №37. – P. 113.
384. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts / G.H. Crossley, A. Boyle, H. Vitense [et al.]. – Text: visual // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol.57. – P.1181–1180.
385. The incidence, treatment strategies and outcomes of acute coronary syndromes in the "reperfusion network" of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry / P. Widimsky, M. Zelizko, P. Jansky [et al.]. – Text: visual // *Int J Cardiol*. – 2007. – Vol. 119, No 2. – P.212–219.

386. The lipoprotein lipase Ser447Ter mutation and risk of stroke in the Chinese / S.P. Zhao, Q.G. Tong, Z.J. Xiao [et al.]. – Text: visual // Clin Chim Acta. – 2003. – Vol. 330, № 1–2. – P. 161–164.
387. The M235T Polymorphism in the AGT Gene and CHD Risk: Evidence of a Hardy-Weinberg Equilibrium Violation and Publication Bias in a Meta-Analysis / M.H. Zafarmand, Y.T. van der Schouw, D.E. Grobbee [et al.]. – Text: visual // PLoS One. – 2008. – Vol.25, No 3(6). – P. e2533.
388. The M235T single nucleotide polymorphism in the angiotensinogen gene is associated with coronary artery calcium in patients with a family history of coronary artery disease / P.H. Joshi, H. Xu, R. Lestrangle [et al.]. – Text: visual // Atherosclerosis. – 2013. – Vol.226, No 2. – P. 433-439.
389. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans / S.M. De Morais, G.R. Wilkinson, J. Blaisdell [et al.]. – Text: visual // J Biol Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 15419–15422.
390. The myocardium - protective Gly49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down — regulation / M.C. Levin, S. Marullo, O. Muntaner [et al.]. – Text: visual // J Biol Chem. – 2002. – Vol.277, No 34. – P. 30429–30435.
391. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience / A. Solodky, S. Behar, V. Boyko [et al.]. – Text: visual // Cardiology. – 2005. – Vol. 103, No 1. – P. 44-47.
392. The prevalence, predictors and outcomes of guideline-directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the PROMETHEUS registry / Z. Ge, U. Baber, B.E. Claessen [et al.]. – Text: visual // Catheter Cardiovasc Interv. – 2019. – Vol. 93, No 3. – P. 112-119.
393. The relationship between level of adherence to automatic wireless remote monitoring and survival in pacemaker and defibrillator patients / N. Varma, J. Piccini, J. Snell [et al.]. – Text: visual // J Am Coll Cardiol. – 2015. – Vol.65. – P. 2601–2610.

394. The Role of Pharmacogenomics in Contemporary Cardiovascular Therapy: A position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy / E.F. Magavern, J.C. Kaski, R.M. Turner [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* – 2021. – Feb 26. – P. pvab018. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab018.
395. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 / L. Mandelzweig, A. Battler, V. Boyko [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27, No 19. – P. 2285-2293.
396. Thompson, K. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses / K. Thompson, J. Kulkarni, A.A. Sergejew. – Text: visual // *Schizophr Res.* – 2000. – Vol. 42. – P. 241-247.
397. Time-related changes in determinants of antiplatelet effect of clopidogrel in patients after myocardial infarction / A. Kubica, M. Kasprzak, J. Siller-Matula [et al.]. – Text: visual // *Eur J Pharmacol.* – 2014. – Vol. 742. – P. 47-54.
398. Timóteo, A.T. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes (ProACS): 15 years of a continuous and prospective registry / A.T. Timóteo, J. Mimoso. – Text: visual // *Rev Port Cardiol.* – 2018. – Vol. 37, No 7. – P. 563-573.
399. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003–2010: A multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR) / C.P. Gale, V. Allan, B.A. Cattle [et al.]. – Text: visual // *R Heart.* – 2014. – Vol. 100. – P.582–589.
400. Trends in Platelet Adenosine Diphosphate P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Use and Adherence Among Antiplatelet-Naïve Patients After Percutaneous Coronary Intervention, 2008-2016 / E.J. Dayoub, M. Seigerman, S. Tuteja [et al.]. – Text: visual // *JAMA Intern. Med.* – 2018. – Vol. 178. – P. 943.
401. Trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome: Results from the CZECH registries / P. Tousek, K. Staskova, A. Mala [et al.]. – Text: visual // *European Heart Journal.* – 2017. – Vol. 38, No 1. – P.6496.

402. Ubiquitous mHealth systems and the convergence towards 4G mobile technologies. *M-health: emerging mobile health systems* / R.S.H. Istepanian, S.C. Pattichis, S. Laxmiinarayan [et al.]. – London: Springer, 2006. – P. 3–14. –Text: visual.
403. Under-prescribing and non-adherence to medications after coronary bypass surgery in older adults: strategies to improve adherence / D. Sengstock, P. Vaitkevicius, A. Salama [et al.]. – Text: visual // *Drugs Aging*. – 2012. – Vol. 29. – P. 93-103.
404. Urbinati, S. Cardiac rehabilitation after STEMI / S. Urbinati, E. Tonet. – Text: visual // *Minerva Cardioangiol*. – 2018. – Vol.66, №4. – P.464-470.
405. Use of remote monitoring is associated with lower risk of adverse outcomes among patients with implanted cardiac defibrillators / J.G. Akar, H. Bao, P.W. Jones [et al.]. – Text: visual // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2015. – Vol.8. – P.1173–1180.
406. Using big data from health records from four countries to evaluate chronic disease outcomes: a study in 114 364 survivors of myocardial infarction / E. Rapsomaniki, M.Thuresson, E.Yang [et al.]. – Text: visual // *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. – 2016. – Vol. 2, No 3. – P.172–183.
407. Utilization of early invasive management strategies for high risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative / D.L. Bhatt, M.T. Roe, E.D. Peterson [et al.]. – Text: visual // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, No17. – P.2096–2104.
408. Variability within alpha- and beta-adrenoreceptor genes as a predictor of cardiovascular function at rest and in response to mental challenge / J.M. McCaffery, M.F. Pogue-Geile, R.E. Ferrell [et al.]. – Text: visual // *J Hypertens*. – 2002. – Vol. 20, No 6. – P. 1105-1114.
409. Wang, W.Z. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a metaanalysis / W.Z. Wang. – Text: visual // *J Geriatr Cardiol*. – 2013. – Vol. 10, No 1. – P.59–65.
410. Weekend versus weekday mortality in ST-segment elevation acute myocardial infarction patients between 1985 and 2008 / S.M. Snelder, S.T. Nauta, K.M. Akkerhuis [et al.]. – Text: visual // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 168, No 2. – P. 1576–1577.

411. What is eHealth (4): a scoping exercise to map the field / C. Pagliari, D. Sloan, P. Gregor [et al.]. – Text: visual // J Med Internet Res. – 2005 – Vol. 7, №1. – P. e9.
412. White coat adherence over the first year of therapy in pediatric epilepsy / A.C. Modi, L.M. Ingerski, J.R. Rausch [et al.]. – Text: visual // J.Pediat. – 2012. – Vol. 161. – P. 695–699.
413. WHO Group Consultation on Health Telematics. A health telematics policy in support of WHO's Health-for-all strategy for global health development: report of the WHO Group Consultation on Health Telematics (Geneva, 11-16 December 1997) / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 1998). – Text: electronic. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63857>
414. WHO Global Observatory for eHealth. (2010). Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth / World Health Organization. – Text: electronic. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44497>
415. Winkelmann, B.R. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. / B.R. Winkelmann. – Text: visual // Am Heart J. – 1999. – Vol. 137, No. 4 (Pt 1). – P. 698-705.