

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

*На правах рукописи*

ПАРШИКОВА

Елена Николаевна

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ  
КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ СО СТОЙКИМ ПОДЪЕМОМ  
СЕКМЕНТА ST, НЕ ПОЛУЧИВШИХ РЕПЕРФУЗИОННУЮ ТЕРАПИЮ

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Филиппов Евгений Владимирович

Рязань - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Бремя инфаркта миокарда .....	10
1.2. Организация медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....	15
1.3. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их вклад в развитие инфаркта миокарда.....	21
1.4. Причины непроведения реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....	30
1.5. Организация медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом в регионе с высокой долей населения старше трудоспособного возраста.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Дизайн исследования .....	34
2.2. Оценка реперфузионной терапии .....	37
2.3. Оценка летальности .....	38
2.4. Этические аспекты исследования.....	40
2.5. Методы статистической обработки.....	40
2.6. Описание выборки .....	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	46
3.1. Характеристика пациентов в зависимости от типа реперфузии .....	46
3.2. Оценка ассоциаций различных факторов с непроведением реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....	47
3.3. Оценка реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST .....	53
3.4. Летальность пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.....	59
3.5. Предикторы смерти от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, не получивших реперфузионную терапию .....	62

3.6. Ассоциации различных факторов с непроведением реперфузионной терапии в зависимости от места проживания .....	68
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	85
ВЫВОДЫ .....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Несмотря на значительное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все еще остаются вопросы, связанные с ведением пациентов с острым коронарным синдром и, в частности, с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

В мире, согласно данным ВОЗ, ежегодно развивается около 7 000 000 ИМ. При этом, к 2030 году планируется увеличение их количества до более чем 9 000 000. Около 80% всех смертей, ассоциированных с ИМ, происходят в странах с низким и средним уровнем экономического развития [211].

В Российской Федерации проводился и проводится целый ряд исследований и регистров, посвященных оценке частоты, выживаемости, качеству диагностики и лечения ИМ. Так, по данным регистра РЕКОРД-3, в 2015 году частота диагнозов ИМ составила 131 000, в то время как диагнозов острый коронарный синдром (ОКС) – в 2 раза больше – 240 000 [89,91]. Следует отметить, что достоинством этого исследования является то, что в него включались и ИМ, произошедшие уже во время госпитализации пациента в стационар по поводу другого заболевания.

Данные Росстата и статистического ежегодника (2019, Росстат) Российской Федерации также демонстрируют постепенное снижение заболеваемости и смертности от ИМ, которое, однако, является незначительным [74].

В последние несколько десятилетий организация помощи пациентам с ОКС кардинально изменилась. Стандартом оказания медицинской помощи при ИМпST стала реперфузионная терапия: фармакоинвазивный подход, первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболитическая терапия (ТЛТ) [10].

Создание системы медицинской помощи пациентам с ИМ, иначе говоря, «инфарктной» сети, позволяет снизить летальность от него до 4-7% [135,142,150]. Однако, существует целый ряд других важных моментов, которые способны «затормозить» ее положительную динамику. Это особенности транспортировки пациента, возможность передачи ЭКГ в экспертный (дистанционный) центр, достаточная квалификация медицинского персонала на всех этапах оказания медицин-

ской помощи, современное оборудование и т.д. Кроме этих факторов важным еще является и оценка состояния пациента, его возраст, наличие/отсутствие факторов риска, а также сопутствующая патология, которая может значительно отягощать течение ИМ. Панель традиционных факторов риска также может оказывать значимое влияние и делать существенный вклад в неблагоприятные исходы у пациентов с ИМпСТ.

Основные исследования, посвященные смертности и летальности от ИМпСТ, были проведены на рубеже 2010-х годов. С тех пор ситуация значительно изменилась, благодаря внедрению новых технологий, лекарственных препаратов, маршрутизации пациентов. Однако, в ряде регионов Российской Федерации летальность и смертность от ИМпСТ остается все еще достаточно высокой [5,31,32]. Для этого, вероятно, имеется целый ряд причин, заключающийся в нестандартизированных подходах к ведению пациентов в различных медицинских организациях, неоправданном отказе от проведения реперфузионной терапии, скорости доставки пациента на специализированные койки и т.д. Различные социально-экономические и географические условия также могут менять подходы к ведению пациентов [135,142].

Учитывая все это, необходимо изучение стратегий ведения пациентов с ИМпСТ, а также факторов, способствующих непроведению реперфузионной терапии в регионе с высокой долей лиц старше трудоспособного возраста, с созданной «инфарктной» сетью и возможностью проведения чрескожных коронарных вмешательств, а также оценка смертности от данного заболевания и факторов на нее влияющих с целью разработки мероприятий, направленных на устранение недостатков медицинской помощи, которые существуют на сегодняшний день.

### **Цель исследования**

Оценить предикторы смерти от всех причин и особенности ведения пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, для оптимизации тактики ведения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить летальность и смертность от всех причин за 18 месяцев в зависимости от типа реперфузионной терапии.
2. Оценить недостатки медицинской помощи у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию.
3. Оценить предикторы непроведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ в зависимости от места проживания.
4. Оценить предикторы смерти от всех причин в течение 18 месяцев у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию.

### **Научная новизна работы**

1. Впервые проведен комплексный анализ причин непроведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ. Показано, что наличие хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек ограничивало использование тромболитической и другой терапии у данной группы пациентов.

2. Установлены предикторы смерти от всех причин у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию. Их наличие у пациентов должно расцениваться как маркер такого неблагоприятного исхода, как смерть от всех причин. К ним относятся значительное повышение маркеров некроза миокарда и наличие хронической сердечной недостаточности.

3. Впервые оценена эффективность различных реперфузионных стратегий у пациентов с ИМпСТ на фоне внедрения современных технологий оказания медицинской помощи. Выявлено, что наиболее эффективной стратегией ведения таких пациентов для небольшого региона со значительной долей населения старше трудоспособного возраста является фармакоинвазивный подход.

### **Теоретическая значимость работы**

Исследование продемонстрировало факторы, ассоциированные с со смертностью от всех причин у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионной терапии. Это позволяет сформировать прогностическую шкалу, которая будет оценивать риск смерти пациентов при госпитализации в стационар

с целью оптимизации их терапии. Кроме того, исследование дало возможность понять причины непроведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпST при возможности оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

### **Практическая значимость работы**

Исследование позволило проследить летальность и смертность от всех причин у пациентов с ИМпST в настоящих социально-экономических условиях на фоне использования современных методов лечения. При этом оценена летальность в зависимости от типа реперфузионной терапии. Выявлены предикторы смертности от всех причин у пациентов с ИМпST, не получивших реперфузионную терапию. Также выявлены предикторы непроведения тромболитической терапии и в целом от реперфузионной терапии, что имеет важное практическое значение, поскольку требует коррекции программы снижения смертности от БСК и программ обучения кардиологов, терапевтов и врачей общей практики. Кроме того, необходима дополнительная оценка эффективности диспансерного наблюдения пациентов с ХСН, АГ, перенесенным ИМпST.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов проведенного исследования опирается на тщательное изучение и глубокий анализ материала, а также статистическую обработку результатов с использованием как стандартных методик современной медицинской статистики, так и регрессионного анализа. Выводы и практические рекомендации базируются на результатах, которые были получены в ходе исследования. Во время работы анализу был подвергнут достаточный объем отечественной и зарубежной литературы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. За 18 месяцев наблюдения наиболее низкая частота смерти от всех причин наблюдалась в группе пациентов с ИМпST в рамках фармакоинвазивного подхода (13,1%). Наиболее высокая смертность от всех причин за 18 месяцев наблюдалась в группе пациентов, не получивших реперфузионную терапию (42,3%). Во всех группах наблюдения в зависимости от стратегии

реперфузионной терапии за 18 месяцев наблюдалось постепенное значимое увеличение смертности. В рамках госпитализации и впоследствии стратегиями, продемонстрировавшими, наиболее низкую летальность, являлись стратегия ЧКВ и фармакоинвазивного подхода. Терапия в стационаре у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, не оказывала влияния на риски смерти от всех причин в рамках 18-месячного периода наблюдения.

2. В 26,5% случаев при ИМпСТ причина непроведения реперфузионной терапии, по данным медицинской документации, не установлена. Предикторами непроведения реперфузионной терапии в исследовании являлись: прием статинов, наличие ХБП, наличие ХСН, проживание вне областного центра, длительность симптомов более 12 часов. Предикторами непроведения реперфузионной терапии у пациентов, проживающих вне областного центра, были: наличие ХСН в анамнезе, наличие АГ в анамнезе.

3. Предикторами смертности от всех причин за 18 месяцев у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионной терапии, являются: МВ КФК более 5 ВГН, ФВ ЛЖ менее 50%, терапия диуретиками до госпитализации, госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины, кафедры факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практику работы кардиологических отделений ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», регионального сосудистого центра ГБУ РО «Областная клиническая больница».

### **Апробация работы**

Результаты исследований были доложены на научно-практической конференции «День тромбоза - 2020» (Рязань, 2020), Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2020), Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания



ВУЗа на Рязанской земле (Рязань, 2020), межкафедральном совещании кафедр поликлинической терапии и профилактической медицины, госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, факультетской терапии с курсом терапии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, 2020).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 1 статья в журнале, входящем в цитатно-аналитическую базу данных SCOPUS, 2 – в журналах, включенных ВАК при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы содержит 96 отечественных и 116 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 23 таблицами.

### **Личный вклад автора**

Автором лично проанализированы современные литературные источники по изучаемой проблеме. С участием автора сформулирована тема исследования, определены цели и задачи, разработаны методы его проведения, составлена первичная документация.

Лично автором организовано и осуществлено получение первичной информации по исследованию с дальнейшим перенесением в базу данных с последующим статистическим расчетом и анализом результатов. Проанализированы данные медицинских карт стационарного больного и медицинских карт амбулаторного больного (в случае необходимости). Кроме того, автором произведен сбор конечных точек, сформулированы выводы и определены практические рекомендации.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Бремя инфаркта миокарда

Несмотря на все достижения современной медицины инфаркт миокарда (ИМ) остается значимой патологией и в 21 веке во всех странах мира. По данным национальных баз данных в США ежегодно госпитализируется более 1 миллиона человек с диагнозом острый коронарный синдром [150]. При этом, доля диагностированных инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в течение госпитализации, по данным различных исследований, варьирует от 29 до 47% (рис. 1) [167]. Эта цифра не включает бессимптомные ИМ, которые не являлись причиной госпитализации.

В мире, согласно данным ВОЗ, ежегодно происходит около 7 000 000 ИМ (рисунок 1). При этом к 2030 году планируется увеличение их количества до более чем 9 000 000. Около 80% всех смертей, ассоциированных с ИМ, происходят в странах с низким и средним уровнем экономического развития [148,167,211].

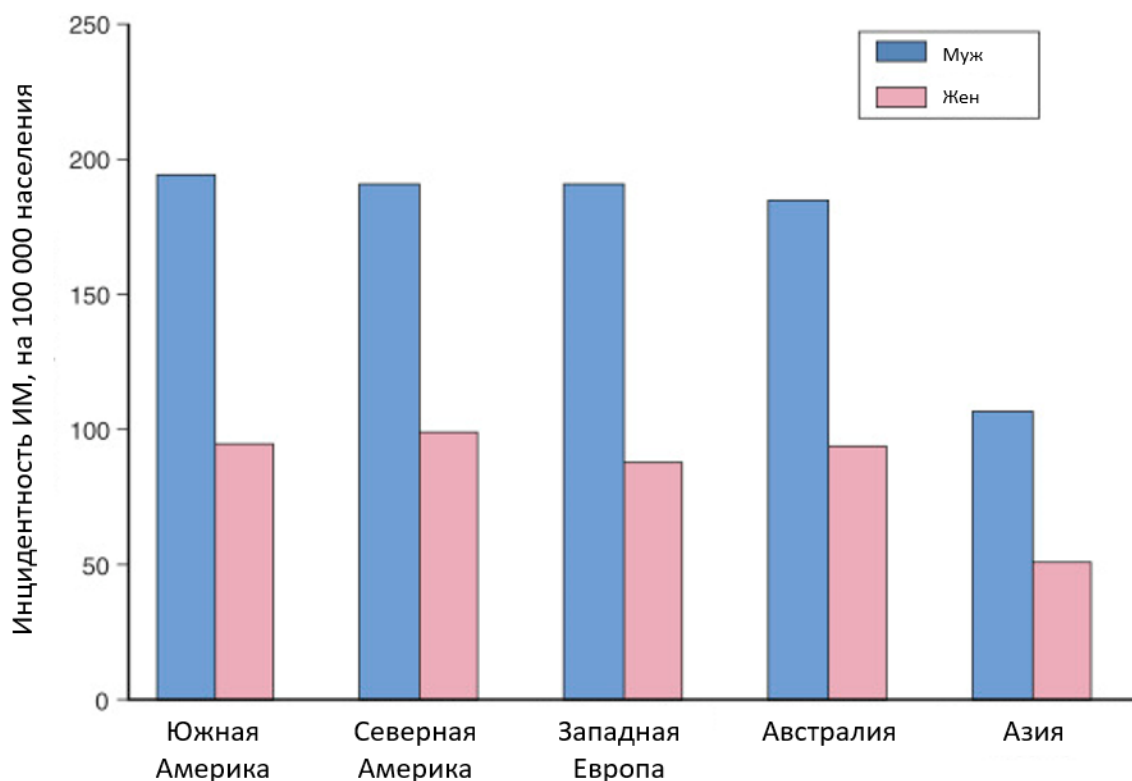


Рисунок 1 - Инцидентность ИМ в различных регионах мира (на 100 000 населения) (адаптировано из [167])

Исследование в Миннесоте (США) продемонстрировало, что инцидентность ИМ с 1976 по 2006 годы снизилась на 20%. Следует отметить, что одним из критериев ИМ было повышение КФК-МВ. Однако, данный фермент менее чувствителен, чем тропонины и не повышается приблизительно в 25% случаев ИМ [147].

В крупном популяционном исследовании ARIC, включившем около 360 000 лиц 35-74 лет также оценивались пациенты с возможным и определенным ИМ. В период с 1987 по 1996 год было госпитализировано 14 942 таких больных. Было выявлено, что за период наблюдения наблюдалась незначимая тенденция к увеличению инцидентности ИМ у мужчин и женщин на 4,1% и 3,9% соответственно. Частота повторных ИМ за 9 лет, наоборот, снизилась на 1,9% и 2,1% у данного пола. Кроме того, снизилась и частота фатальных ИМ на 6,1% и 6,2% соответственно. Среди трендов исследования авторы отмечают увеличение медианы возраста пациентов с ИМ и увеличение пропорции лиц с сахарным диабетом и артериальной гипертензией, а также отсутствие изменений в смертности в долгосрочной перспективе [180].

Еще в одном исследовании, включившем пациентов, госпитализированных в период с 1975 по 1995 гг. отмечалась волнообразная инцидентность первого ИМ [10]. В период 1975-1981 гг она нарастала (до 272,0 случаев на 100 000 населения), затем до 1990 года уменьшалась и затем снова несколько нарастала к 1995 году (184,0 случаев на 100 000 населения) [51,119].

В целом инцидентность ИМ постепенно снижается. При этом увеличивается частота ИМ без подъема сегмента ST, а ИМпST – снижается (рисунок 2) [212].

В настоящее время наблюдается постепенное снижение количества смертей, ассоциированных как с ИМпST, так и в целом с ИМ. Так, по данным АНА (American Heart Association), летальность от ИМпST колеблется в пределах 5-6% в течение госпитализации и достигает 7-18% в течение 1 года [150].

В Российской Федерации проводился и проводится целый ряд исследований и регистров, посвященных оценке частоты, выживаемости, качеству диагностики и лечения ИМ. Так, по данным регистра РЕКОРД-3, в 2015 году частота диагно-

зов ИМ составила 131 000, в то время как диагнозов острый коронарный синдром (ОКС) – в 2 раза больше – 240 000. Следует отметить, что достоинством этого исследования является то, что в него включались и ИМ, произошедшие уже во время госпитализации пациента в стационар по поводу другого заболевания [89,91].

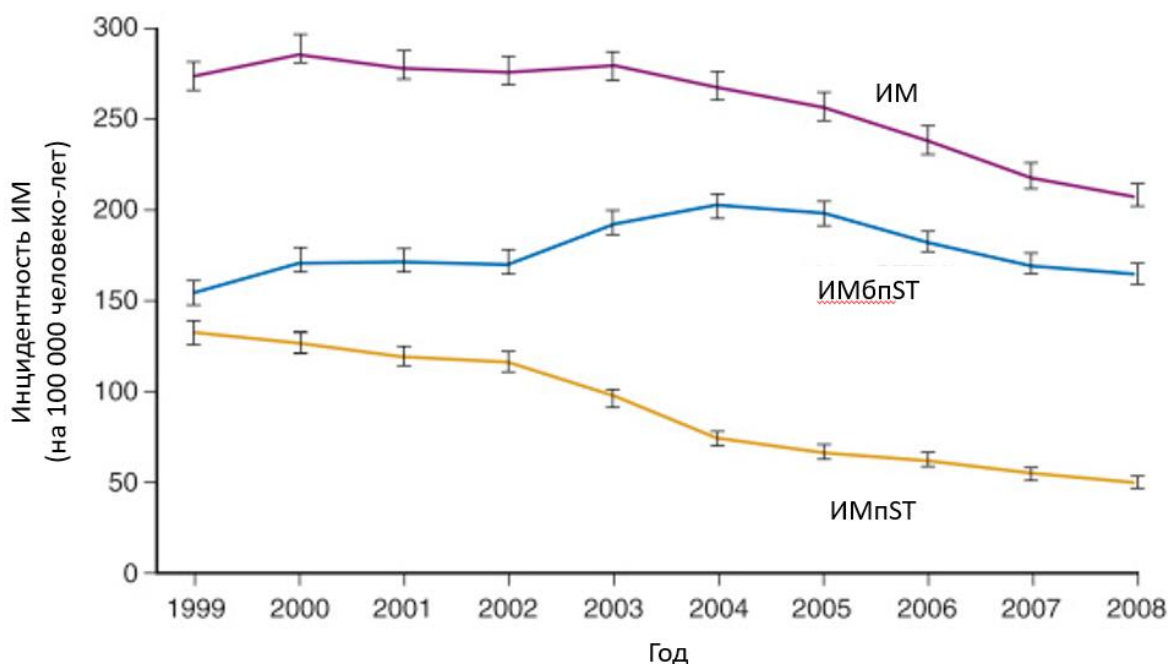


Рисунок 2 - Инцидентность ИМ, ИМпST и ИМ без подъема сегмента ST с 1999 по 2008 гг (адаптировано из [212])

Данные Росстата и статистического ежегодника (2019, Росстат) Российской Федерации также демонстрируют постепенное снижение заболеваемости и смертности от ИМ, которое, однако, является незначительным [74].

Анализ динамики смертности от ИБС в Российской Федерации с 2001 по 2017 гг. среди трудоспособного населения показал ее снижение в 1,6 раз с 106,1 до 65,7 на 100 тыс. населения, при этом снижение смертности от острого ИМ было менее выражено – в 1,3 раза с 11,5 до 9 на 100 тыс. населения, а снижение смертности от повторного ИМ было еще менее выражено – в 1,3 раза с 3,7 до 2,9 на 100 тыс. населения. Вклад населения трудоспособного возраста в смертность

от острого ИМ и повторного ИМ в 2017 г. был выше, чем при ИБС и составлял 17% и 16% соответственно [23].

В докладе С.А. Бойцова, посвященном итогам работы кардиологической службы за 2019 год, отмечается, что смертность от болезней системы кровообращения, ИБС и ИМ продолжает постепенно снижаться (рисунки 3, 4, 5), однако, такая тенденция прослеживается не во всех Федеральных округах.

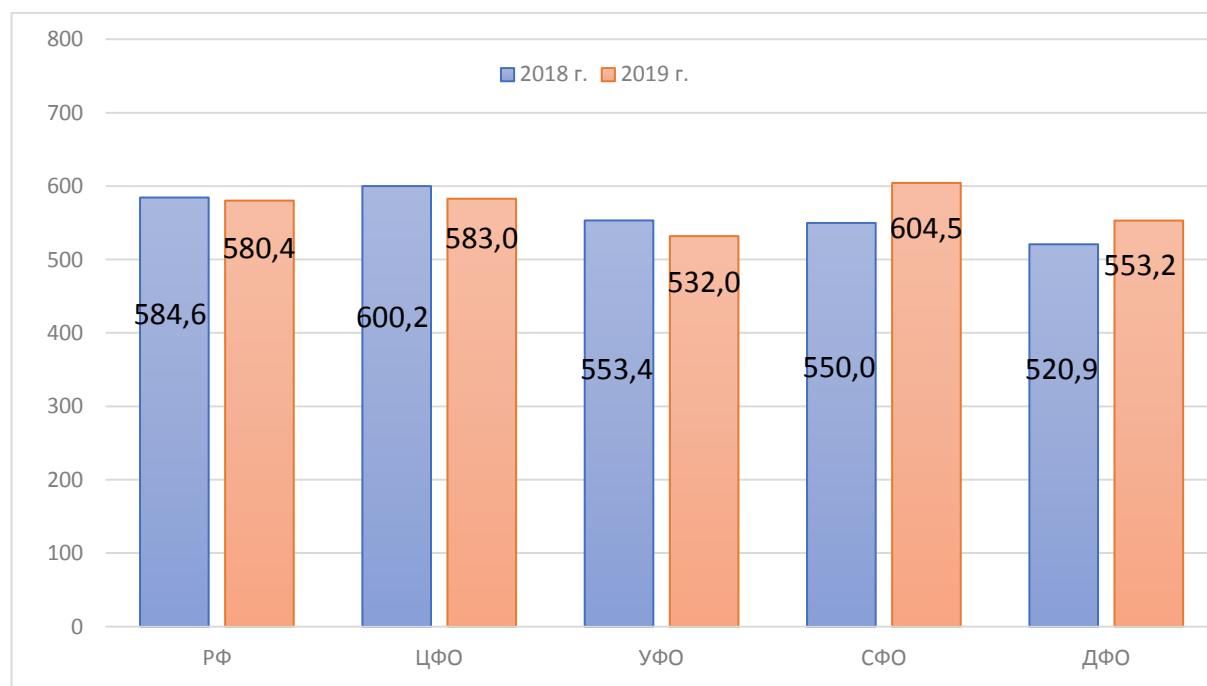


Рисунок 3 - Динамика смертности от болезней системы кровообращения (на 100 000 населения) за 2018-2019 гг, (Росстат, 2020) [74]

В докладе Всемирной организации здравоохранения отмечается, что в 2012 году вклад ИБС в смертность от всех причин составил 13,2% (около 7 400 000 человек). При этом ранжирование стран по уровню доходов демонстрирует, что в странах с их низким уровнем является минимальной (около 39,0 на 100 000 населения), а в странах с высоким уровнем – может достигать 158,0 на 100 000 населения). Такая же тенденция прослеживается и при оценке заболеваемости и смертности от ИМ [30,102,103].

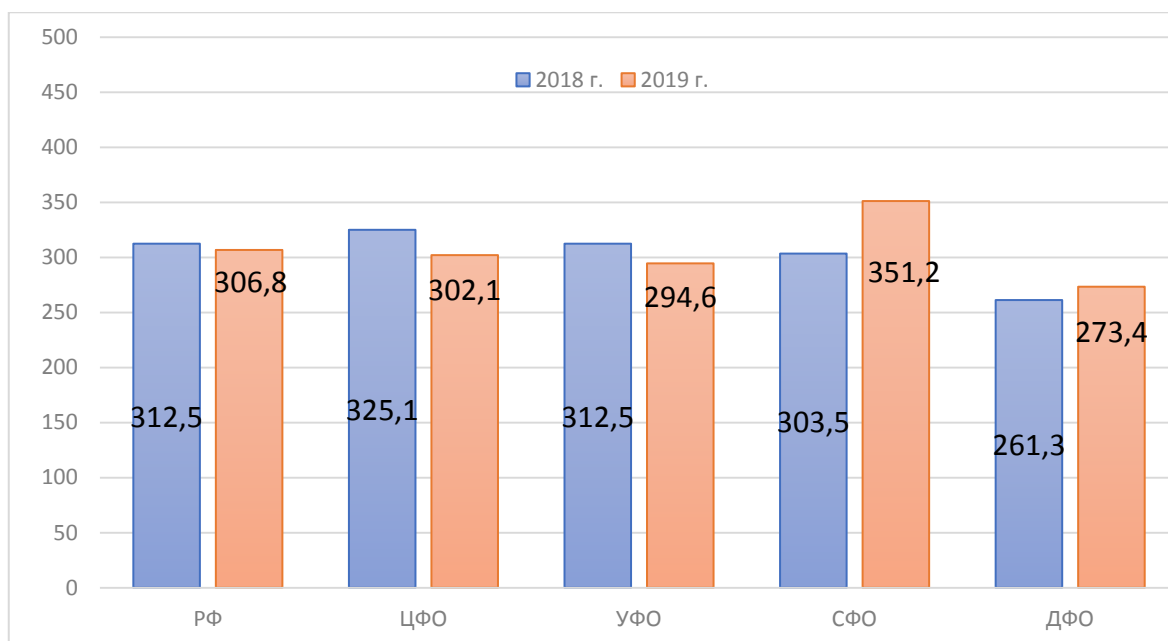


Рисунок 4 - Динамика смертности от ИБС (на 100 000 населения)  
за 2018-2019 гг, (Росстат, 2020) [74]

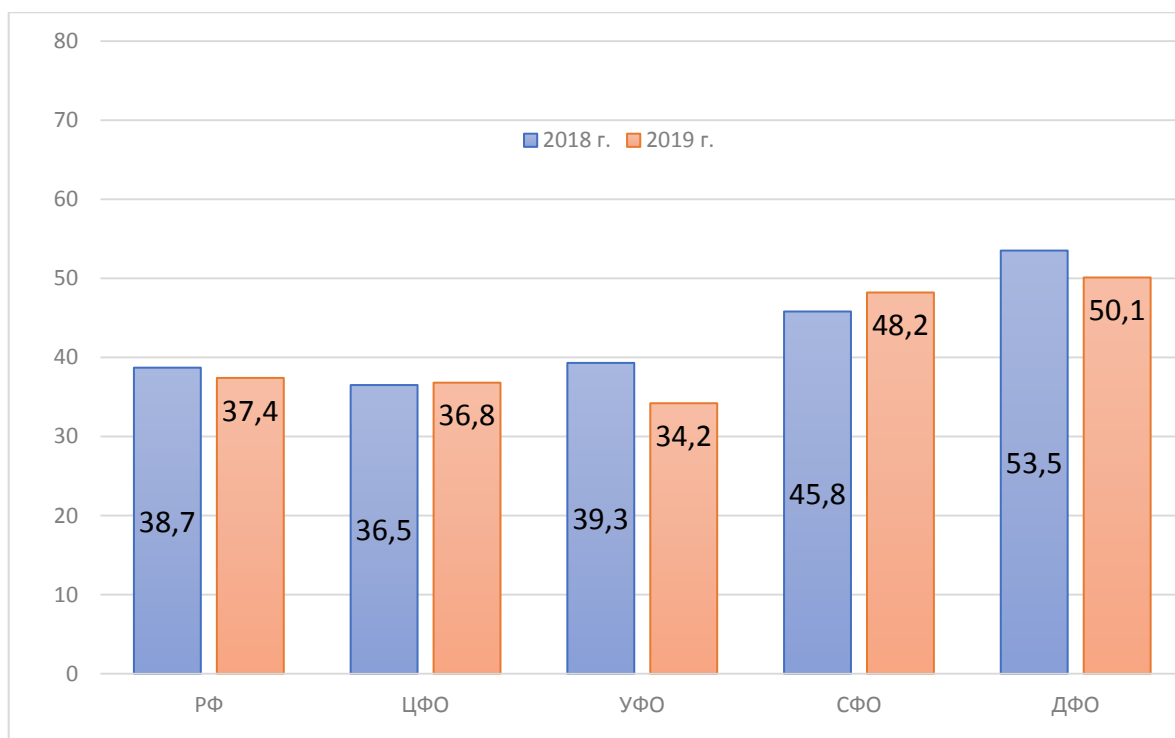


Рисунок 5 - Динамика смертности от ИМ (на 100 000 населения)  
за 2018-2019 гг, (Росстат, 2020) [74]

Однако, не только уровень дохода определяет смертность от ИМ, но и организация медицинской помощи пациентам с ОКС.

## **1.2. Организация медицинской помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

В последние несколько десятилетий организация помощи пациентам с ОКС кардинально изменилась и это привело к значимому снижению смертности от ИМ [126,127,128,152,155]. Стандартом оказания медицинской помощи при ИМпST стала реперфузионная терапия: фармакоинвазивный подход (ФИП), первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или тромболитическая терапия (ТЛТ) [12,30-32,136,154,173,188]. Было проведено множество исследований, сравнивающих данные подходы (таблица 1) [28-32,72,137,157,186,196,205-208]. Многовариантный сетевой анализ данных исследований, проведенный R. Fazel с соавт. в 2020 году, продемонстрировал преимущество первичного ЧКВ для снижения риска смерти от всех причин (отношение шансов (ОШ) 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61-0,89,  $p=0,002$ ) [138].

Дополнительно в этой работе еще оценивался риск реинфаркта, инсульта и больших кровотечений. Так риск развития повторного инфаркта/рецидива ИМ снижался при использовании любого метода реперфузии: первичное ЧКВ – ОШ 0,38, 95% ДИ 0,29-0,50,  $p<0,001$ ; фармакоинвазивный подход – ОШ 0,53, 95% ДИ 0,37-0,75,  $p<0,001$ ; отсроченное ЧКВ - ОШ 0,52, 95% ДИ 0,36-0,76,  $p=0,001$ . Снижение риска инсульта было продемонстрировано только при использовании первичного ЧКВ (ОШ 0,38, 95% ДИ 0,24-0,60,  $p<0,001$ ), а риск больших кровотечений оставался неизменным, независимо от использованного подхода к реперфузии [138].

Различные подходы к реперфузионной терапии при ИМпST, а также различные социально-экономические условия сформировали различные подходы к организации медицинской помощи в мире [31-32,58,64,66,140,182-184].

Таблица 1 - Исследования, сравнивающие различные подходы к ведению пациентов с ИМпСТ (адаптировано из [138])

Название исследования и год публикации	Количество пациентов	Лечение	Период наблюдения в днях	Смерть	Рейнфаркт	Инсульт	Большие кровотечения
PRAGUE <sup>7</sup> (2000)	99	ТЛТ	30	14	10	1	НД
	101	Первичное ЧКВ		7	1	0	
	100	Отсроченное ЧКВ		12	7	3	
STOPAMI <sup>21</sup> (2000)	69	ТЛТ	30	5	4	0	2
	71	Первичное ЧКВ		3	2	0	3
STAT <sup>22</sup> (2001)	61	ТЛТ	42	2	8	2	7
	62	Первичное ЧКВ		3	3	1	4
STOPAMI-2 <sup>23</sup> (2002)	81	ТЛТ	30	5	4	1	1
	81	Первичное ЧКВ		2	0	1	1
C-PORT <sup>24</sup> (2002)	226	ТЛТ	42	16	20	8	15
	225	Первичное ЧКВ		12	11	3	29
Zwolle <sup>25</sup> (2002)	41	ТЛТ	30	9	6	3	3
	46	Первичное ЧКВ		3	1	1	5
CAPTIM <sup>26</sup> (2002)	419	ТЛТ	30	16	15	4	2
	421	Первичное ЧКВ		20	7	0	8
SIAM-III <sup>10</sup> (2003)	81	ТЛТ	30	8	2	2	6
	82	Фармакоинвазивный подход		4	2	1	8
DANAMI-2 <sup>27</sup> (2003)	782	ТЛТ	30	61	49	16	НД
	790	Первичное ЧКВ		52	13	9	
PRAGUE-2 <sup>28</sup> (2003)	421	ТЛТ	30	42	13	9	НД
	429	Первичное ЧКВ		29	6	1	
BRAVE <sup>16</sup> (2004)	128	Первичное ЧКВ	30	2	1	0	2
	125	Фармакоинвазивный подход		2	2	1	7
GRACIA-1 <sup>9</sup> (2004)	251	ТЛТ	30	6	4	1	4
	248	Фармакоинвазивный подход		6	3	0	4
APAMIT <sup>29</sup> (2004)	36	Первичное ЧКВ	30	1	1	1	2
	34	Отсроченное ЧКВ		1	0	0	1
CAPITAL AMI <sup>30</sup> (2005)	84	ТЛТ	30	3	11	1	6
	86	Отсроченное ЧКВ		2	4	1	7
Leipzig <sup>31</sup> (2005)	82	ТЛТ	30	4	7	1	5
	82	Отсроченное ЧКВ		2	3	0	4
ADVANCE MI <sup>5</sup>	77	Первичное ЧКВ	30	0	2	НД	8



(2005)	69	Отсроченное ЧКВ		5	1		17
ASSENT-4 <sup>4</sup> (2006)	838	Первичное ЧКВ	90	41	30	1	37
	829	Отсроченное ЧКВ		55	49	22	46
WEST <sup>8</sup> (2006)	100	ТЛТ	30	4	9	0	1
	100	Первичное ЧКВ		1	3	1	1

## Продолжение таблицы 1

	104	Фармакоинвазивный подход		1	6	1	2
SWEDES <sup>32</sup> (2006)	104	ТЛТ	30	4	2	3	НД
	101	Первичное ЧКВ		3	0	0	
HIS <sup>33</sup> (2006)	23	ТЛТ	30	3	1	0	НД
	25	Первичное ЧКВ		1	0	0	
Bialystok <sup>34</sup> (2007)	200	ТЛТ	30	18	11	3	4
	201	Первичное ЧКВ		10	5	1	4
GRACIA-2 <sup>15</sup> (2007)	108	Первичное ЧКВ	30	5	1	0	3
	104	Фармакоинвазивный подход		3	1	1	2
CARESS-in- AMI <sup>13</sup> (2008)	300	ТЛТ	30	14	6	4	7
	298	Фармакоинвазивный подход		9	4	2	10
ATAMI <sup>35</sup> (2008)	162	Первичное ЧКВ	30	9	3	1	0
	151	Отсроченное ЧКВ		1	2	0	0
FINESSE <sup>3</sup> (2008)	806	Первичное ЧКВ	90	36	15	8	21
	828	Отсроченное ЧКВ		43	17	9	39
TRANSFER- AMI <sup>11</sup> (2009)	522	ТЛТ	30	18	30	6	47
	537	Фармакоинвазивный подход		24	18	3	40
NORDISTEMI <sup>12</sup> (2010)	132	ТЛТ	30	3	7	5	3
	134	Фармакоинвазивный подход		3	2	3	2
TRIANA <sup>36</sup> (2011)	134	ТЛТ	30	23	11	4	6
	132	Первичное ЧКВ		18	7	1	5
LIPSIA-STEMI <sup>6</sup> (2011)	78	Первичное ЧКВ	30	4	4	1	2
	80	Отсроченное ЧКВ		5	5	1	2
STREAM <sup>14</sup> (2013)	948	Первичное ЧКВ	30	42	21	5	45
	944	Фармакоинвазивный подход		43	23	15	61
EARLY-MYO <sup>37</sup> (2017)	173	Первичное ЧКВ	30	2	1	0	0
	171	Фармакоинвазивный подход		1	1	0	1

НД – нет данных; ASSENT-4 indicates Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy With Percutaneous Coronary Intervention; ATAMI, Alteplase and Tirofiban in Acute Myocardial Infarction; BRAVE, Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation; CAPTIM, Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction; CARESS-in-AMI, Combined Abciximab Reteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction; C-PORT, Atlantic Cardiovascular Patient Outcomes Research Team; DANAMI-2, Danish Trial in Acute Myocardial Infarction-2; EARLY-MYO, Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction; FINESSE, Facilitated Intervention With Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events; GRACIA, Grupo de Análisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda; LIPSIA-STEMI, Leipzig Immediate Prehospital Facilitated Angioplasty in ST-Segment Myocardial Infarction; NORDISTEMI, Norwegian Study on District Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; PRAGUE, Primary Angioplasty in

Patients Transferred From General Community Hospitals to Specialized PTCA Units With or Without Emergency Thrombolysis; SIAM-III, Southwest German Interventional Study in Acute Myocardial Infarction; STOPAMI, Stent Versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients With Acute Myocardial Infarction; STREAM, Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction; TRANSFER-AMI, Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction; TRIANA, Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio en Ancianos; and WEST, Which Early ST-Elevation Myocardial Infarction Therapy.

Существует несколько основных моделей оказания медицинской помощи пациентам с ОКС [61,135,142,150,158,168]:

1. Венская модель,
2. Французская модель неотложной помощи,
3. Каталонская модель,
4. Чешская модель,
5. Модель Северной Каролины,
6. Голландская модель.

Кроме того, существуют и другие, менее распространенные подходы [109,116,118,123,124,141,162-164,193,194].

Так, венская модель использует 3 ЧКВ-центра на 1 800 000 населения, один из которых круглосуточный. Такой подход привел в Австрии к увеличению числа реперфузий с 66% до 87%, а госпитальная летальность снизилась с 16,0% до 9,5%. С 2004 года по настоящее время процент пациентов, не получающих никакой реперфузии в этой стране сохраняется приблизительно на уровне 13%. В основном это пациенты, имеющие противопоказания к этому виду терапии.

Во Франции в основе оказания медицинской помощи пациентам с ОКС лежит фармакоинвазивный подход, основанный на единой диспетчерской службе скорой и неотложной помощи. За время существования данной модели процент реперфузионной терапии вырос с 49,4% до 74,7%. Кроме того, уровень 30-дневной летальности снизился с 13,7% до 4,4% [61,135,142,150,158].

В основе каталонской модели лежит уменьшение времени до выполнения ЧКВ. Однако, такой подход имеет определенные недостатки. В частности, увеличение количества пациентов, получивших первичное ЧКВ, до 90% привело к тому, что в неподготовленных ЧКВ-центрах увеличилось время до проведения ре-

перфузионной терапии, а ряд пациентов с кардиогенным шоком (до 7,5%) получили в качестве терапии ТЛТ [61,135,142,150,158].

Чешская система включает в себя ЧКВ-центры с максимальной удаленностью не более 100 км, в основном это около или менее 50 км. В каждом центре дежурит кардиолог и время его прибытия в случае работы «по требованию» не превышает 30 минут. Такой подход является одним из самых эффективных и демонстрирует возможность достижения уровня первичного ЧКВ у пациентов с ИМпСТ более чем 90%, а ТЛТ – 1%. При этом особо следует отметить, что частота отказа от реперфузионной терапии у пациентов в Чехии не превышает 7% [61,135,142,150,158].

Северокаролинская модель (штат в США) представляет собой систему ЧКВ-центров, ассоциированных с региональными центрами без возможности проведения ЧКВ. Основным плюсом такой модели является увеличение количества пациентов, которым была проведено ЧКВ в течение 90 минут от первичного медицинского контакта до 89%. Это привело к снижению госпитальной летальности до 5,7%. При этом летальность в группе пациентов, помощь которым была оказана в соответствии с клиническими рекомендациями, составила 2,2% [97,99,101,106,107].

Голландская модель организована на основе компактного проживания населения в стране. ЧКВ-центры расположены так, что все жители страны живут не более 1 часа езды от них, что позволяет использовать преимущественно первичное ЧКВ для лечения пациентов с ИМ [24,41,42].

В Российской Федерации система оказания медицинской помощи пациентам с ИМ построена на стратегии первичного ЧКВ для «компактно» расположенных регионов и фармакоинвазивном подходе для регионов с большой протяженности, где пациент не может быть доставлен в течение 90 минут для проведения ЧКВ [31,76,77,80,85,94,146]. Такой подход характеризуется постепенным снижением смертности от БСК и ИМ (рисунок 6, 7) [92-95]. При этом заболеваемость ИМ имеет незначимую тенденцию к его повышению [23,31,32].

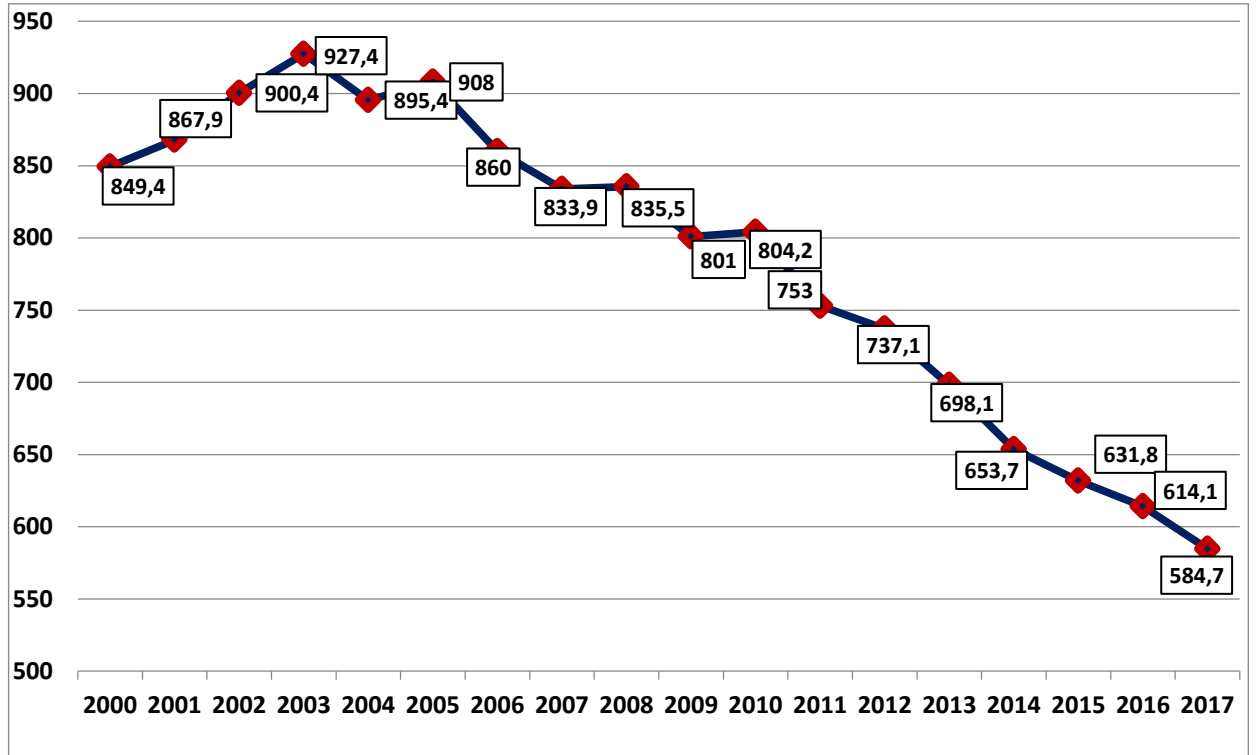


Рисунок 6 - Динамика смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации (на 100 000 населения) (с изменениями из [23])

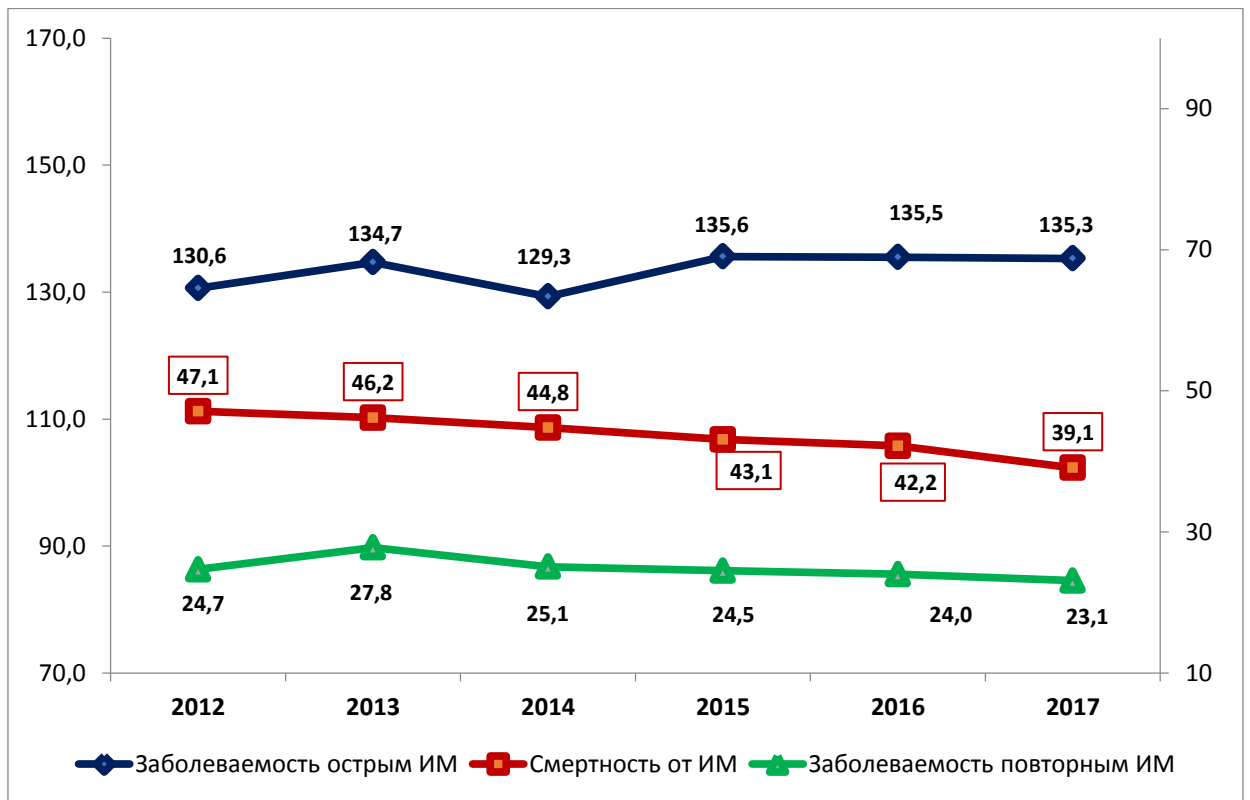


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости и смертности от ИМ в Российской Федерации (на 100 000 населения) (с изменениями из [23])

Создание системы медицинской помощи пациентам с ИМ, иначе говоря, «инфарктной» сети, позволяет снизить летальность от него до 4-7%. Однако, существует целый ряд других важных моментов, которые способны «затормозить» ее положительную динамику. Это особенности транспортировки пациента, возможность передачи ЭКГ в экспертный (дистанционный) центр, достаточная квалификация медицинского персонала на всех этапах оказания медицинской помощи, современное оборудование и т.д. [31,32,56,57].

Однако, кроме этих факторов важным еще является и оценка состояния пациента, его возраст, наличие/отсутствие факторов риска, а также сопутствующая патология, которая может значительно отягощать течение ИМ [175-177,191,192].

### **1.3. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их вклад в развитие инфаркта миокарда**

Заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, являются одной из главных причин смертности во всем мире [111,115,121,125,129,130,131]. Так, по данным базы глобального бремени болезней, в 2016 году причиной около 18% всех смертей в мире была ИБС. При этом, более 75% - смерти в странах с низким или средним уровнем экономического развития [108,122,132,133,134,148,167].

В настоящее время в основе инициации, прогрессирования и развития осложнений атеросклероза лежит концепция факторов риска. Теория модифицируемых факторов риска впервые была опубликована Американской Public Health Service в начале 1940-х годов [11,139,143,145]. Затем Фрамингемское исследование (Framingham Heart Study), используя современные статистические методы, подтвердило ассоциации факторов риска с развитием болезней системы кровообращения [17,52,88,149,153,195,202].

Теория факторов риска включает немодифицируемые: пол, этничность и семейный анамнез. К модифицируемым факторам традиционно относят: курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, психосоциальный стресс, неправильное питание, низкая физическая активность и злоупотребление алкоголем [4,8,9,13,14,19,40,50,81,82]. Распространенность этих факторов вне зависимости от пола, расы, страны проживания прибли-

зительно одинаковая [73,83,87]. Их комбинация повышает вероятность развития инфаркта миокарда более чем до 90% (таблица 2). По данным ВОЗ более 80% преждевременных смертей от КБС связано с этими девятью факторами риска [9,16,17].

Таблица 2 - Влияние факторов риска на развитие инфаркта миокарда (по данным исследования INTERHEART) (адаптировано из [9])

<b>Фактор риска</b>	<b>Отношение шансов (при 99% ДИ), скорректированное многомерным анализом</b>	<b>Атрибутивный риск, скорректированный многомерным анализом</b>
АпоВ/АпоА1	3,25 (2,82-3,76)	49%
Курение	2,87 (2,58-3,19)	36%
Сахарный диабет	2,37 (2,07-2,71)	9,9%
Артериальная гипертензия	1,91 (1,74-2,10)	18%
Абдоминальное ожирение	1,62 (1,45-1,80)	20%
Психосоциальный стресс и депрессия	2,67 (2,21-3,22)	33%
Ежедневное употребление фруктов и овощей	0,70 (0,62-0,79)	14%
Низкая физическая активность	0,86 (0,76-0,97)	12%
Употребление алкоголя	0,91 (0,82-1,02)	7%
Комбинация факторов риска	129	90%

Апо – аполипопротеин; ДИ – доверительный интервал

Одним из первых идентифицированных факторов риска в Фрамингемском исследовании была избыточная масса тела и ожирение [38]. Следует отметить, что они являются не только фактором риска атеросклероза, но и драйвером АГ, дислипидемии и диабета [20,21,22]. Однако, даже «метаболически» здоровые люди с ожирением имеют более высокий риск развития коронарных, цереброваскулярных событий и сердечной недостаточности [18]. Внутриабдоминальный жир также влияет на развитие атеросклероза и повышает риск развития ИБС. Исследования у близнецов продемонстрировали, что генетическая составляющая ожирения выявляется в 40-70% случаев. При этом, в настоящее время уже идентифицировано более 20 локусов, ответственных за развитие этого фактора риска [1,9,47].

По данным исследования ЭССЕ-РФ2 частота ожирения по ИМТ в Российской Федерации составила 31,6% [43,44,69,70]. Если оценивать абдоминальное ожирение, то его частота составила 56,3 в данном исследовании. Кроме этого фактора риска в работе оценена и инцидентность метаболического синдрома. Она составила 31,2% в России. При этом, в Рязанской области она составила 39,5%, а при разделении по половому признаку – у 42,0% обследованных мужчин и 37,4% женщин. Эти данные подтверждают прогнозирующийся рост количества лиц с ожирением и метаболическим синдромом в мире. Кроме ожирения немаловажный вклад в увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний делает и недостаточная масса тела, что, однако, встречается значительно реже [18,53,54].

Также Фрамингемское исследование идентифицировало АГ, как фактор риска развития атеросклероза. Оно выявило, что АД более 160/95 мм рт ст увеличивало риск развития КБС в более чем 4 раза по сравнению с нормотензивными пациентами. Установлено, что САД имеет более сильную связь с неблагоприятными исходами, чем ДАД. Исследования последних лет показывают, что даже повышенное нормальное АД повышает риск развития КБС в 2 раза [3,9,15,37].

В рандомизированных исследованиях лечение АГ антигипертензивными препаратами позволяет значимо снизить риски развития атеросклеротических заболеваний [6,7]. Эпидемиологические исследования показывают, что в США частота АГ достигает 34%, а в Российской Федерации – 42%. При этом, по данным МЕРИДИАН-РО, более 80% пациентов знают о своем заболевании, около 40% - принимают регулярно лекарственные препараты, но не более 30% контролируют свое АД (достигают целевого давления) [3,22,69].

Несмотря на полученные данные о роли генетики в развитии АГ это заболевание остается наиболее модифицируемым среди всех факторов риска. При этом комплексное воздействие на другие факторы позволяет дополнительно снизить влияние и этого фактора на неблагоприятные исходы [1,7,63,84].

Уже в течение нескольких десятилетий установлена связь между дислипидемией и КБС. При этом исследования демонстрируют эффективность снижения уровня холестерина и ЛПНП с целью снижения риска неблагоприятных исходов.

Следует отметить, что наиболее эффективна коррекция этих показателей у пациентов высокого риска [15,26,27,62,96].

В 1988 году была начата Национальная образовательная программа (National Cholesterol Education Program – NCEP), результаты которой легли в основу рекомендаций АТР (Adult Treatment Panel) II и АТР III (США). Она продемонстрировала, что оценка и воздействие на ЛПНП является очень простым для медицинских работников, пациентов и в целом для здравоохранения. Этот показатель стал основной целью немедикаментозного и медикаментозного воздействия у пациентов высокого риска и только корректировался в сторону понижения в соответствии с результатами новых исследований [21].

Оценка уровня ЛПНП и/или ХС включена в различные шкалы риска. Так, уровень ХС включен в шкалу SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Следует отметить, что несмотря на снижение средних уровней ХС в США, Европе и Российской Федерации, актуальность этой шкалы сохраняется и она включена в новые рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями. Исследованиями установлено, что низкий уровень ХС (менее 3-4 ммоль/л) ассоциировался с низкой частотой ИБС в ряде стран. Филогенетические сравнительные популяционные исследования показывают, что уровень ЛПНП, при котором вероятно не развивается атеросклероз, составляет 0,3-0,4 ммоль/л. При уровне ЛПНП 0,5-0,8 ммоль/л (доказано также и рандомизированными интервенционными исследованиями) риски атеросклероза остаются приемлемыми [1,15,21,45,46,48,59].

Наличие дислипидемии имеет далеко идущие последствия для инициации и прогрессирования атеросклероза. Критериями высокого риска у пациентов с дислипидемией являются не только сопутствующие атеросклеротические заболевания, но и сам уровень ХС и ЛПНП. Так, уровень ХС более 8 ммоль/л и/или ЛПНП более 4,9 ммоль/л – самостоятельный показатель высокого риска. Целевыми уровнями ЛПНП у таких пациентов ниже 1,8 ммоль/л, а у пациентов экстремального риска – менее 1,4 ммоль/л (оптимально – менее 1,0 ммоль/л). Следует отметить, что все пациенты с ОКС относятся к категории экстремального риска и коррекция уровней липидов здесь заключается не только в модификации образа



жизни, но и в медикаментозной терапии высокими дозами статинов. При неэффективности данной терапии необходимо рассмотреть вопрос о добавлении к терапии эзетимиба и в дальнейшем, при недостаточной эффективности этой комбинации, назначение алиро- или эволокумаба [21,73,83].

Исследования, закончившиеся в последние несколько лет, показали важность первичной профилактики дислипидемий наряду с модификацией других факторов риска [25,26].

Курение является еще одним фактором развития ХНИЗ, в том числе и инфаркта миокарда. По данным ВОЗ 7% всех женщин и 12% всех мужчин курят в настоящий момент. В 2012 г. около 1,1 миллиарда жителей в мире курили, причем 8 из 10 – ежедневно [16]. В настоящее время отмечаются тренды в течение последних двух лет по снижению уровня курения в Российской Федерации. Однако, в Рязанской области таких тенденций не отмечается. Согласно полученным данным в исследовании МЕРИДИАН-РО участвовало 34,6% курящих. Среди женщин, куривших было 22,7%, среди мужчин – 48,5%. С возрастом отмечалось уменьшение курящих среди женского пола, в то время, как среди мужчин такой динамики не наблюдалось. Курение ассоциировалось с избыточным употреблением алкоголя (относительный риск 2,01 [1,72-2,54] ДИ 95%) и снижением риска развития избыточной массы тела (0,83 [0,72-0,96] ДИ 95%) [8,16,35,36,68,105,169,179,].

Наиболее показательным исследованием, демонстрирующим вред курения, является MRFIT, включившее 316099 человек. Лица, выкуривающие ежедневно от 1 до 25 сигарет, имели относительный риск смерти от КБС 2,1. Пациенты, выкуривающие более 25 сигарет – 2,9. Несмотря на некоторые данные, демонстрирующие разную степень риска в зависимости от расы, места проживания и т.д., следует констатировать что активное курение в любом случае увеличивало риск неблагоприятных исходов [169,179].

В настоящее время, в рамках различных программ, осуществляются мероприятия, направленные на снижение частоты курения в популяции [39,60,67]. Однако, эти мероприятия могут быть эффективны только при условии скоординиро-

ванных действий здравоохранения с одновременным влиянием и на другие факторы риска.

### Коморбидная патология при ИМ

Наиболее частыми заболеваниями, ассоциирующимися с ИМ, являются: артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [32,33,67,78,79]. Исследования, проведенные Суминым А.М. с соавт. (2017) продемонстрировали не только состав сочетанной патологии у пациентов с ИБС, но еще и гендерные различия. Так было показано, что высокий индекс коморбидности встречается у мужчин в 11,6% случаев, а у женщин – в 13,6%. Средний уровень коморбидности характерен для 66,0% лиц женского пола и 70,4% лиц мужского пола. Различия и частота коморбидной патологии представлены в таблице 3 [78].

Таблица 3 - Превалентность коморбидной патологии в группах пациентов, разделенных по половому признаку (адаптировано из [78] с изменениями)

Показатели	Мужчины (n=595), %	Женщины (n=147), %	Значимость (p)
СД	13,8	30,6	<0,001
Язвенная болезнь желудка, ДПК	20,7	15,0	0,118
Хронический гепатит	3,4	0,7	0,079
Заболевания щитовидной железы	2,2	17,7	<0,001
Заболевания МПС	43,5	40,8	0,551
Хронический пиелонефрит	28,9	31,3	0,569
Мочекаменная болезнь	16,8	9,5	0,028
Хронические заболевания легких	12,6	9,5	0,303
Бронхиальная астма	0,5	3,4	0,002
Хронический бронхит/ХОБЛ	11,3	6,8	0,112

ДПК -двенадцатиперстная кишка, МПС – мочеполовая система, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Такая структура коморбидной патологии похожа на структуру хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) среди лиц 25-64 лет, что свидетельствует не только об ассоциациях ИМ с другими заболеваниями, но и параллельном течении ряда заболеваний.

### **Дефекты оказания медицинской помощи у пациентов с ИМ**

Так, по данным Института медицины США, вследствие предотвратимых медицинских дефектов больницах страны ежегодно погибает от 44 до 98 тыс. человек. По этому показателю врачебные ошибки занимают 8-е место в списке основных причин смерти [86,178,198,203,209,210].

Факторами, которые могли бы повлиять на вероятность неблагоприятного исхода являются: несвоевременность медицинского вмешательства, неправильность и неадекватность выбора метода лечения, состояние больного в момент поступления, особенности течения заболевания, качество диагностики, квалификация врача, уровень знаний, стаж работы по специальности, эмоциональное состояние, неуверенность или, наоборот, излишняя самоуверенность, физическая выносливость и т.д. [86,156,160,174,185].

Ошибки на догоспитальном этапе связаны не только с действиями бригад скорой медицинской помощи, но и с оказанием помощи на поликлиническом этапе. Стационарный этап целесообразно также разделить на 2 уровня: приемный покой и кардиологическое отделение. Учитывая, что подавляющее большинство пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) госпитализируется в «инфарктную» сеть (первичные сосудистые отделения и региональные сосудистые центры), рассмотрение дефектов оказания медицинской помощи на этом этапе и их коррекция являются одним из важных элементов снижения риска смерти и неблагоприятных исходов у пациентов [100,110,112,113,117,120].

В Российской Федерации исследования дефектов оказания медицинской помощи пациентам с ОКС были небольшими и прежде всего касались экспертизы медицинской документации и ее заполнения [86]. Так, по данным Сергеева Ю.Д. с соавт. (2007) при документарной оценке 312 неблагоприятных исходов дефекты диагностики ИМ составили 69,2%. В 8,8% случаев диагноз ИМ был поставлен не-

верно, в 15,3% случаев – диагноз был неверным на догоспитальном этапе. Как отмечают авторы причиной такого количества дефектов были следующие причины: 52,6 % - недостаточная квалификация врачей; достаточно частой была небрежность на этапе диагностики и лечения (48,4 %); в 44,6 % случаев – спешка. Высока доля случаев, где фигурировали: невнимательность врачей – 21,5 %, неуверенность (19,6 %), обусловленные недостаточным уровнем квалификации. В 11,5 % случаев отмечена самоуверенность врача, что нашло отражение в недооценке жалоб, анамнеза, клинической симптоматики, приведшей к несвоевременной диагностике ИМ и нестабильной стенокардии [75].

В работе Moy E. с соавт. (2015) анализировались пациенты, у которых был пропущен ИМ на уровне приемных покоев. В базах данных застрахованных лиц в США за 2007 год было отобрано 112 000 пациентов с ИМ, из которых в 993 случаях диагноз не был установлен вовремя (0,8% пациентов) [165].

Анализ дефектов медицинской помощи и пропущенных диагнозов ССЗ в амбулаторной практике был проведен Quinn GR с соавт. (2017). Было установлено, что частота ошибки при диагностике ИБС/ИМ может достигать 39%, и такая цифра будет объясняться тяжелым состоянием пациента, длительной диагностикой, и, реже, неправильным клиническим заключением медицинских работников [166].

Frishman W.H. и Alpert J.S. в 2019 году опубликовали открытое письмо в *The American Journal of Medicine*, где указали на наиболее частые ошибки врачей в ежедневной клинической практике [144]. Применительно к ИМ отмечались следующие недостатки:

- Все пациенты с повышенным тропонином расцениваются как имеющие ИМ
- Всем пациентам с острым коронарным синдромом назначается кислородотерапия [144].

Еще одним важным дефектом у пациентов с ИМпST является увеличение «окна» от первичного медицинского контакта до «баллона». Исследование Lam-

bert L, опубликованное в 2010 году продемонстрировало значительное увеличение риска неблагоприятных исходов у лиц, не получивших вовремя реперфузионную терапию (таблице 4) [104].

Таблица 4 - Неблагоприятные исходы у пациентов с ИМпST в зависимости от типа и времени начала реперфузионной терапии (адаптировано из [104])

Исходы	Количество пациентов, (%)		Нескорректированное ОШ
	ТЛТ		
	<30 минут (n=182)	>30 минут (n=210)	
30-дневная летальность	3,3	8,6	2,75 (1,07-7,08)
12-месячная летальность	4,4	10,0	2,41 (1,04-5,60)
Госпитализация по поводу ИМ в течение 12 месяцев	3,3	3,8	0,86 (0,29-2,51)
Госпитализация по поводу ХСН в течение 12 месяцев	1,1	4,3	4,02 (0,86-18,90)
Смерть по любой причине, ИМ, ХСН в течение 12 месяцев	8,8	17,6	2,22 (1,19-4,14)
<b>Первичное ЧКВ</b>			
	<90 минут (n=417)	>90 минут (n=870)	
30-дневная летальность	3,4	6,1	1,87 (1,02-3,41)
12-месячная летальность	5,5	9,1	1,71 (1,06-2,76)
Госпитализация по поводу ИМ в течение 12 месяцев	1,9	2,4	1,26 (0,56-2,88)
Госпитализация по поводу ХСН в течение 12 месяцев	1,9	3,8	2,02 (0,92-4,40)
Смерть по любой причине, ИМ, ХСН в течение 12 месяцев	9,4	14,4	1,63 (1,11-2,38)
<b>Фармакоинвазивный подход</b>			
	<рекомендованного времени (n=599)	>>рекомендованного времени (n=1080)	
30-дневная летальность	3,3	6,6	2,04 (1,22-3,38)
12-месячная летальность	5,2	9,3	1,87 (1,23-2,83)
Смерть по любой причине, ИМ, ХСН в течение 12 месяцев	9,2	15,0	1,75 (1,26-2,41)

цев			
-----	--	--	--

Несмотря на актуальность проблемы в последние годы в Российской Федерации оценка дефектов оказания медицинской помощи пациентам с ИМпST не проводилась, за исключением публикаций в рамках проведения тематических экспертиз страховыми компаниями. Их оценка позволит наметить точки, на которые необходимо воздействовать с целью дополнительного снижения смертности и других неблагоприятных исходов данной патологии.

#### **1.4. Причины непроведения реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

Вопросы проведения реперфузионной терапии и ее эффективности у пациентов с ИМпST остаются все еще крайне важными, несмотря на большое количество положительных результатов исследований, посвященных ее использованию [24,34]. К сожалению, все еще достаточно часто в небольших стационарах и на догоспитальном этапе медицинские работники отказываются от проведения реперфузионной терапии без достаточных на то оснований [49]. По данным Бойцова С.А. в настоящее время в РФ частота ТЛТ достигает 25,6%, а ЧКВ – 63,2%. При этом летальность в стационарах от ИМ сохраняется на уровне 11,9%, что требует дополнительной оценки реперфузионных стратегий в различных медицинских организациях с целью снижения данного показателя [33,211].

В исследовании Fendrick AM с соавт. (1994) было показано, что более 10 000 смертей ежегодно в США обусловлены недостаточным применением реперфузионных стратегий [30]. Исследование Барбараш О.Л. с соавт. (2012) [65] продемонстрировало, что основными факторами, ассоциированными с отказом от проведения реперфузионной терапии являются: пожилой возраст, тяжесть заболевания, упущенное терапевтическое «окно» и инфаркт миокарда в анамнезе (таблица 5).

Однако, в связи с постоянно меняющимися подходами к терапии ИМпST и различными социально-экономическими условиями в разные годы исследований и в разных регионах необходимо повторное проведение анализа ошибок при оказании медицинской помощи этой группе пациентов.

Таблица 5 - Причины отказа от реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ, многофакторный анализ, адаптировано из [65]

Параметр	ОШ (95% ДИ)	Значимость (p)
<b>Вся группа (n=425)</b>		
Возраст старше 75 лет	47,97 (19,47-118,21)	<0,001
Более 12 часов после появления симптомов	4,29 (1,52-12,13)	0,006
ИМ в анамнезе	2,68 (1,11-6,48)	0,03
<b>Пациенты моложе 70 лет (n=336)</b>		
Более 12 часов от момента заболевания	5,27 (1,94-14,29)	0,001
ИМ в анамнезе	5,26 (2,35-11,76)	<0,001
Killip 2-4	3,06 (1,21-7,78)	0,02

### **1.5. Организация медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом в регионе с высокой долей населения старше трудоспособного возраста**

В Рязанской области численность населения за последние 10 лет продолжает снижаться, и в 2018 году по предварительным данным она составила 1 114 137 человек (Рязстат, 2019) [55]. При этом наблюдается общее снижение населения (-2 569 человек за 2018 год), при его росте в г. Рязани (+413 человек за 2018 год).

В настоящее время имеются определенные особенности, влияющие на оказание медицинской помощи в Рязанской области:

- высокая доля лиц старшего возраста (30,3%), при среднероссийском показателе 25,4%);
- высокая доля сельского населения (27,9% по сравнению с 25,6% в РФ);
- значительное количество 2064 из 3238 населенных пунктов (63,7%) имеют численность населения менее 100 человек, что создает существенные трудности при оказании медицинской помощи.

2018 год характеризуется довольно низким показателем смертности от БСК (554,5 на 100 тыс. населения) и ИБС (203,8 на 100 тыс. населения). Коэффициент смертности от инфаркта миокарда составил 39,7 на 100 тыс. населения. При этом наблюдался отчетливый рост смертности в этой группе среди трудоспособного населения (на 22%). Количество лиц с ИМпST, подвергшихся реперфузионной терапии, составило 67,4%. Однако, обращает на себя внимание большой процент ТЛТ, без дальнейшего ЧКВ (27,7%) и, соответственно, недостаточное количество лиц, лечившихся в соответствии со стратегией фармакоинвазивного подхода. Кроме того, в 2018 году количество догоспитального ТЛТ не превышало 30,3%, что также является низким показателем [74].

Количество лиц, перенесших ОКС составило 3073 человека. При этом более 98% пациентов было госпитализировано в профильные отделения (т.е. в «инфарктную» сеть). В первые 2 часа количество обратившихся за медицинской помощью пациентов с ИМпST составило 16,5%. Количество лиц, госпитализированных в течение 12 часов после начала болей составило 88,5% [74].

Учитывая такие противоречия между данными о смертности от инфаркта миокарда и другими показателями, характеризующими медицинскую помощь при ИМпST вопросы оценки летальности и смертности в регистровых исследованиях.

Таким образом, Рязанская область характеризуется ежегодным постепенным снижением численности населения (на 3624 человека в 2018 году) на фоне значительного падения рождаемости – около 10%, что негативно отражается на всех остальных демографических показателях. Следует отметить, что несмотря на негативные тенденции население в г. Рязань продолжает расти.

В регионе наблюдается значимое снижение показателей смертности от острых форм ИБС. Однако, за 2018 год отмечается увеличение смертности от инфаркта миокарда среди трудоспособного населения (22% за 2018 год). Данные 2018 года демонстрируют, что количество лиц с ОКС с подъемом ST, обратившихся за медицинской помощью растет, но доля пациентов, доставленных в тече-



ние 12 часов от начала болей снизилось. Кроме того, нельзя назвать подходы к реперфузионной терапии для пациентов с ИМпСТ оптимальными, что требует изучения. Остается высоким процент отказов от реперфузионной терапии при этом заболевании, что также требует анализа и определения причин таких подходов к ведению пациентов.

Таким образом, бремя ИМпСТ остается все еще высоким. Несмотря на внедрение современных технологий лечения летальность и смертность при данной патологии остается достаточно высокой. Исследования, выполненные на рубеже 2010-х годов, и посвященные оценке эффективности реперфузионных стратегий, а также факторам, влияющим на неблагоприятные исходы, сегодня, изменились. Это связано с изменением социально-экономических условий, созданием и полноценным функционированием первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, с повсеместным использованием догоспитального тромболизиса, первичных чрезкожных коронарных вмешательств и изменением профиля риска пациентов. Кроме того, несмотря на все существующие возможности ведения пациентов с ИМпСТ, процент лиц без реперфузионной терапии все еще остается высоким. Это требует проведения исследований, направленных на оценку причин отказа от реперфузии, и в целом эффективности реперфузионных стратегий, а также факторов, способствующих развитию неблагоприятных исходов при этом заболевании в современных условиях оказания медицинской помощи.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование проводилось на базе ГБУ РО ОККД (Областной клинический кардиологический диспансер) и кафедры поликлинической терапии и профилактической медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критериями включения были: 1) возраст 18 лет и старше; 2) постоянное проживание на территории города Рязани и Рязанской области; 3) госпитализация по поводу ИМпСТ в период с 1 января 2018 г. по 30 декабря 2018 г. в первичное сосудистое отделение (ГБУ РО «Касимовский ММЦ», ГБУ РО «Сасовский ММЦ», ГБУ РО «Шиловский ММЦ», ГБУ РО «Ряжский ММЦ», ГБУ РО «Скопинский ММЦ», ГБУ РО «ГКБ №11» или региональный сосудистый центр (ГБУ РО ОКБ, ГБУ РО ОККД) Рязанской области. Критериев исключения на данном этапе исследования предусмотрено не было.

В исследование включались все пациенты и ИМпСТ с 1 по 16 число каждого месяца на протяжении всего 2018 года. Всего было включено 848 пациентов. Исследование является проспективным, открытым, нерандомизированным.

Наблюдение за обследованными лицами и сбор конечных точек продолжались в течение 18 месяцев. Настоящие конечные точки получены на 01/10/2020 года, медиана наблюдения составила 20,8 [17,4;23,6] месяцев. За конечные точки была принята смерть от любых причин.

Данные о поле, возрасте пациентов, основном заболевании, осложнениях, сопутствующих нозологиях, дополнительных методах обследования обследованных, их результатах, назначенной терапии были получены из стационарных и амбулаторных карт пациентов, включая также и находящиеся в них медицинские документы (выписки из стационара, результаты и протоколы проведенных обследований и прочее). Класс сердечной недостаточности оценивался по классификации Killip на момент госпитализации. Вся имеющаяся информация вносилась в

разработанную специально для исследования электронную базу данных в программе Microsoft Excel 365.

На первом этапе исследования проводилась оценка клинико-демографических данных, данных инструментального исследования, терапии до, во время и после индексного события. Данные были собраны из медицинских карт стационарного больного. В случае невозможности полноценного сбора данных анамнеза и терапии до индексного заболевания запрашивались медицинские карты амбулаторного больного.

На втором этапе исследования проводился углубленный анализ соответствия медицинской помощи действующим клиническим рекомендациям, опубликованным на сайте <http://www.cr.rosminzdrav.ru> (2016), дефектов оказания медицинской помощи в группе пациентов с ИМпСТ, оценивалась реперфузионная стратегия, причины ее непроведения или, наоборот, выбора того или иного выбора лечения. Объектом исследования на данном этапе исследования являлась карта тромболитической терапии, записи медицинской карты стационарного больного и протоколы коронароангиографии. Также проводился анализ летальности в первые сутки госпитализации и госпитальная летальность.

На третьем этапе исследования проводился анализ госпитальной летальности, 30-дневной летальности, 12-месячной и 18-месячной смертности от всех причин пациентов, включенных в исследование. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: выжившие и умершие от всех причин. Выжившие и умершие пациенты сравнивались по факторам риска, месту проживания, клинико-инструментальным данным, причинам непроведения реперфузионной терапии. Дизайн исследования представлен на рисунке 8.



Рисунок 8 – Дизайн исследования

Оценка 30-дневной летальности, 12-месячной и 18-месячной смертности от всех причин проводилась путем запроса фонда обязательного медицинского страхования, анализа медицинской карты амбулаторного больного и телефонного опроса пациентов и/или родственников пациента (в случае неясного исхода или необходимости выяснения терапии пациента после выписки из стационара). При телефонном опросе проводилось анкетирование, направленное на оценку причины неблагоприятного исхода.

Далее вся выборка была разделена по признаку – оказание медицинской помощи в городе Рязани (региональные сосудистые центры) и в области (межрайонные центры + ГБУ РО ГКБ №11). Проведено сравнение пациентов по клинико-демографическим признакам, стратегиям ведения пациентов с ИМпСТ и терапии после выписки. Кроме того, проведено сравнение госпитальной, 30-дневной летальности, 1-годовой и 18-месячной смертности от всех причин в этих группах. Объектом исследования служили медицинские карты стационарного больного и медицинские карты амбулаторного больного.

Затем оценивались предикторы смертности от всех причин у пациентов с ИМпСТ в различных группах: межрайонные центры против региональные сосу-

дистые центры; пациенты с реперфузией против без реперфузии; выжившие против умершие.

На данном этапе первоначально оценивалась роль различных признаков/параметров в однофакторном анализе. Затем, опираясь на его результат, проводился многофакторный анализ в формате ОШ (95% ДИ). В качестве объекта исследования использовались данные, полученные на предыдущих этапах и внесенные в базу данных.

## 2.2. Оценка реперфузионной терапии

При оценке реперфузионной терапии оценивалось время от первичного медицинского контакта до начала ТЛТ/ЧКВ, наличие ЭКГ-критериев ТЛТ, возможности трансфера пациента в течение 90 минут для проведения первичного ЧКВ, наличие противопоказаний к ТЛТ/ЧКВ, заполнение ТЛТ-карты, ЧКВ-процедуры, записи о причинах непроведения реперфузии, этап проведения ТЛТ. Данные анализировались из медицинской карты стационарного больного и заносились в электронную базу данных.

В качестве противопоказаний к тромболизису использовались:

Абсолютные противопоказания к ТЛТ:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев;
- повреждения или новообразования ЦНС, артериовенозные мальформации ЦНС;
- недавняя серьезная травма / хирургическое вмешательство / травма головы / желудочно-кишечное кровотечение (в течение предыдущего месяца);
- известные геморрагический диатез или кровоточивость (кроме менструальных кровотечений);
- расслоение аорты (заподозренное или подтвержденное);
- пункция некомпессируемых сосудов, биопсия печени, спинномозговая пункция в течение предыдущих 24 часов.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

- транзиторная ишемическая атака в предыдущие 6 месяцев;
- прием пероральных антикоагулянтов;
- беременность и 1-я неделя после родов;
- рефрактерная АГ (САД >180 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст.);
- тяжелое заболевание печени;
- инфекционный эндокардит;
- травматичная или длительная сердечно-легочная реанимация;
- обострение язвенной болезни.

При отсутствии противопоказаний, невозможности выполнения ЧКВ и сохранении симптомов и признаков трансмуральной ишемии (подъемов сегмента ST на ЭКГ) у отдельных пациентов с ИМпST (большая зона миокарда под угрозой и/или гемодинамическая нестабильность) возможность проведения тромболитической терапии через 12–24 часа после начала симптомов также рассматривалась. Кроме того, тромболизис рассматривался как первоначальный этап и терапия ИМпST должна завершаться ЧКВ.

Нами (на основании рекомендаций): возраст, указания на нарушенную азотвыделительную функцию почек, сопутствующие заболевания и состояния не рассматривались как обоснованная причина отказа от ЧКВ. Относительные противопоказания к ЧКВ были следующими: непереносимость рентгенконтрастных веществ и чрезвычайно высокая масса тела пациента (превышающая ограничения, заявленные производителем ангиографической установки). В этих случаях тромболитическая терапия без последующего ЧКВ рассматривалась как возможная.

### **2.3. Оценка летальности**

Оценка госпитальной летальности и ее причины проводилась с помощью анализа медицинской карты стационарного больного. Анализировался посмертный эпикриз, данные аутопсии и другие записи, имеющие отношение к неблагоприятному исходу.

Оценка 30-дневной летальности проводилась по следующему алгоритму: база данных сравнивалась с записями базы данных фонда обязательного медицинского страхования. Данные о лицах, у которых статус полиса оставался действующим, опрашивались в ЗАГС. Выжившие пациенты обзванивались по телефону с целью выяснения их статуса и опроса по неблагоприятным исходам, произошедшим в течение 30 дней после индексного события.

Оценка 12-месячной летальности проводилась по следующему алгоритму: база данных сравнивалась с записями базы данных фонда обязательного медицинского страхования. Данные о лицах, у которых статус полиса оставался действующим, опрашивались в ЗАГС. Выжившие пациенты обзванивались по телефону с целью выяснения их статуса и опроса по неблагоприятным исходам, произошедшим в течение 12 месяцев после индексного события. По тому же алгоритму проводилась и оценка частоты смерти от всех причин за 18 месяцев.

В исследовании оценивались следующие виды неблагоприятных исходов: смерть по любой причине в течение первых суток, в течение госпитализации, через 30 дней, 12 и 18 месяцев от момента госпитализации.

В рамках исследования проводилась оценка причин непроведения реперфузионной терапии. В подисследование включались пациенты с ОКСпST, госпитализированные в ПСО и РСЦ региона, не получившие реперфузионную терапию (тромболизис или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ)). Включение в исследование пациентов было сплошным.

Критериями включения в исследование были:

1. Возраст 18 лет и старше
2. Клиника острого коронарного синдрома со стойким подъемом сегмента ST.
3. На догоспитальном этапе и за время госпитализации реперфузионная терапия не проводилась
4. Госпитализация в ПСО или РСЦ региона.
5. Диагноз при выписке соответствовал коду МКБ-10 I21
6. Доступность медицинских документов

Критериев исключения не было.

Прямого контакта между исследователями и пациентами не было. Проводился только анализ медицинских записей (медицинских карт стационарного больного). Данные заносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту, после чего верифицировались независимыми исследователями.

#### **2.4. Этические аспекты исследования**

Исследование проводилось в соответствии со стандартами «Надлежащей клинической практики», «Надлежащей эпидемиологической практики», «Надлежащей практики регистров пациентов» [25, 135, 136].

При первоначальном анализе медицинской документации пациентам не предлагалось подписание информации об исследовании и формы информированного согласия, поскольку на данном этапе никаких диагностических процедур и лечебных вмешательств не предполагалось. Кроме того, анализ конфиденциальной информации пациентов не проводился.

Подписание информации об исследовании и формы информированного согласия не проводилось еще и по причине того, что сам факт включения пациента в данное исследование мог повлиять на его результаты (искажение информации).

Данное исследование проводилось в соответствии с регламентирующими документами, что гарантировало соблюдение прав пациентов на каждом его этапе [18, 20, 24].

#### **2.5. Методы статистической обработки**

Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 365 и Statistica 18.0.

Описательная статистика представлена средними значениями, стандартными отклонениями средних ( $M \pm m$ ) и медианой с межквартильным интервалом  $Me$  ( $Q_{25}; Q_{75}$ ) при различных типах распределений.

Распределение признаков оценивалось с помощью критериев Шапиро-Уилка, Лиллиефорса, Колмогорова-Смирнова. Значение  $p$  для всех перечисленных критериев было больше 0,05, то распределение исследуемого признака рассматривалось как нормальное, если значение любого из указанных критериев было



меньше 0,05, то распределение исследуемого признака расценивалось как отличное от нормального.

В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни.

Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводилось с помощью критерия хи-квадрат (Пирсон). Выявление взаимосвязей изучаемых признаков осуществлялось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции.

Для построения моделей использовалась множественная логистическая регрессия с оценкой значимости и отношения шансов. Модель строилась на основании однофакторного регрессионного анализа, производилось включение факторов, имеющих значимые ассоциации с наступающим явлением.

Во всех случаях статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## 2.6. Описание выборки

В исследование включались все пациенты и ИМПСТ с 1 по 16 число каждого месяца на протяжении всего 2018 года. Всего было включено 848 пациентов. Исследование является проспективным, открытым, нерандомизированным. Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Клинические характеристики пациентов с ИМПСТ, включенных в исследование

<b>Характеристика</b>	<b>Значение (M±m)</b>
Средний возраст, лет	63,4±12,4
Мужской пол, n (%)	545(64,3)
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>	
0-12 часов, n (%)	593(70,0)
0-24 часов, n (%)	719(84,8)
Более 12 часов, n (%)	255(30,0)
<b>Место проживания</b>	

Областной центр, n (%)	466(55,0)
Вне областного центра, n (%)	382(45,0)

Продолжение таблицы 6

<b>Факторы риска и сопутствующая патология</b>	
Курение , n (%)	329(38,9)
Артериальная гипертензия, n (%)	417(49,2)
Дислипидемия <sup>1</sup> , n (%)	391(46,2)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	144(17,0)
ХБП, n (%)	16(1,8)
Периферический атеросклероз, n (%)	28(3,3)
ФП, n (%)	44(5,2)
Анемия, n (%)	38(4,5)
ХСН, n (%)	154(18,2)
Любой инсульт в анамнезе, n (%)	63(7,4)
ИМ в анамнезе, n (%)	119(14,0)
ЧКВ в анамнезе, n (%)	86(10,2)
КШ в анамнезе, n (%)	28(3,3)
<b>Клинический статус при госпитализации</b>	
САД	127±14,7
ДАД	75±11,3
ЧСС	79±10,4
Killip 1, n (%)	468(55,3)
Killip 2, n (%)	226(26,7)
Killip 3, n (%)	90(10,6)
Killip 4, n (%)	64(7,4)
<b>Терапия до госпитализации</b>	
Блокаторы РААС, n (%)	287(33,9)

<sup>1</sup> Дислипидемия определялась как уровень ХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 1,8 ммоль/л

ББ, n (%)	104(12,2)
Диуретики, n (%)	221(26,1)
БКК, n (%)	88(10,4)
Нитраты, n (%)	160(12,9)
Статины, n (%)	263(31,0)
Аспирин, n (%)	211(24,9)
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), n (%)	83(9,8)
<b>Реперфузионная терапия</b>	
ТЛТ, n (%)	59(2,8)
ЧКВ, n (%)	464(54,7)
ТЛТ+ЧКВ, n (%)	176(20,8)
Без реперфузии, n (%)	149(21,7)

Средний возраст пациентов с ИМпСТ, включенных в исследование, составил  $63,4 \pm 12,4$  лет. Лиц мужского пола было 64,3%, женского – 35,7%. В областном центре жили 55,0% пациентов. Следует отметить, что все ЧКВ-центры находятся в нем и проживание там может быть ассоциировано с улучшением исходов за счет круглосуточного доступа к интервенционным технологиям. Вне областного центра проживало 45,0% исследуемых.

Наиболее распространенными факторами риска у пациентов с ИМпСТ были: артериальная гипертензия (49,2%), дислипидемия (46,2%) и курение (38,9%). Кроме того, в общей группе ИМпСТ отмечалась высокая частота ХСН (18,2%), СД 2 типа (17,0%), ИМ в анамнезе (14,0%), ЧКВ в анамнезе (10,2%), инсульта в анамнезе (7,4%), ФП (5,2%), анемии во время госпитализации (4,5%). Неожиданно низкая частота периферического атеросклероза и ХБП продемонстрирована в данном исследовании, 3,3% и 1,8% соответственно.

При оценке лечения пациентов в течение последних 14 дней до индексного события выявлено, что ИАПФ и БРА принимали 33,9% исследуемых, статины – 31,0%, диуретики (включая тиазидные) – 26,1%, аспирин – 24,9%, нитраты –

12,9%, ББ – 12,2%, БКК – 10,4%, клопидогрель/тикагрелор – 9,8%. Празугрель до индексного события пациентам не назначался.

При оценке реперфузионной терапии ИМпСТ были получены следующие данные. Пациенты без реперфузионной терапии составили 21,7%. ТЛТ была проведена в 2,8% случаев. Фармакоинвазивный подход был использован в 20,8%, а первичное ЧКВ – 54,7%.

В ходе госпитализации пациенты обследовались (таблица 7). Закономерно отмечались повышенные средние уровни кардиомаркеров. Средние уровни маркеров липидного спектра были повышены (ОХС –  $5,14 \pm 1,6$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,08 \pm 1,1$  ммоль/л). Кроме того, отмечалась повышенная концентрация СРБ (выше 5 мг/мл) -  $6,9 \pm 1,9$  мг/л. По данным ЭКГ в момент госпитализации в 45,6% случаев у пациентов был нижний ИМпСТ, а в 44,5% - передний ИМпСТ. По данным ЭхоКГ усредненные показатели ЛЖ и сократительная способность миокарда ЛЖ были не нарушены.

Таблица 7 - Диагностические исследования в стационаре

Характеристика	Значение (M±m)
<b>Анализ крови</b>	
Эритроциты ( $10^{12}$ /л)	$6,34 \pm 12,4$
Гемоглобин, г/л	$141,1 \pm 9,6$
Лейкоциты ( $10^9$ /л)	$5,2 \pm 1,3$
ОХС, ммоль/л	$5,14 \pm 1,6$
ЛПНП, ммоль/л	$2,08 \pm 1,1$
ЛПВП, ммоль/л	$0,87 \pm 0,6$
ТГ, ммоль/л	$2,1 \pm 1,1$
МВ КФК, Е/л	$44,6 \pm 1,7$
Тропонин I, нг/л	$48,9 \pm 8,5$
СРБ, мг/л	$6,9 \pm 1,9$
<b>ЭКГ</b>	
Передний ИМпСТ, n(%)	377(44,5)

Нижний ИМпСТ, n(%)	387(45,6)
Вновь возникшая полная блокада ЛНПГ, n(%)	28(3,3)
Другие признаки ИМпСТ, n(%)	56(6,6)
<b>ЭхоКГ</b>	
ФВ ЛЖ, %	57,2±4,8
ЛП, см	4,11±1,1
КДР ЛЖ, см	5,47±1,4
КСР ЛЖ, см	3,91±1,3
ПЗР ПЖ, см	2,56±1,2
МК регургитация, степень	1,92±1,4
Систолический градиент давления на ТК, мм рт ст	27,2±9,2

Таким образом, в общей группе пациентов с ИМпСТ наблюдалась высокая частота факторов риска, а также неоптимальные показатели липидного спектра, что могло повлиять на исходы как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе. По данным исследования было выявлено, что без реперфузии осталось 149 пациентов, что свидетельствует о необходимости совершенствования подходов в оказании медицинской помощи пациентам с ОКС.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Характеристика пациентов в зависимости от типа реперфузии

После оценки факторов риска и лечения до индексного события, а также презентации заболевания был проведен анализ групп пациентов в зависимости от типа реперфузионной терапии (таблица 8).

Таблица 8 - Характеристика пациентов с ИМпСТ в зависимости от типа реперфузионной терапии

Признак	ТЛТ (n=59)	ЧКВ (n=464)	ТЛТ+ЧКВ (n=176)	Без реперфузии (n=149)	Значимость (p)
Средний возраст, лет	64,3±9,3	62,9±13,1	63,4±12,9	63,3±10,4	0,112
Мужской пол, (%)	65,0	63,8	65,0	64,4	0,373
Курение, (%)	41,0	38,9	41,4	34,5	<b>0,001</b>
Артериальная гипертензия, (%)	49,0	52,0	41,1	50,0	0,091
Дислипидемия <sup>2</sup> , (%)	40,0	46,0	52,8	41,0	<b>0,040</b>
Сахарный диабет 2 типа, (%)	15,6	17,0	17,4	17,0	0,243
ХБП, (%)	1,8	1,5	0,5	4,7	<b>0,001</b>
Периферический атеросклероз, (%)	0,0	2,0	8,1	3,0	<b>&lt;0,001</b>
ФП, (%)	2,0	3,0	11,5	5,8	<b>0,046</b>
Анемия, (%)	4,1	4,1	5,5	4,6	0,065
ХСН, n (%)	20,0	16,5	15,7	25,5	<b>0,032</b>
Любой инсульт в анамнезе, (%)	6,9	5,4	12,9	7,5	<b>0,037</b>
ИМ в анамнезе, (%)	12,4	14,9	11,6	14,9	0,513
ЧКВ в анамнезе, (%)	9,5	11,0	8,2	10,0	0,396
КШ в анамнезе, (%)	1,6	3,9	2,9	2,6	0,187
<b>Клинический статус при госпитализации</b>					
САД	124±4,8	129±4,8	130±4,8	127±4,8	<b>0,024</b>
ДАД	74±4,8	77±4,8	73±4,8	75±4,8	0,282
ЧСС	78±4,8	77±4,8	80±4,8	79±4,8	0,394
Killip 1, (%)	55,0	61,0	40,9	54,0	<b>0,011</b>
Killip 2, (%)	26,7	22,0	37,8	28,0	<b>0,037</b>
Killip 3, (%)	11,0	9,8	12,6	10,6	<b>0,046</b>
Killip 4, (%)	7,7	3,7	17,3	7,9	<b>0,028</b>

<sup>2</sup> Дислипидемия определялась как уровень ОХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 1,8 ммоль/л

## Продолжение таблицы 8

Терапия до госпитализации					
Блокаторы РААС, (%)	35,7	30,2	40,2	37,0	<b>0,044</b>
ББ, (%)	12,5	11,4	14,1	12,7	0,113
Диуретики, (%)	15,7	29,0	18,1	30,4	<b>0,039</b>
БКК, (%)	9,8	11,1	8,3	10,8	0,298
Нитраты, (%)	12,9	8,9	51,3	14,0	<b>0,001</b>
Статины, (%)	29,4	30,0	25,8	40,9	<b>0,014</b>
Аспирин, (%)	23,6	24,9	25,1	25,1	0,857
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	8,4	9,8	10,0	10,0	0,196

Различий в группах по полу и возрасту не было. Различия по многомерному критерию Краскела-Уоллиса в группах реперфузионной терапии отмечались по следующим признакам: курение в настоящий момент ( $p=0,001$ ), дислипидемия ( $p=0,040$ ), ХБП ( $p=0,001$ ), периферический атеросклероз ( $p<0,001$ ), фибрилляция предсердий ( $p=0,046$ ), ХСН ( $p=0,032$ ), наличие инсульта в анамнезе ( $p=0,037$ ), средний уровень САД ( $p=0,024$ ), классы сердечной недостаточности во время госпитализации ( $p=0,049$ ), прием блокаторов РААС ( $0,044$ ), диуретиков ( $p=0,039$ ), статинов ( $p=0,014$ ) и нитратов ( $p=0,001$ ).

Отмечались тренды различий по анемиям ( $p=0,065$ ) и артериальной гипертензии ( $p=0,091$ ), однако, мощность исследования не позволила установить их значимость.

### **3.2. Оценка ассоциаций различных факторов с непроведением реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST**

С целью оценки наличия/отсутствия ассоциаций различных факторов с непроведением реперфузионной терапии был проведен корреляционный анализ в группах лиц, ее получивших и не получивших. Были отобраны факторы, которые могли оказывать влияние на принятие решения об отказе от терапии. Далее был проведен однофакторный анализ с оценкой отношения шансов (таблица 9).

Таблица 9 - Ассоциации различных факторов с непроведением реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ

Признак	ОШ	95% ДИ
Курение, (%)	0,788	0,544-1,142
Артериальная гипертензия, (%)	1,041	0,731-1,481
Дислипидемия, (%)	0,775	0,541-1,110
Сахарный диабет 2 типа, (%)	0,983	0,612-1,577
ХБП, (%)	<b>2,822</b>	<b>1,092-7,294</b>
Периферический атеросклероз, (%)	0,776	0,265-2,270
ФП, (%)	1,220	0,573-2,594
Анемия, (%)	1,062	0,459-2,460
ХСН, (%)	<b>1,557</b>	<b>1,027-2,360</b>
Любой инсульт в анамнезе, (%)	0,992	0,504-1,950
ИМ в анамнезе, (%)	1,075	0,652-1,774
ЧКВ в анамнезе, (%)	0,990	0,550-1,781
КШ в анамнезе, (%)	0,776	0,265-2,270
Killip 1, (%)	0,929	0,652-1,325
Killip 2, (%)	1,099	0,740-1,630
Killip 3, (%)	1,016	0,574-1,800
Killip 4, (%)	1,090	0,567-2,096
Блокаторы РААС, (%)	1,178	0,815-1,702
ББ, (%)	1,056	0,620-1,798
Диуретики, (%)	1,286	0,871-1,898
БКК, (%)	1,048	0,591-1,858
Нитраты, (%)	<b>0,661</b>	<b>0,402-0,995</b>
Статины, (%)	<b>1,560</b>	<b>1,084-2,245</b>
Аспирин, (%)	0,997	0,662-1,501
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	1,039	0,576-1,873

Из таблицы видно, что прием нитратов (ОШ 0,661, 95%ДИ 0,402-0,995) у пациентов был ассоциирован с проведением любого вида реперфузии. С другой стороны, прием статинов (ОШ 1,560, 95%ДИ 1,084-2,245), наличие у пациентов



ХБП (ОШ 2,822, 95%ДИ 1,092-7,294) и ХСН (ОШ 1,557, 95%ДИ 1,027-2,360) был связан с непроведением реперфузионной терапии (таблица 10).

Таблица 10 - Ассоциации различных факторов с проведением ТЛТ или непроведением реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ

Признак	ОШ	95% ДИ
Курение, (%)	0,740	0,483-1,134
Артериальная гипертензия, (%)	1,309	0,867-1,977
Дислипидемия, (%)	0,711	0,470-1,077
Сахарный диабет 2 типа, (%)	0,983	0,568-1,700
ХБП, (%)	<b>5,743</b>	<b>1,177-28,030</b>
Периферический атеросклероз, (%)	0,435	0,141-1,349
ФП, (%)	0,655	0,292-1,472
Анемия, (%)	0,916	0,352-2,382
ХСН, (%)	<b>1,720</b>	<b>1,040-2,847</b>
Любой инсульт в анамнезе, (%)	0,614	0,295-1,279
ИМ в анамнезе, (%)	1,281	0,702-2,335
ЧКВ в анамнезе, (%)	1,203	0,596-2,431
КШ в анамнезе, (%)	3,393	0,920-12,510
Killip 1, (%)	1,447	0,958-2,184
Killip 2, (%)	0,732	0,469-1,145
Killip 3, (%)	0,855	0,447-1,634
Killip 4, (%)	<b>0,501</b>	<b>0,251-0,999</b>
Блокаторы РААС, (%)	0,909	0,595-1,389
ББ, (%)	0,927	0,504-1,704
Диуретики, (%)	<b>2,047</b>	<b>1,260-3,327</b>
БКК, (%)	1,293	0,647-2,584
Нитраты, (%)	<b>0,229</b>	<b>0,135-0,389</b>
Статины, (%)	1,298	0,828-2,032
Аспирин, (%)	1,008	0,627-1,622
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	1,032	0,520-2,048

Оценка вероятности проведения ТЛТ по сравнению с непроведением реперфузии также была проведена в рамках первичного анализа. Выявлено, что прием нитратов (ОШ 0,229, 95%ДИ 0,135-0,389) и Killip 4 (ОШ 0,501, 95%ДИ 0,251-0,999) ассоциировались с проведением ТЛТ, в то время как прием диуретиков (ОШ 2,047, 95%ДИ 1,260-3,327), наличие ХСН (ОШ 1,720, 95%ДИ 1,040-2,847) или ХБП (ОШ 5,743, 95%ДИ 1,177-28,030) в анамнезе приводило к непроведению этого вида терапии.

Дополнительная оценка предикторов непроведения реперфузионной терапии была проведена с целью оценки связи между местом проживания, временем от начала симптомов до госпитализации, наличием одного или нескольких коморбидных заболеваний. Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Дополнительные характеристики групп пациентов с ИМпСТ в зависимости от типа реперфузионной терапии

<b>Признак</b>	<b>Всего (n=848)</b>	<b>ТЛТ (n=59)</b>	<b>ЧКВ (n=464)</b>	<b>ТЛТ+ЧКВ (n=176)</b>	<b>Без репер- фузии (n=149)</b>	<b>Значимость (p)</b>
Проживание в областном центре, (%)	55,0	25,4	77,8	22,7	33,6	<b>0,001</b>
Проживание вне областного центра, (%)	45,0	74,6	22,2	77,3	66,4	<b>0,001</b>
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>						
0-12 часов, (%)	70,0	93,2	82,0	49,4	47,7	<b>0,001</b>
0-24 часа, (%)	72,0	96,1	100,0	36,7	72,0	<b>0,001</b>
Более 12 часов, (%)	30,0	6,8	18,0	51,1	52,3	<b>0,001</b>
<b>Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)</b>						
0, (%)	4,5	8,5	2,8	9,5	2,2	<b>0,04</b>
1, (%)	58,8	57,6	62,1	55,1	53,7	0,0931
2, (%)	25,7	20,3	25,0	24,0	32,0	<b>0,044</b>
3 и более, (%)	11,0	13,6	10,1	11,4	12,1	0,123

С целью оценки наличия/отсутствия ассоциаций дополнительных факторов с непроведением реперфузионной терапии также был проведен корреляционный

анализ в группах лиц, ее получивших и не получивших. Были отобраны факторы, которые могли оказывать влияние на принятие решения об отказе от терапии. Далее был проведен однофакторный анализ с оценкой отношения шансов (таблица 12).

Он продемонстрировал, что проживание в областном центре является фактором, ассоциирующимся с проведением реперфузионной терапии (ОШ 0,344, 95%ДИ 0,237-0,498). В случае проживания пациента в области шансы получить адекватную реперфузию снижались (ОШ 2,911, 95%ДИ 2,006-4,222). Следует отметить, что время также играло существенную роль в принятии решения о проведении данной терапии. При этом, шансы получить любой вид реперфузии в течение 24 часов были выше, чем в первые 12 часов (ОШ 0,031, 95% ДИ 0,019-0,050 против ОШ 0,309, 95% ДИ 0,215-0,444 соответственно,  $p < 0,01$ ). Длительность симптомов более 12 часов снижала шансы реперфузионной терапии (ОШ 3,240, 95%ДИ 2,252-4,662).

Таблица 12 - Ассоциации дополнительных факторов с непроведением реперфузионной терапии

<b>Признак</b>	<b>ОШ</b>	<b>95% ДИ</b>
Проживание в областном центре, (%)	<b>0,344</b>	<b>0,237-0,498</b>
Проживание вне областного центра, (%)	<b>2,911</b>	<b>2,006-4,222</b>
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>		
0-12 часов, (%)	<b>0,309</b>	<b>0,215-0,444</b>
0-24 часа, (%)	<b>0,031</b>	<b>0,019-0,050</b>
Более 12 часов, (%)	<b>3,240</b>	<b>2,252-4,662</b>
<b>Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)</b>		
0, (%)	0,390	0,118-1,285
1, (%)	0,775	0,543-1,106
2, (%)	<b>1,479</b>	<b>1,007-2,173</b>
3 и более, (%)	1,143	0,661-1,977

При оценке влияния коморбидности на решение о терапии было выявлено, что 2 сопутствующих заболевания повышали вероятность непроведения реперфу-

зии (ОШ 1,479, 95%ДИ 1,007-2,173). При этом наличие 3 и более заболеваний никак не влияло на это решение (ОШ 1,143, 95%ДИ 0,661-1,977).

Дополнительный анализ сравнения шансов проведения ТЛТ и непроведения реперфузии продемонстрировал, что проживание в областном центре (ОШ 1,653, 95%ДИ 1,049-2,605), симптомы более 12 часов (ОШ 1,677, 95%ДИ 1,108-2,539), наличие 2 коморбидных заболеваний (ОШ 1,593, 95%ДИ 1,007-2,520) ассоциировались с непроведением ТЛТ (таблица 13). Проживание вне областного центра (ОШ 0,605, 95%ДИ 0,384-0,953), симптомы до 12 (ОШ 0,596, 95%ДИ 0,394-0,902) и до 24 часов (ОШ 0,046, 95%ДИ 0,025-0,083), а также отсутствие коморбидной патологии (ОШ 0,199, 95%ДИ 0,058-0,677) были связаны с более высокими шансами на проведение ТЛТ.

Таблица 13 - Ассоциации различных факторов с проведением ТЛТ или непроведением реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ

<b>Признак</b>	<b>ОШ</b>	<b>95% ДИ</b>
Проживание в областном центре, (%)	<b>1,653</b>	<b>1,049-2,605</b>
Проживание вне областного центра, (%)	<b>0,605</b>	<b>0,384-0,953</b>
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>		
0-12 часов, (%)	<b>0,596</b>	<b>0,394-0,902</b>
0-24 часа, (%)	<b>0,046</b>	<b>0,025-0,083</b>
Более 12 часов, (%)	<b>1,677</b>	<b>1,108-2,539</b>
<b>Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)</b>		
0, (%)	<b>0,199</b>	<b>0,058-0,677</b>
1, (%)	0,920	0,609-1,390
2, (%)	<b>1,593</b>	<b>1,007-2,520</b>
3 и более, (%)	1,016	0,540-1,910

Таким образом, были выявлены характерные особенности, связанные с непроведением реперфузии. Это была прежде всего тяжелая сопутствующая патология (ХСН, ХБП, наличие коморбидности, но не более 2 заболеваний) и проживание вне областного центра, что также значительно снижало шансы на получение данного вида терапии. Ожидаемо продолжительность симптомов ИМпСТ более 12

часов ассоциировалось с ее непроведением. Однако, шансы получения ТЛТ были выше в случае госпитализации в стационар в течение 24 часов, по сравнению с 12 часами.

### 3.3. Оценка реперфузионной терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

В подисследование было включено 113 пациентов, соответствующих критериям включения, что составило 8,7% всех пациентов, госпитализированных с ИМпСТ в первые 24 часа. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 14. В исследование было включено 56,6% лиц мужского пола, средний возраст составил –  $70,3 \pm 2,8$  лет. Наиболее частыми жалобами пациентов во время госпитализации в стационар были боли за грудиной (90,3%), одышка (52,2%), слабость (39,8%), тошнота (7,0%) и холодный пот (4,4%). Большинство пациентов (более 90%) с ИМпСТ, не подвергшихся реперфузии, имели коморбидную патологию. Наиболее часто в этой группе встречалась артериальная гипертензия (92,9%), хроническая сердечная недостаточность (81,4) и стабильная стенокардия (40,7%).

На догоспитальном этапе тромболитическая терапия данной группе пациентов не проводилась, реперфузионная карта не заполнялась. На госпитальном этапе реперфузионная карта заполнялась медицинскими работниками в 47,8% случаев. Во всех этих случаях, согласно заполненной карте, проведение тромболитической терапии не было показано (таблица 14).

Таблица 14 - Клиническая характеристика пациентов с ОКСпСТ, включенных в исследование

Характеристика пациентов	% (n)
Мужчины	56,6 (64)
Средний возраст, лет	$70,3 \pm 2,8$
30-39 лет	0,8 (1)
40-49 лет	4,4 (5)
50-59 лет	14,1 (16)
60-69 лет	29,1 (33)

70-79 лет	21,2 (24)
80-90 лет	30,0 (34)
<b>Сопутствующая патология</b>	
Стабильная стенокардия в анамнезе	40,7 (46)
Инфаркт миокарда в анамнезе	30,9 (35)
Артериальная гипертония	92,9 (105)
Хроническая сердечная недостаточность	81,4 (92)
Сахарный диабет	30,9 (35)
Нарушения ритма сердца	31,9 (36)
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	9,7 (11)

При детальном анализе медицинских записей пациентов было установлено, что ЭКГ-критерии проведения тромболитизиса имелись у всех пациентов. У 34% (38 человек) давность болевого синдрома была менее 12 часов, однако, у 26,5% (30 человек) причина непроведения реперфузионной терапии не установлена (рисунок 9).

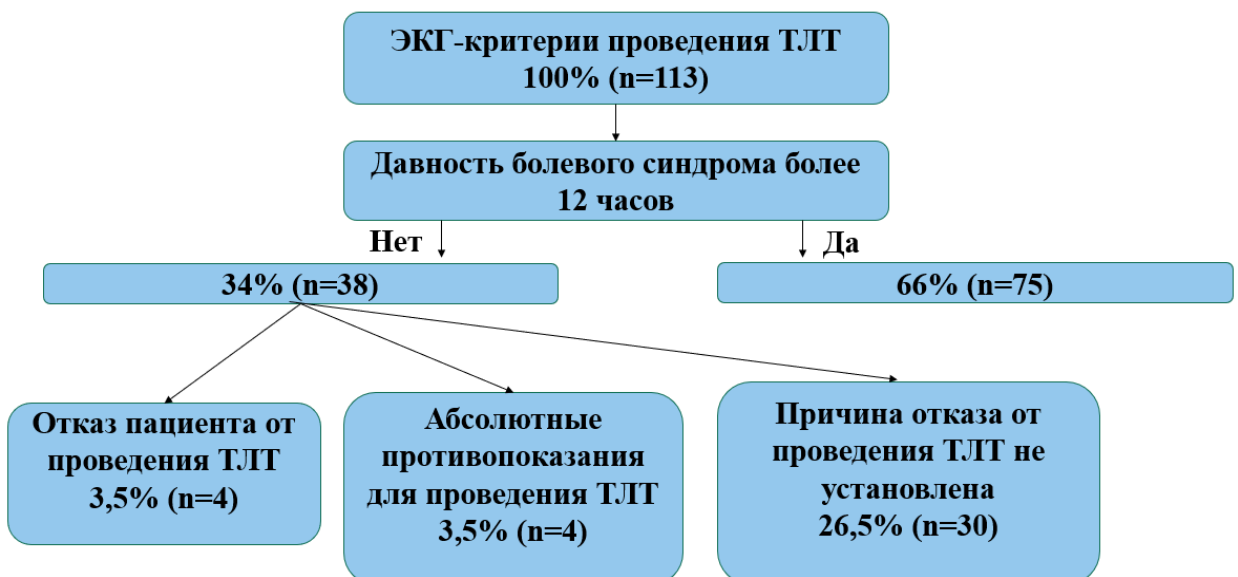


Рисунок 9 - Причины непроведения тромболитической терапии у пациентов, ТЛТ – тромболитическая терапия

Нагрузочная доза антитромбоцитарных препаратов использовалась в 76,1% случаев. При этом доза клопидогреля 300 мг и более назначалась в 69,9%, а тикагрелора – в 6,2% случаев. Нагрузочная доза аспирина использовалась у 62,7% пациентов.

Антикоагулянтная парентеральная терапия проводилась в 90,2% случаев. При этом в 52,0% случаев использовался подкожно нефракционированный гепарин (НФГ), в 15,2% - внутривенно НФГ и в 5,3% - внутривенно НФГ с последующим переходом на подкожное введение. Низкомолекулярный гепарин использовался у 17,7% пациентов.

За время нахождения в стационаре маркеры повреждения миокарда определялись только у 75,2% пациентов. При этом уровень тропонинов определялся у 75,2% пациентов, МВ-КФК – у 61,1%. Оценка липидного спектра проводилась в 86,7% случаев, в основном по общему холестерину (86,7%). Уровень липопротеинов низкой плотности оценивался только в 61,9% случаев, а липопротеидов высокой плотности – еще реже (36,3%). Сопутствующее определение креатинина и скорости клубочковой фильтрации проводилось в 75,6%, функции печени – 87,6% случаев (таблица 15).

Таблица 15 - Обследование пациентов с ОКСпST за время госпитализации

<b>Обследование</b>	<b>%</b>
Общий анализ крови	99,1
Тропонины*	75,2
КФК	69,0
МВ-КФК	61,1
ОХС	86,7
ЛПНП	61,9
ЛПВП	36,3
ТГ	74,3
Креатинин	75,6
СКФ	75,6

АЛТ	87,6
АСТ	86,2
<b>Инструментальное обследование</b>	
ЭКГ	100,0
ЭхоКГ в течение госпитализации	89,4
ЭхоКГ в первые 24 часа	12,4
КАГ в течение госпитализации	9,7

\* учитывались все типы тропонинов; КФК – креатинфосфокиназа; МВ-КФК – МВ фракция креатинфосфокиназы; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; КАГ – коронароангиография.

Инструментальные исследования пациентам с ИМпСТ преимущественно проводились не в первые 24 часа, а в последующие дни, за исключением ЭКГ, которая выполнялась в 100% при поступлении в стационар. Обращает на себя внимание низкая частота проведения ЭхоКГ в первые 24 часа – 12,4%, а также то, что 10,6% пациентов она не была проведена вообще в течение госпитализации.

11 (9,7%) пациентам была проведена коронароангиография (КАГ) в течение госпитализации, однако, у 3 из них не было выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, а у 8 было либо многососудистое поражение (6 пациентов), что требовало коронарного шунтирования, либо вмешательство было предпринято, но попытка была неудачной (2 пациента).

При анализе медикаментозной терапии было выявлено, что подавляющее большинство пациентов получали двойную антитромбоцитарную терапию – 92,9%, статины – 99,2%, бета-блокаторы – 94,1%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 98,4%, оральные антикоагулянты – 7,9% (таблица 16).

Несмотря на высокую частоту назначений основных групп препаратов во время госпитализации, при выписке частота этих назначений снижалась (рисунок 10). КАГ была рекомендована 20,4% пациентов. Общие рекомендации были пред-



ставлены у всех пациентов, рекомендации по наблюдению кардиолога – 17,8% случаев.

Таким образом, у пациентов с ИМпST, не получивших реперфузионную терапию, выявлены дефекты оказания медицинской помощи, которые могли повлиять на прогноз (в 26,5% случаев тромболитическая терапия не проведена при наличии показаний и отсутствии противопоказаний).

Таблица 16 - Медикаментозная терапия пациентов с ОКСпST в стационаре в рамках подисследования дефектов оказания медицинской помощи

<b>Препарат</b>	<b>%</b>
<b>Антиагрегантная терапия</b>	<b>99,0</b>
Аспирин	92,9
Клопидогрель	91,1
Тикагрелор	7,9
<b>Статины</b>	<b>99,2</b>
Симвастатин 40 мг/сут	1,0
Аторвастатин 10 мг/сут	3,7
Аторвастатин 20 мг/сут	30,5
Аторвастатин 40 мг/сут	49,0
Розувастатин 10 мг/сут	13,0
Розувастатин 20 мг/сут	1,0
Розувастатин 40 мг/сут	1,0
<b>Бета-блокаторы</b>	<b>94,1</b>
Метопролол	79,4
Бисопролол	8,8
Карведилол	5,9
<b>ИАПФ и БРА</b>	<b>98,4</b>
Эналаприл	57,8
Лизиноприл	29,3
Периндоприл	2,7
Каптоприл	2,7
Зофеноприл	1,8

Фозиноприл	1,0
Валсартан	2,1
Лозартан	1,0
<b>Оральные антикоагулянты</b>	<b>7,9</b>
Варфарин	5,3
Прямые пероральные антикоагулянты	2,6

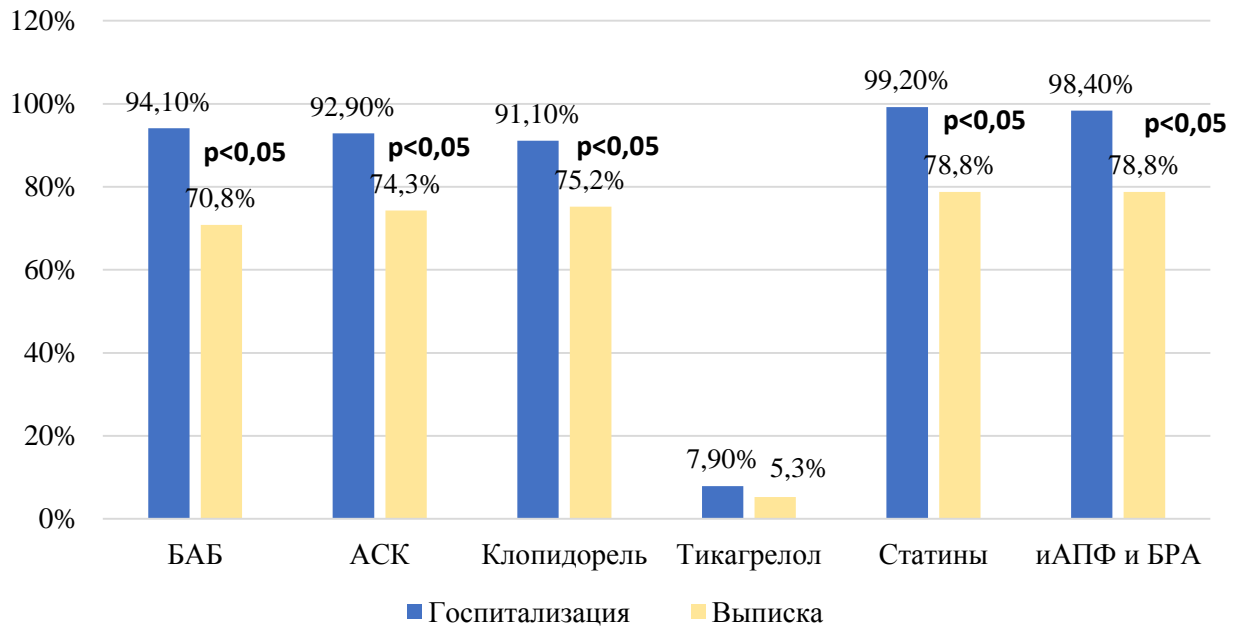


Рисунок 10 - Частота назначений различных групп лекарственных препаратов у пациентов с ОКСпСТ во время госпитализации и при выписке

БАБ – бета-адреноблокаторы, АСК – ацетилсалициловая кислота, иАПФ – ингибиторы ангиотензипревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-2

Частота назначений рекомендованных препаратов после ИМпСТ при выписке была ниже, чем во время госпитализации, что также может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами. Полученные данные требуют проведения дальнейших исследований и должны быть учтены при разработке образовательных программ для врачей-кардиологов, специалистов скорой медицинской помощи и анестезиологов-реаниматологов.

### 3.4. Летальность пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Наиболее важным маркером и жесткой конечной точкой, характеризующей результаты лечения, является летальность. В исследовании оценивалась летальность в первые сутки, госпитальная летальность, 30-дневная летальность и летальность за 12 и 18 месяцев. Следует отметить, что у 6 (0,7%) пациентов статус выяснить не удалось и они были исключены из дальнейшего анализа. У остальных 842 пациентов с ИМпСТ летальность оценивалась в зависимости от типа реперфузионной терапии (рисунки 11, 12). Повторных госпитализаций в группе ИМпСТ было 9, все по поводу повторного ИМ.

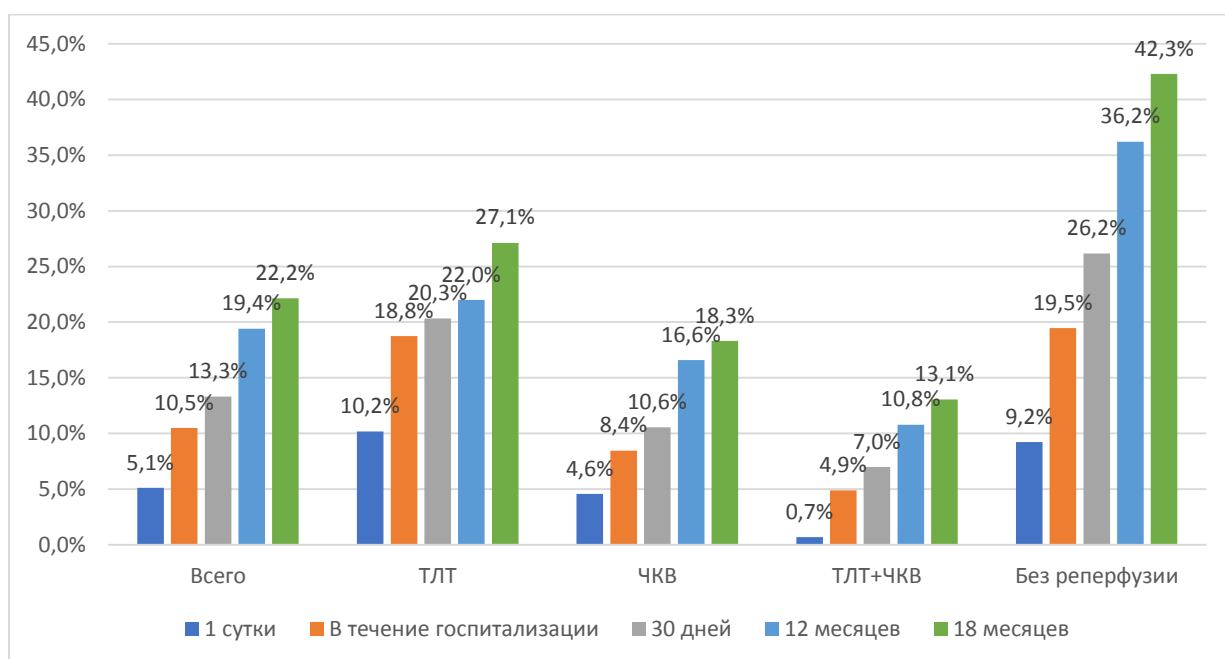


Рисунок 11 - Летальность у пациентов с ИМпСТ в зависимости от типа реперфузионной терапии (группировка по типу терапии)

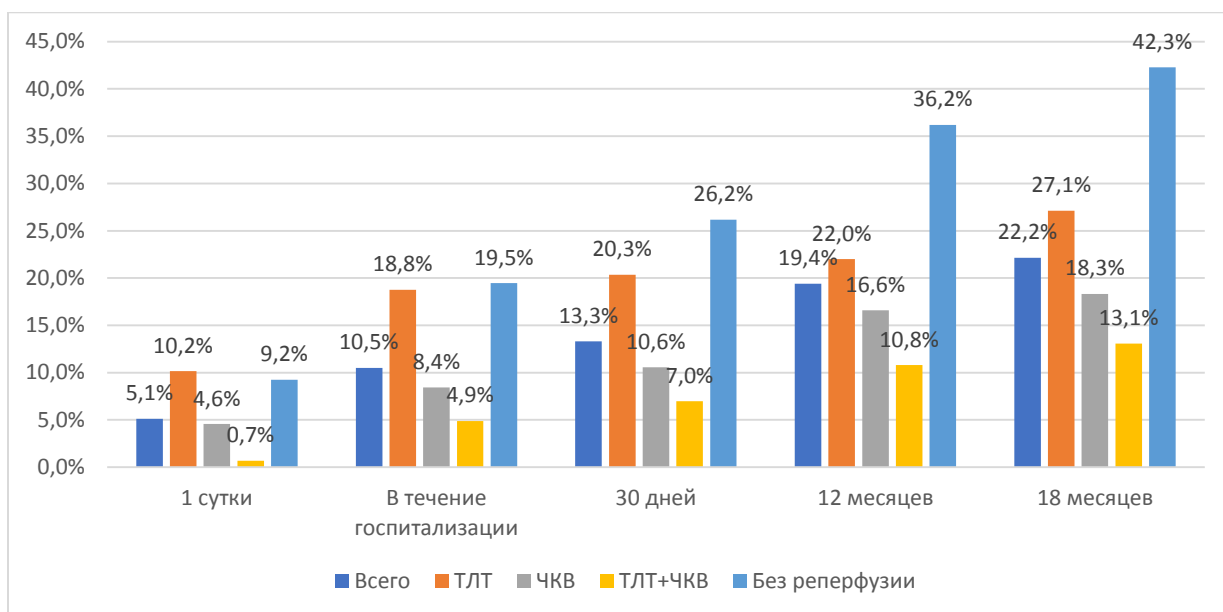


Рисунок 12 - Летальность у пациентов с ИМпСТ в зависимости от типа реперфузионной терапии (группировка по типу конечной точки)

Полученные данные свидетельствуют о значимом повышении летальности во всех группах пациентов в зависимости от типа реперфузии (таблица 17). При этом, обращает на себя внимание очень небольшая летальность пациентов в первые сутки госпитализации, свидетельствующая о качестве медицинской помощи на догоспитальном этапе и значительное ее увеличение к моменту выписки из стационара. При оценке летальности в группе ТЛТ и ЧКВ были выявлены закономерно более низкие ее значения по сравнению с группой, где не была проведена реперфузионная терапия. В группе ТЛТ+ЧКВ выявлена наиболее низкая летальность, не превышающая 13,1% в течение первых 18 месяцев.

Таблица 17 – Общая летальность у пациентов с ИМпСТ в зависимости от типа реперфузионной терапии

Летальность	Всего (n=842)	ТЛТ (n=59)	ЧКВ (n=461)	ТЛТ+ЧКВ (n=173)	Без реперфузии (n=149)	Значимость, по конечной точке, p
1 сутки, n(%)	43(5,1)	6(10,2)	21(4,6)*	1(0,7)*	14(9,2)*	*<0,05

<b>В течение госпитализации, n(%)</b>	<b>88(10,5)</b>	11(18,8)	39(8,4)**	9(4,9)**	29(19,5)**	**<0,05
<b>30 дней, n(%)</b>	<b>112(13,3)</b>	12(20,3)	49(10,6)***	12(7,0)***	39(26,2)***	***<0,05
<b>12 месяцев, n(%)</b>	<b>163(19,4)</b>	13(22,0)*** *	77(16,6)*** *	19(10,8)*** *	54(36,2)*** *	****<0,05
<b>18 месяцев, n(%)</b>	<b>187(22,2)</b>	16(27,1)#	85(18,3)#	23(13,1)#	63(42,3)#	#<0,05
<b>Значимость (по типу реперфузионной терапии, p)</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,02</b>	<b>0,001</b>	-

\* по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию; \*\* по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию; \*\*\* по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию; \*\*\*\* по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию; # по сравнению с группой пациентов, не получивших реперфузионную терапию.

В группе пациентов, не получивших реперфузионную терапию, летальность была самой высокой. При этом, значимых различий в этом показателе до 30 дней при сравнении с группой ТЛТ получено не было. Наиболее показательные изменения отмечались при достижении пациентами 18-месячной конечной точки. В группе лиц без реперфузии летальность составила 42,3%, что выше по сравнению с данным показателем в группе ТЛТ (27,1%), ЧКВ (18,3%) и ТЛТ+ЧКВ (13,1%) при значимости ( $p<0,05$ ).

Таким образом, в течение 18 месяцев летальность вне зависимости от вида реперфузионной терапии увеличивалась. Однако, у пациентов, перенесших ТЛТ+ЧКВ она была наименьшей. У пациентов, не получивших реперфузию, наблюдалось значительное увеличение летальности (42,3%).

В рамках предыдущих анализов была оценена 18-месячная летальность пациентов в областном центре и вне. За период наблюдения в группе лиц, постоянно проживающих в г. Рязань умерло 118 пациентов, в то время как вне областного центра – 69 пациентов (25,3% против 18,1%,  $p<0,05$ ).

При оценке 18-месячной летальности в группе лиц без реперфузии было выявлено, что вне Рязани она составила 44,4% пациентов, а в самом городе – 38,0% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что при оценке летальности с помощью бутстреп-анализа для малых выборок значимых различий получено не было.

Такие значения можно объяснить доступностью ЧКВ и необходимостью проведения ТЛТ или ТЛТ+ЧКВ. Кроме того, 66,4% всех пациентов без реперфузионной терапии проживали вне областного центра, что свидетельствует о качестве оказания медицинской помощи.

### **3.5. Предикторы смерти от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, не получивших реперфузионную терапию**

По данным частотного анализа среди умерших пациентов с ИМпST, не получивших реперфузионную терапию, лиц мужского пола было 68,3% (таблица 18). Пациенты значимо чаще госпитализировались после 12 часов от начала симптомов. Кроме того, в данной группе было больше лиц, имеющих 3 и более сопутствующих НИЗ, АГ, дислипидемии, ХСН, ЧКВ в анамнезе. Умершие пациенты до госпитализации чаще принимали лекарственные препараты (блокаторы РААС, ББ, диуретики, статины, аспирин, Блокаторы P2Y12-рецепторов).

Таблица 18 - Частота различных факторов у пациентов с ИМпST, не получивших реперфузионную терапию в зависимости от жизненного статуса

<b>Признак</b>	<b>Жив (n=86)</b>	<b>Умер (n=63)</b>	<b>Значимость (p)</b>
Средний возраст, лет	64,3±12,1	62,4±10,1	>0,05
Мужской пол, (%)	<b>61,6</b>	<b>68,3</b>	<b>&lt;0,05</b>
Проживание в областном центре, (%)	36,0	30,2	>0,05
Проживание вне областного центра, (%)	64,0	69,8	>0,05
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>			
0-12 часов, (%)	<b>57,0</b>	<b>34,9</b>	<b>&lt;0,05</b>
0-24 часа, (%)	<b>67,4</b>	<b>77,8</b>	<b>&lt;0,05</b>
Более 12 часов, (%)	<b>43,0</b>	<b>65,1</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)</b>			
0, (%)	1,2	3,2	>0,05
1, (%)	57,0	49,2	>0,05
2, (%)	32,6	31,7	>0,05
3 и более, (%)	<b>9,3</b>	<b>15,9</b>	<b>&lt;0,05</b>

Продолжение таблицы 18

<b>Факторы риска и анамнез</b>			
Курение, (%)	33,7	34,9	>0,05
Артериальная гипертензия, (%)	<b>46,5</b>	<b>55,6</b>	<b>&lt;0,05</b>
Дислипидемия <sup>3</sup> , (%)	<b>14,0</b>	<b>77,8</b>	<b>&lt;0,05</b>
Сахарный диабет 2 типа, (%)	14,0	20,6	>0,05
ХБП, (%)	2,3	3,2	>0,05
Периферический атеросклероз, (%)	3,5	1,6	>0,05
ФП, (%)	5,8	6,3	>0,05
Анемия, (%)	4,7	4,8	>0,05
ХСН, п (%)	<b>5,8</b>	<b>36,5</b>	<b>&lt;0,05</b>
Любой инсульт в анамнезе, (%)	7,0	7,9	>0,05
ИМ в анамнезе, (%)	12,8	17,5	>0,05
ЧКВ в анамнезе, (%)	<b>5,8</b>	<b>15,9</b>	<b>&lt;0,05</b>
КШ в анамнезе, (%)	3,5	1,6	>0,05
<b>Клинический статус при госпитализации</b>			
Killip 1, (%)	53,5	54,0	>0,05
Killip 2, (%)	<b>24,4</b>	<b>33,3</b>	<b>&lt;0,05</b>
Killip 3, (%)	9,3	12,7	>0,05
Killip 4, (%)	7,0	9,5	>0,05
САД менее 110 мм рт ст, (%)	9,3	12,7	>0,05
САД более 140 мм рт ст, (%)	18,6	22,2	>0,05
ЧСС>80 уд/мин, (%)	33,7	38,1	>0,05
ЧСС>92 уд/мин, (%)	<b>22,1</b>	<b>30,2</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Данные ЭКГ/ЭхоКГ при госпитализации</b>			
Передний ИМ, (%)	43,0	44,4	>0,05
Нижний ИМ, (%)	40,7	39,7	>0,05
БЛНПГ, (%)	9,3	6,3	>0,05
Другие признаки ИМ, (%)	7,0	9,5	>0,05
ФВ ЛЖ<50%, (%)	<b>31,4</b>	<b>47,6</b>	<b>&lt;0,05</b>
ФВ ЛЖ<40%, (%)	<b>25,6</b>	<b>33,3</b>	<b>&lt;0,05</b>
КДР>6,0, (%)	27,9	33,3	>0,05
Систолический градиент на ТК более 35 мм рт ст, (%)	<b>16,3</b>	<b>27,0</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Терапия до госпитализации</b>			
Блокаторы РААС, (%)	<b>31,4</b>	<b>44,4</b>	<b>&lt;0,05</b>
ББ, (%)	<b>7,0</b>	<b>20,6</b>	<b>&lt;0,05</b>
Диуретики, (%)	<b>19,8</b>	<b>44,4</b>	<b>&lt;0,05</b>
БКК, (%)	14,0	6,3	>0,05
Нитраты, (%)	9,3	20,6	>0,05
Статины, (%)	<b>23,3</b>	<b>44,4</b>	<b>&lt;0,05</b>
Аспирин, (%)	<b>15,1</b>	<b>38,1</b>	<b>&lt;0,05</b>
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	<b>7,0</b>	<b>14,3</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Терапия во время госпитализации</b>			

<sup>3</sup> Дислипидемия определялась как уровень ОХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 1,8 ммоль/л

Блокаторы РААС, (%)	97,7	95,2	>0,05
ББ, (%)	93,0	95,2	>0,05
Диуретики, (%)	<b>23,3</b>	<b>44,4</b>	<b>&lt;0,05</b>
Нитраты, (%)	<b>11,6</b>	<b>25,4</b>	<b>&lt;0,05</b>
Статины, (%)	100,0	98,4	-
Аспирин, (%)	97,7	90,5	>0,05
Клопидогрель, (%)	90,7	82,5	>0,05
Тикагрелор, (%)	8,1	9,5	>0,05
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	98,8	92,1	>0,05
Гепарин, (%)	82,6	84,1	>0,05
НМГ, (%)	16,3	12,7	>0,05
Дефекты медицинской помощи, (%)	<b>27,9</b>	<b>68,3</b>	<b>&lt;0,05</b>
Тропонин более 8 ВГН, (%)	<b>5,8</b>	<b>14,3</b>	<b>&lt;0,05</b>
МВ КФК более 5 ВГН, (%)	<b>7,0</b>	<b>19,0</b>	<b>&lt;0,05</b>

Во время госпитализации пациенты чаще имели Killip 2 и ЧСС более 92 уд/мин, ЭхоКГ признаки легочной гипертензии и систолической дисфункции миокарда ЛЖ различной степени. Терапия в стационаре умерших и выживших пациентов также различалась. Умершим чаще назначались диуретики (44,4% против 23,3% соответственно) и нитраты (25,4% против 11,6% соответственно). Кроме того, в случае смерти частота повышенного тропонина (более 8 ВГН) и МВ КФК (более 5 ВГН) была выше. Дефекты оказания медицинской помощи в группе умерших встречались чаще (68,3% против 27,9% соответственно).

По данным однофакторного анализа без поправки на пол и возраст пациентов факторами, ассоциированными с общей летальностью в течение 12 месяцев после перенесенного ИМпСТ являются (таблица 19): время поступления пациентов более 12 часов (ОШ 2,468 95%ДИ 1,261-4,829,  $p=0,003$ ), наличие дислипидемии (ОШ 21,583 95%ДИ 9,212-50,567,  $p=0,001$ ), ХСН (ОШ 9,315 95%ДИ 3,297-26,319,  $p=0,002$ ), ФВ ЛЖ<50% (ОШ 1,987 95%ДИ 1,014-3,891,  $p=0,041$ ), регулярный прием до госпитализации ББ (ОШ 3,727 95%ДИ 1,333-10,420,  $p=0,010$ ), диуретиков (ОШ 3,247 95%ДИ 1,569-6,718,  $p=0,002$ ), статинов (ОШ 2,640 95%ДИ 1,304-5,344,  $p=0,005$ ), аспирина (ОШ 3,456 95%ДИ 1,586-7,530,  $p=0,001$ ) (табл. 18). Во время госпитализации прием диуретиков (ОШ 2,640 95%ДИ 1,304-5,344,  $p=0,004$ ) и нитратов (ОШ 2,587 95%ДИ 1,084-6,174,  $p=0,002$ ) также ассоциировал-



ся с общей летальностью. Повышение МВ КФК более 5 ВГН также увеличивало шансы смерти от всех причин (ОШ 3,137 95%ДИ 1,108-8,885,  $p=0,001$ ). Также следует отметить, что наличие любого дефекта оказания медицинской помощи ассоциировалось с ухудшением исходов (ОШ 5,554 95%ДИ 2,732-11,292,  $p=0,001$ ).

В рамках многофакторного анализа (множественная логистическая регрессия) были выделены предикторы смерти от всех причин у пациентов с ИМпСТ в течение 18 месяцев (табл. 19). Ими были:

- МВ КФК более 5 ВГН (ОШ 1,742 95% ДИ 1,154-1,821,  $p=0,001$ )
- ФВ ЛЖ менее 50% (ОШ 1,112 95% ДИ 1,191-2,001,  $p=0,01$ )
- Терапия диуретиками до госпитализации (ОШ 1,452 95% ДИ 1,102-13,377,  $p=0,014$ )
- Госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов (ОШ 1,936 95% ДИ 1,070-1,582,  $p=0,003$ )

Регрессионная модель была статистически значимой ( $X^2=54,234$ ,  $p=0,001$ ).

Следует отметить, что еще один независимый предиктор был связан с летальным исходом:

- Госпитализация в первые 12 часов после инициации симптомов (ОШ 0,455 95% ДИ 0,012-0,899,  $p=0,021$ ).

Однако, он был ассоциирован со снижением риска смерти от всех причин в течение 12 месяцев.

Таблица 19 - Ассоциации различных факторов со смертью от всех причин в течение 18 месяцев у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию (однофакторный анализ)

Признак	ОШ	95% ДИ	Значимость (p)
Мужской пол	1,339	0,674-2,658	0,534
Проживание в областном центре	0,766	0,382-1,535	0,911
Проживание вне областного центра	1,305	0,651-2,616	0,128
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>			
0-12 часов	<b>0,455</b>	<b>0,234-0,886</b>	<b>0,028</b>
0-24 часа	<b>46,667</b>	<b>16,822-129,459</b>	<b>0,001</b>
Более 12 часов	<b>2,468</b>	<b>1,261-4,829</b>	<b>0,003</b>

Продолжение таблицы 19

<b>Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)</b>			
0	2,787	0,247-31,433	0,498
1	0,732	0,381-1,405	0,331
2	0,963	0,480-1,933	0,093
3 и более	1,426	0,531-3,827	0,062
<b>Факторы риска и анамнез</b>			
Курение	1,055	0,532-2,091	0,331
Артериальная гипертензия	1,438	0,748-2,762	0,803
Дислипидемия <sup>4</sup>	<b>21,583</b>	<b>9,212-50,567</b>	<b>0,001</b>
Сахарный диабет 2 типа	1,603	0,677-3,799	0,593
ХБП	1,377	0,189-10,049	0,133
Периферический атеросклероз	0,446	0,045-4,393	0,345
ФП	1,098	0,283-4,266	0,928
Анемия	1,025	0,221-4,751	0,235
ХСН	<b>9,315</b>	<b>3,297-26,319</b>	<b>0,002</b>
Любой инсульт в анамнезе	1,149	0,335-3,948	0,296
ИМ в анамнезе	1,442	0,582-3,574	0,498
ЧКВ в анамнезе	3,057	0,989-9,443	0,847
КШ в анамнезе	0,446	0,045-4,393	0,493
<b>Клинический статус при госпитализации</b>			
Killip 1	1,019	0,531-1,957	0,485
Killip 2	1,548	0,754-3,175	0,697
Killip 3	1,418	0,502-4,008	0,429
Killip 4	1,404	0,431-4,574	0,325
САД менее 110 мм рт ст	1,418	0,502-4,008	0,421
САД более 140 мм рт ст	1,250	0,559-2,795	0,234
ЧСС>80 мм рт ст	1,210	0,615-2,381	0,632
ЧСС>92 мм рт ст	1,523	0,726-3,195	0,453
<b>Данные ЭКГ/ЭхоКГ при госпитализации</b>			
Передний ИМ	1,059	0,550-2,040	0,193
Нижний ИМ	0,959	0,494-1,861	0,785
БЛНПГ	0,661	0,190-2,300	0,844
Другие признаки ИМ	1,404	0,431-4,574	0,470
ФВ ЛЖ<50%	<b>1,987</b>	<b>1,014-3,891</b>	<b>0,041</b>
ФВ ЛЖ<40%	1,455	0,713-2,969	0,943
КДР>6,0	1,292	0,638-2,613	0,373
Систолический градиент на ТК более 35 мм рт ст	1,901	0,855-4,223	0,804
<b>Терапия до госпитализации</b>			
Блокаторы РААС	1,748	0,891-3,430	0,09
ББ	<b>3,727</b>	<b>1,333-10,420</b>	<b>0,010</b>
Диуретики	<b>3,247</b>	<b>1,569-6,718</b>	<b>0,002</b>
БКК	0,418	0,128-1,364	0,343
Нитраты	2,535	0,981-6,552	0,876
Статины	<b>2,640</b>	<b>1,304-5,344</b>	<b>0,005</b>

<sup>4</sup> Дислипидемия определялась как уровень ХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 1,8 ммоль/л

Аспирин	<b>3,456</b>	<b>1,586-7,530</b>	<b>0,001</b>
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор)	2,222	0,748-6,604	0,256
<b>Терапия во время госпитализации</b>			
Блокаторы РААС	0,476	0,077-2,938	0,455
ББ	1,500	0,360-6,242	0,932
Диуретики	<b>2,640</b>	<b>1,304-5,344</b>	<b>0,004</b>
Нитраты	<b>2,587</b>	<b>1,084-6,174</b>	<b>0,002</b>
Статины	-	-	-
Аспирин	0,226	0,044-1,161	0,687
Клопидогрель	0,485	0,183-1,287	0,458
Тикагрелор	1,188	0,379-3,723	0,802
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор)	0,136	0,016-1,199	0,193
Гепарин	1,120	0,466-2,688	0,785
НМГ	0,748	0,293-1,909	0,674
Дефекты медицинской помощи	<b>5,554</b>	<b>2,732-11,292</b>	<b>0,001</b>
Тропонин более 8 ВГН	2,700	0,858-8,495	0,078
МВ КФК более 5 ВГН	<b>3,137</b>	<b>1,108-8,885</b>	<b>0,001</b>

**Клинический случай.** Пациент, 57 лет, госпитализирован с давящими, сжимающими болями в грудной клетке в течение 6 часов, одышка при незначительной физической нагрузке. Из анамнеза: перенесенный инфаркт миокарда 6 лет назад, регулярно принимает статины, аспирин, антигипертензивную терапию, диуретики. До госпитализации были жалобы на одышку, соответствующую 3 ФК по NYHA, редкие кратковременные боли в грудной клетке при подъеме на 2 лестничных пролета. ЧКВ не выполнялась. Доставлен бригадой скорой медицинской помощи, догоспитальная ТЛТ не рассматривалась. При осмотре: Killip 2, SpO<sub>2</sub>=92%, АД=110/70 мм рт ст, ЧСС=102 уд/мин. ЭКГ: синусовый ритм. ЭОС – нормальное положение. Подъем сегмента ST более 2 мм в V1-V4. Проведена ТЛТ, однако затем пациент не был переведен в региональный сосудистый центр. На ЭхоКГ, проведенной в течение 24 часов после госпитализации – дилатация полостей сердца, ФВ ЛЖ-44%. Пациент выписан без рекомендации о проведении плановой коронароангиографии, без болей, с одышкой 2 ФК по NYHA. При оценке витального статуса через 12 месяцев выяснено, что пациент погиб, причина смерти – внезапная коронарная смерть.

В данном клиническом случае пациент имел несколько предикторов неблагоприятного исхода в течение 18 месяцев, что значительно повышало его риск. Кроме того, выявлены недостатки в оказании медицинской помощи, которые были описаны в дефектуре для медицинской организации.

Таким образом, согласно данным многофакторного анализа, среди всех анализируемых факторов именно ХСН повышала риск смерти от всех причин, а другие факторы риска имели незначимое влияние на риски развития неблагоприятного исхода. Также существенным был фактор времени для смерти от всех причин в течение 18 месяцев у лиц с ИМпСТ без реперфузионной терапии. Выраженное увеличение биомаркера некроза миокарда играло важную роль в развитии смерти от всех причин.

### 3.6. Ассоциации различных факторов с непроведением реперфузионной терапии в зависимости от места проживания

В рамках поставленных задач были оценены характеристика пациентов в зависимости от места постоянного проживания и различных факторов. Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Частота различных факторов у пациентов с ИМпСТ в зависимости от наличия/отсутствия реперфузии и места постоянного проживания

Признак	Проживание в областном центре (n=466)		Значимость (p)	Проживание вне областного центра (n=382)		Значимость (p)
	Реперфузия (n=416)	Без реперфузии (n=50)		Реперфузия (n=283)	Без реперфузии (n=99)	
Средний возраст, лет	63,0±9,9	63,6±14,6	>0,05	63,5±12,5	65,1±13,8	>0,05
Мужской пол, (%)	64,9	60,0	>0,05	64,3	63,6	>0,05
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>						
0-12 часов, (%)	79,2%	47,7%	<0,05	68,0%	47,6%	<0,05
0-24 часа, (%)	90,8%	36,7%	<0,05	69,9%	36,7%	<0,05
Более 12 часов, (%)	20,7%	52,4%	<0,05	32,0%	52,3%	<0,05
<b>Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)</b>						
0, (%)	3,6%	2,2%	>0,05	6,9%	2,2%	<0,05
1, (%)	61,2%	53,8%	<0,05	58,0%	53,7%	>0,05
2, (%)	24,7%	32,0%	>0,05	23,8%	32,0%	<0,05
3 и более, (%)	10,4%	12,1%	>0,05	11,3%	12,1%	>0,05

## Продолжение таблицы 20

<b>Факторы риска и анамнез</b>						
Курение, (%)	39,2%	34,0%	>0,05	22,6%	34,3%	<0,05
Артериальная гипертензия, (%)	50,7%	50,0%	>0,05	19,8%	50,5%	<0,05
Дислипидемия <sup>5</sup> , (%)	46,4%	42,0%	>0,05	26,9%	40,4%	<0,05
Сахарный диабет 2 типа, (%)	16,8%	18,0%	>0,05	8,5%	16,2%	<0,05
ХБП, (%)	1,2%	2,0%	>0,05	1,1%	3,0%	>0,05
Периферический атеросклероз, (%)	2,4%	4,0%	>0,05	3,5%	2,0%	>0,05
ФП, (%)	3,8%	6,0%	>0,05	3,5%	6,1%	>0,05
Анемия, (%)	4,3%	4,0%	>0,05	2,1%	5,1%	>0,05
ХСН, п (%)	16,6%	18,0%	>0,05	10,2%	19,2%	<0,05
Любой инсульт в анамнезе, (%)	6,0%	8,0%	>0,05	5,7%	7,1%	>0,05
ИМ в анамнезе, (%)	14,7%	14,0%	>0,05	4,9%	15,2%	<0,05
ЧКВ в анамнезе, (%)	10,6%	10,0%	>0,05	4,2%	10,1%	<0,05
КШ в анамнезе, (%)	3,6%	2,0%	>0,05	1,8%	3,0%	>0,05
<b>Клинический статус при госпитализации</b>						
Killip 1, (%)	66,3%	54,0%	<0,05	39,6%	53,5%	<0,05
Killip 2, (%)	18,0%	28,0%	<0,05	38,5%	28,3%	<0,05
Killip 3, (%)	10,3%	10,0%	>0,05	11,0%	11,1%	>0,05
Killip 4, (%)	5,3%	8,0%	>0,05	10,6%	8,1%	>0,05
<b>Терапия до госпитализации</b>						
Блокаторы РААС, (%)	31,3%	38,0%	>0,05	36,0%	36,4%	>0,05
ББ, (%)	11,8%	12,0%	>0,05	12,7%	13,1%	>0,05
Диуретики, (%)	27,4%	30,0%	>0,05	21,9%	30,3%	<0,05
БКК, (%)	10,8%	10,0%	>0,05	9,5%	11,1%	>0,05
Нитраты, (%)	13,0%	14,0%	>0,05	30,0%	14,1%	<0,05
Статины, (%)	29,3%	32,0%	>0,05	32,9%	32,3%	>0,05
Аспирин, (%)	25,0%	26,0%	>0,05	24,7%	24,2%	>0,05
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор), (%)	9,6%	10,0%	>0,05	9,9%	10,1%	>0,05

Из таблицы видно, что время госпитализации пациента различалось у пациентов в зависимости от наличия/отсутствия реперфузии. Кроме того, при проживании вне областного центра и наличии 2 коморбидных заболеваний пациентам чаще не проводилась реперфузия.

<sup>5</sup> Дислипидемия определялась как уровень ОХС более 4,5 ммоль/л и/или ЛПНП более 1,8 ммоль/л

Вне областного центра пациенты чаще курили, имели артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет, ХСН, ИМ и ЧКВ в анамнезе. Таких же закономерностей в областном центре не наблюдалось, что говорит о том, что вопрос о решении начать реперфузионную терапию принимался не на основании осмотра и анамнеза, а в соответствии с рекомендациями. Отмечается, что частота приема диуретиков была выше в группе лиц без реперфузии, что косвенно свидетельствует о тяжести состояния пациентов в этой группе. Нитраты наоборот, способствовали принятию решения о реперфузии, что подтверждается их частотой приема в группе реперфузии.

В однофакторном анализе, у пациентов, проживающих в областном центре, на непроведение реперфузии влияло только время от начала симптомов до госпитализации, что свидетельствует о ведении пациентов в соответствии с клиническими рекомендациями (таблица 21).

Таблица 21 - Ассоциации различных факторов с непроведением реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ, проживающих в областном центре

Признак	ОШ	95% ДИ
Мужской пол	0,385	0,483-1,334
Курение	0,800	0,431-1,482
Артериальная гипертензия	0,972	0,540-1,747
Дислипидемия	0,837	0,462-1,515
Сахарный диабет 2 типа	1,085	0,504-2,334
ХБП	1,678	0,192-14,654
Периферический атеросклероз	1,692	0,360-7,950
ФП	1,596	0,448-5,680
Анемия	0,921	0,207-4,093
ХСН	1,104	0,513-2,376
Любой инсульт в анамнезе	1,360	0,453-4,081
ИМ в анамнезе	0,947	0,407-2,203
ЧКВ в анамнезе	0,939	0,354-2,491
КШ в анамнезе	0,546	0,071-4,221
Killip 1	0,595	0,329-1,077
Killip 2	1,768	0,908-3,442
Killip 3	0,964	0,363-2,559
Killip 4	0,565	0,514-4,717
<b>Регулярный прием препаратов до госпитализации</b>		
Блокаторы РААС	1,348	0,734-2,475

ББ	1,021	0,414-2,521
Диуретики	1,135	0,597-2,158
БКК	0,916	0,346-2,427
Нитраты	1,091	0,467-2,549
Статины	1,134	0,604-2,131
Аспирин	1,054	0,539-2,059
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор)	1,044	0,392-2,782
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>		
0-12 часов	<b>0,241</b>	<b>0,132-0,440</b>
0-24 часа	<b>0,057</b>	<b>0,029-0,110</b>
Более 12 часов	<b>4,157</b>	<b>2,274-7,601</b>
<b>Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)</b>		
0	0,546	0,071-4,221
1	0,741	0,411-1,337
2	1,430	0,758-2,697
3 и более	1,183	0,476-2,937

При оценке пациентов, проживающих вне областного центра, выявлено, что помимо фактора времени, на решение о начале реперфузии могут влиять сопутствующие заболевания и более «легкое» (Killip 1) клиническое состояние пациента в момент госпитализации. Прием нитратов до госпитализации ассоциировался с началом реперфузии (таблица 22).

Таблица 22 - Ассоциации различных факторов с непроведением реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ, проживающих вне областного центра

Признак	ОШ	95% ДИ
Мужской пол	0,524	0,342-1,443
Курение	<b>1,790</b>	<b>1,086-2,950</b>
Артериальная гипертензия	<b>4,136</b>	<b>2,532-6,756</b>
Дислипидемия	<b>1,847</b>	<b>1,143-2,984</b>
Сахарный диабет 2 типа	<b>2,080</b>	<b>1,055-4,103</b>
ХБП	2,917	0,579-14,695
Периферический атеросклероз	0,563	0,121-2,615
ФП	1,761	0,623-4,979
Анемия	2,456	0,733-8,232
ХСН	<b>2,080</b>	<b>1,107-3,909</b>

Продолжение таблицы 22

Любой инсульт в анамнезе	1,270	0,506-3,184
ИМ в анамнезе	<b>3,431</b>	<b>1,591-7,399</b>
ЧКВ в анамнезе	<b>2,537</b>	<b>1,060-6,073</b>
КШ в анамнезе	1,738	0,408-7,408
Killip 1	<b>1,759</b>	<b>1,109-2,790</b>
Killip 2	0,630	0,382-1,037
Killip 3	1,016	0,490-2,107
Killip 4	0,741	0,328-1,676
<b>Регулярный прием препаратов до госпитализации</b>		
Блокаторы РААС	1,014	0,630-1,632
ББ	1,037	0,525-2,047
Диуретики	1,550	0,928-2,558
БКК	1,185	0,564-2,488
Нитраты	<b>0,384</b>	<b>0,206-0,713</b>
Статины	0,976	0,599-1,591
Аспирин	0,974	0,571-1,659
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор)	1,023	0,478-2,191
<b>Время от начала симптомов до госпитализации</b>		
0-12 часов	<b>0,428</b>	<b>0,269-0,683</b>
0-24 часа	<b>0,245</b>	<b>0,151-0,397</b>
Более 12 часов	<b>2,334</b>	<b>1,464-3,727</b>
<b>Коморбидность (количество сопутствующих заболеваний)</b>		
0	0,271	0,062-1,182
1	0,836	0,528-1,324
2	1,540	0,932-2,545
3 и более	1,082	0,534-2,194

В рамках данного анализа у лиц, проживающих вне областного центра, несмотря на небольшую выборку, был проведен регрессионный анализ, который выявил независимые предикторы непроведения реперфузионной терапии пациентов (коррекция по полу, возрасту):



- Госпитализация пациентов после 12 часов после инициации симптомов (ОШ 1,313 95% ДИ 1,049-1,753,  $p=0,001$ )
- Наличие ХСН в анамнезе (ОШ 1,734 95% ДИ 1,112-2,048,  $p=0,042$ )
- Наличие АГ в анамнезе (ОШ 1,781 95% ДИ 1,118-1,960,  $p=0,017$ ).

С целью нивелирования фактора времени был проведен дополнительный анализ с коррекцией по полу, возрасту, фактору времени, клиническому статусу и количеству НИЗ. Были выявлены следующие предикторы непроведения реперфузионной терапии:

- Наличие ХСН в анамнезе (ОШ 1,522 95% ДИ 1,201-2,347,  $p=0,047$ )
- Наличие АГ в анамнезе (ОШ 1,860 95% ДИ 1,495-2,041,  $p=0,034$ ).

**Клинический случай.** Пациентка, 62 года, госпитализирована через 10 часов после начала болей в грудной клетке. На ЭКГ: ритм синусовый. ЭОС – влево. Подъем сегмента ST в отведении aVF, II, III более 2 мм, без формирования зубца Q. Депрессия сегмента ST в отведении V1-V3. В анамнезе: боли в грудной клетке впервые, в течение 10 лет – неконтролируемая АГ. Бригадой скорой медицинской помощи введение тромболитиков не рассматривалось. При осмотре: Killip I, АД=210/100 мм рт ст, ЧСС=70 уд/мин, SpO2=97%. При оценке необходимости тромболитической терапии в реперфузионной карте указана причина отказа – «высокое АД».

Данный клинический случай демонстрирует корректность модели и неадекватную оценку медицинским работником относительного противопоказания к ТЛТ – неконтролируемая АГ с АД более 190/110 мм рт ст. Следует отметить, что в данной ситуации необходимо было снизить АД и провести ТЛТ с последующим направлением пациента на ЧКВ в региональный сосудистый центр.

Таким образом, наличие АГ и ХСН было фактором, который приводил к отказу от проведения реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ, что противоречит клиническим рекомендациям по ведению таких пациентов.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Правильное ведение пациентов с ИМпСТ является важным фактором, обеспечивающим значимое снижение смертности и неблагоприятных исходов. Так, по данным предыдущих наблюдательных исследований, известно, что назначаемая пациентам терапия довольно часто не соответствует клиническим рекомендациям. Между тем, это может определять исходы заболевания. В регистре ЛИС-1 и ЛИС-3 было показано, что за несколько лет, с 2005 по 2017 год структура догоспитальной терапии изменилась незначительно. Пациенты стали чаще принимать антиагреганты (15,7% против 23,2%,  $p < 0,01$ ) и статины (2,0% против 4,9%,  $p < 0,01$ ). Такой результат может быть связан с неудовлетворительным качеством диспансерного наблюдения и использования профилактических технологий в первичном звене [2,71].

Результаты исследования ПРОФИЛЬ-ИМ также подтверждают тот факт, что назначаемая пациентам терапия, не соответствует в целом существующим клиническим рекомендациям. По сравнению с нашим исследованием, включившем пациентов с ИМпСТ в 2018 году, наблюдались существенные различия в догоспитальной терапии пациентов [2,71].

Так, в регистре ПРОФИЛЬ-ИМ, ЛИС-3 и нашем исследовании частота назначений лекарственных препаратов до госпитализации представлена в таблице 23 [2,71].

Следует отметить, что принципы формирования выборки и критерии включения в исследования были различными, что может приводить к различиям в лекарственной догоспитальной терапии.

Роль коморбидной патологии в исследовании также была значима. В исследовании ЛИС-1 и ЛИС-3, при схожих половозрастных характеристиках, отмечалась приблизительно одинаковая частота СД (около 17,0-25,4%), ФП (5,2-7,8%), более низкая частота АГ (49,2% в нашем исследовании), инсульта любой этиологии (7,4% в нашем исследовании). Частота ИМ в анамнезе также может быть более низкой по сравнению с данными, полученными в исследовании ЛИС-1 и ЛИС-3 [2,71].

Таблица 23 - Частота назначений лекарственных препаратов до госпитализации по поводу ОКС (адаптировано из [2], с изменениями)

Группа препаратов	Наше исследование	ЛИС-3	ПРОФИЛЬ-ИМ
Аспирин	24,9	23,4	26,0
Блокаторы P2Y12-рецепторов (клопидогрель/тикагрелор)	9,8		
БРААС	33,9	38,4	49,4
ББ	12,2	25,3	23,8
Статины	31,0	5,6	6,3
БКК	10,4	5,3	6,7
Диуретики	26,1	8,4	3,8
Нитраты	12,9	4,4	5,6

Частота факторов риска и другой коморбидной патологии была приблизительно одинаковой, по сравнению и с другими исследованиями. Курение, дислипидемии – частоты сопоставимы с регистровым исследованием ACASIA (Австралия), и исследованием SAMI (Китай) исходов у пациентов с ИМпСТ [151,200,201].

При оценке клинического статуса отмечается несколько меньшее количество пациентов с Killip 1. Уровни САД, ДАД и ЧСС приблизительно сравнимы с данными других исследований [159,161,170,171,172].

При оценке реперфузионной терапии наблюдается приблизительно похожее соотношение частоты только ТЛТ, только ЧКВ, ТЛТ+ЧКВ по сравнению с другими регионами ЦФО (за исключением г. Москвы и Московской области). Однако, уровень пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузии, - высокий (21,7%). При сравнении полученных данных с данными других регистровых исследований, в том числе исследования ACASIA, выявлено, что число лиц, оставшихся без реперфузионной терапии в Австралии превышает 30% независимо от места проживания пациента [74,151].

Анализируя частоту различных видов реперфузионной терапии у пациентов с ИМпСТ, следует отметить, что те данные, которые получены в нашем исследовании, не достигают целевых индикаторов. Так, частота первичного ЧКВ у данной группы пациентов должна достигать 90%, в Рязанской области этот показатель был равен 54,7%. В целом, если взять процент лиц с ИМпСТ, получивших реперфузию, он был достаточно высок – 78,3% [74].

При оценке групп в зависимости от типа реперфузии были выявлены различия в частоте курящих лиц, в уровне дислипидемии, уровне ХБП, периферического атеросклероза, ФП, ХСН и инсульта в анамнезе. При этом, группа пациентов, не получивших реперфузии отмечалась большая частота ХБП и ХСН по множественному критерию Краскала-Уоллиса, что свидетельствует о большей «тяжести» этих пациентов. Однако, если проанализировать факторы риска, то отмечается самая низкая частота курения в этой группе. В группе первичного ЧКВ отмечались более низкие уровни факторов риска, за исключением курения. Интересным является тот факт, что частота анемий и периферического атеросклероза в нашем исследовании была существенно ниже, чем в регистре РЕКОРД-3. Таким образом, пациенты с ИМпСТ имели свои анамнестические характеристики, которые могли влиять на развитие неблагоприятных исходов [89-91].

Терапия пациентов до госпитализации, в зависимости от типа реперфузионной терапии, также имела ряд особенностей. Так, БРААС наиболее часто использовались в группе пациентов с ТЛТ+ЧКВ либо без реперфузионной терапии. Диуретики чаще использовались в группе без реперфузии. Частота приема статинов в этой группе также была выше. Интересным моментом исследования является высокая частота использования нитратов у лиц с фармакоинвазивным подходом. Это косвенно свидетельствует о высокой частоте ИБС в этой группе до развития настоящего ИМпСТ. Следует отметить, что по данным исследования САМІ частота использования нитратов до ИМпСТ во всех группах была существенно выше [200].

При оценке клинического статуса отмечались наиболее низкие средние уровни САД отмечались в группе ТЛТ. При разделении пациентов по классифи-

кации Killip-Kimball отмечается явно более низкая частота тяжелых пациентов в группе первичного ЧКВ, что могло повлиять на риск развития неблагоприятных исходов. Наибольшая частота кардиогенного шока и отека легких (Killip 3 и 4) отмечалась в группе фармакоинвазивного подхода и достигала 29,9% пациентов. Исследования, проведенные в Китае и странах Европы демонстрируют высокую частоту тяжелого течения ИМпСТ в группе пациентов, не получивших реперфузию. Однако, в нашем исследовании в данной группе было 18,5% лиц, имеющих Killip 3 и 4 [187,189,190,197,199,200,204].

На основании полученных первичных данных нами был предпринят анализ дополнительных факторов, которые могли бы влиять на тактику ведения пациентов и принятие решения о выполнении того или иного вида реперфузии. Была оценена зависимость от проживания в областном центре или вне его, время от начала симптомов до госпитализации и количество сопутствующих заболеваний.

Первичное ЧКВ наиболее часто проводилось жителям областного центра (77,8% против 22,2% при проживании вне областного центра). В группе пациентов без реперфузионной терапии соотношение проживающих в и вне областного центра отличалось от других стратегий и составило 33,6% и 66,4% соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что частота непроведения реперфузии может быть выше вне областного центра.

По количеству коморбидных заболеваний следует отметить группу ЧКВ и без реперфузии, где было наименьшее количество лиц без сопутствующей патологии (2,8% и 2,2% соответственно). Также обращает на себя внимание, что количество пациентов, имеющих два и более заболеваний в группе без реперфузии составило 44,1%.

С целью оценки значимости факторов при отказе от реперфузии был проведен однофакторный анализ, который продемонстрировал, что прием нитратов (ОШ 0,229, 95%ДИ 0,135-0,389) и Killip 4 (ОШ 0,501, 95%ДИ 0,251-0,999) ассоциировались с проведением ТЛТ, в то время как прием диуретиков (ОШ 2,047, 95%ДИ 1,260-3,327), наличие ХСН (ОШ 1,720, 95%ДИ 1,040-2,847) или ХБП (ОШ 5,743, 95%ДИ 1,177-28,030) в анамнезе ассоциировались с непроведением любого

вида реперфузионной терапии. Также выявлено, что проживание в областном центре является фактором, ассоциирующимся с проведением реперфузионной терапии (ОШ 0,344, 95%ДИ 0,237-0,498). В случае проживания пациента в области шансы получить адекватную реперфузию снижались (ОШ 2,911, 95%ДИ 2,006-4,222). Следует отметить, что время также играло существенную роль в принятии решения о проведении данной терапии. При этом, шансы получить любой вид реперфузии в течение 24 часов были выше, чем в первые 12 часов (ОШ 0,031, 95%ДИ 0,019-0,050 против ОШ 0,309, 95%ДИ 0,215-0,444 соответственно,  $p < 0,01$ ). Длительность симптомов более 12 часов снижала шансы реперфузионной терапии (ОШ 3,240, 95%ДИ 2,252-4,662).

Дополнительный анализ сравнения шансов проведения ТЛТ и непроведения реперфузии продемонстрировал, что проживание в областном центре (ОШ 1,653, 95%ДИ 1,049-2,605), симптомы более 12 часов (ОШ 1,677, 95%ДИ 1,108-2,539), наличие 2 и более коморбидных заболеваний (ОШ 1,593, 95%ДИ 1,007-2,520) ассоциировались с непроведением ТЛТ (табл. 17). Проживание вне областного центра (ОШ 0,605, 95%ДИ 0,384-0,953), симптомы до 12 (ОШ 0,596, 95%ДИ 0,394-0,902) и до 24 часов (ОШ 0,046, 95%ДИ 0,025-0,083), а также отсутствие коморбидной патологии (ОШ 0,199, 95%ДИ 0,058-0,677) были связаны с более высокими шансами на проведение ТЛТ.

Полученные данные свидетельствуют, что в целом пациенты с коморбидной патологией, особенно с ХСН и ХБП, в том числе принимающие диуретики, имели меньше шансов на получение реперфузии в целом или ТЛТ. Эти данные расходятся с данными, например, исследования ACASIA, где факторами, ассоциированными с непроведением реперфузионной терапии были: СД (ОШ 0,54, 95%ДИ 0,36-0,81,  $p < 0,01$ ), отеком легких во время госпитализации (ОШ 0,34, 95%ДИ 0,17-0,70,  $p < 0,01$ ), и т.д.

Таким образом, пациенты, проживающие вне областного центра, имели, в целом, меньший доступ к реперфузионной терапии. При этом наличие сопутствующей патологии, в отличие от других исследований, значимо ограничивало его применение в клинической практике, что требует дополнительного анализа.

Однако, первоначальная причина такого результата – неверная оценка риска развития нежелательных явлений на фоне реперфузионной терапии, что ведет к отказу от ее применения. Необходимо дополнительное обучение медицинских работников вопросам показаний и противопоказаний к проведению ТЛТ и первичного ЧКВ.

Вторым важным вопросом, который требует внимания, является низкая частота приема лекарственных препаратов до госпитализации, которые используются для профилактики. Это может привести к увеличению числа неблагоприятных исходов и также требует разработки дополнительных программ обучения медицинских работников. Кроме того, требуется коррекция региональной программы снижения смертности от болезней системы кровообращения для увеличения профилактических мероприятий и формирования приверженности пациентов с ССЗ.

На следующем этапе исследования оценивалась реперфузионная терапия и причины ее непроведения. Это проводилось в рамках подисследования, в которое было включено 113 пациентов, проживающих вне областного центра. Оценка пациентов, проживающих вне областного центра, проводилась в связи с высоким уровнем непроведения реперфузионной терапии там (66,4% от всех ли без реперфузии).

Подисследование продемонстрировало, что пациенты с ИМпST, которым не проводилась реперфузионная терапия, имеют большое количество дефектов оказания медицинской помощи. Попытки оценки таких дефектов делались и ранее. Однако в этих исследованиях оценивались дефекты у всех пациентов с инфарктом миокарда или острым коронарным синдромом [75]. Сергеев Ю.Д. с соавт. (2007) отмечает, что при анализе неблагоприятных исходов, наступивших при оказании медицинской помощи, в 82,7% случаев были выявлены дефекты [75]. В то же самое время в целом в группе пациентов с ОКС их частота не превышала 2,1% [75].

В нашем исследовании у пациентов с ОКСпST без реперфузионной терапии отмечается высокий уровень непроведенных тромболизисов пациентам, которым он был показан (согласно медицинским записям) – 26,5% случаев. Кроме того, существенной проблемой было снижение частоты назначения показанных лекар-

ственных препаратов при выписке по сравнению с принимаемой терапией в стационаре. В проведенных ранее исследованиях показано, что при выписке у пациентов с ОКС частота назначения «обязательной» терапии не ниже, чем за время госпитализации [75]. Полученные нами данные требуют дополнительного анализа, в том числе и с позиций фармакоэкономики. Также КАГ, являясь обязательной процедурой для всех пациентов с ОКСпСТ, не рекомендована при выписке в 79,6% случаев.

В процессе госпитализации далеко не всем сделана ЭхоКГ, что может свидетельствовать о недостаточном количестве аппаратов или врачей функциональной диагностики. Такие же данные получены и по разделу лабораторных исследований. Только 61,9% пациентов был определен уровень липопротеинов низкой плотности и у 75,6% - скорость клубочковой фильтрации.

Наиболее часто используемым статином у пациентов с ОКСпСТ без реперфузионной терапии был аторвастатин, однако, максимальная доза, используемая у данной группы пациентов, не превышала 40 мг/сут. Розувастатин использовался значительно реже, частота его назначения не превышала 15%.

Среди иАПФ использовались в основном препараты, требующие их назначения 2 раза в сутки, БРА практически не использовались у данной группы пациентов, что не соответствовало данным предыдущих исследований, которые включали, как лиц, перенесших ОКС, так и лиц со стабильной ИБС. Среди бета-блокаторов наиболее популярным был метопролол, что также отличало полученные данные от более ранних исследований, где более чем в половине случаев использовался бисопролол (62,1%, по данным РЕКВАЗА).

Следует отметить, что полученные данные невозможно «напрямую» сравнивать с другими исследованиями, поскольку в них имелись принципиально другие критерии включения. Полученные данные в рамках пилотного проекта требуют изучения и дальнейших исследований. Выявленные дефекты требуют разработки образовательных программ, направленных на их недопущение в будущем.

При оценке летальности у пациентов с ИМпСТ было выявлено, что наименьшую летальность по всем отрезным точкам имел фармакоинвазивный



подход. Мета-анализ 2020 года, включивший 35 исследований (из них, 31 оценивало смертность), продемонстрировал, что риск смерти у пациентов, при использовании этого подхода, был выше на 6,0%, а при использовании ТЛТ – на 69,8%, по сравнению с эталонным первичным ЧКВ. Следует отметить, что первичное ЧКВ в нашем исследовании также к 12 и 18 месяцу наблюдения имело низкую частоту смертей от всех причин [138].

Наибольшая частота смертей от всех причин наблюдалась в группе пациентов, оставшихся без реперфузионной терапии. При этом, если она была сравнима в рамках госпитальной летальности с другими исследованиями, то в рамках 30-дневной и 12-месячной смертности она была ниже, по сравнению с данными исследования исходов ИМпСТ в Тайланде [98].

Следует отметить, что по данным Российских регистров смертность от всех причин за 12 и 18 месяцев в группах без реперфузионной терапии была ниже. В нашем исследовании она достигала 42,3%. Таким образом, в течение 18 месяцев летальность вне зависимости от вида реперфузионной терапии увеличивалась. Однако, у пациентов, перенесших ТЛТ+ЧКВ она была наименьшей. У пациентов, не получивших реперфузию, наблюдалось значительное увеличение летальности (42,3%) [2,71].

Следует отметить, что в рамках наблюдения значимо больше умерло пациентов вне областного центра (25,3% против 18,1%,  $p < 0,05$ ).

Следующим этапом в нашем исследовании оценивались предикторы смерти от всех причин. На основании оценки корреляции и значимости были отобраны признаки в однофакторный анализ, и затем в многофакторный (множественная логистическая регрессия). Предложенная модель была значимой ( $X^2=54,234$ ,  $p=0,001$ ). В нее вошли следующие факторы: МВ КФК более 5 ВГН (ОШ 1,742 95% ДИ 1,154-1,821,  $p=0,001$ ); ФВ ЛЖ менее 50% (ОШ 1,112 95% ДИ 1,191-2,001,  $p=0,01$ ); терапия диуретиками до госпитализации (ОШ 1,452 95% ДИ 1,102-13,377,  $p=0,014$ ); госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов (ОШ 1,936 95% ДИ 1,070-1,582,  $p=0,003$ ). Наличие данных факторов следует расценивать как неблагоприятный признак, повышающий риск смерти от

всех причин, в течение 18 месяцев. при этом, последний признак - госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов, играет свою роль только в том случае, если пациент госпитализирован позже 12 часов. Это подтверждается наличием еще одного независимого предиктора (госпитализация в первые 12 часов после инициации симптомов (ОШ 0,455 95% ДИ 0,012-0,899,  $p=0,021$ ), который свидетельствует о том, что ранняя госпитализация снижает риск смерти в течение 18 месяцев.

Нами не ставилась задача разработать прогностическую шкалу риска смерти от всех причин в течение 18 месяцев для пациентов с ИМпСТ, проживающих в Рязанской области. Однако, на основании полученных данных, в дальнейшем эта работа будет продолжена. Также планируется валидация этой шкалы у пациентов в Рязанской области.

При оценке предикторов риска смерти от всех причин в нашем исследовании и Российской Федерации выявлено, что препараты, назначенные до госпитализации, не имели значения для риска смерти от всех причин за 18 месяцев в отличие от данных регистра РЕКОРД-3 [89,90,91]. Кроме того, в нашем исследовании имело значение значительное повышение МВ КФК, видимо, как маркер большого по размеру повреждения миокарда, что безусловно влияет на прогноз.

Традиционные факторы риска не оказывали непосредственного влияния на неблагоприятные исходы. Хотя по данным исследования РЕКОРД-3, за 6 месяцев курение увеличивало шансы развития любого смертельного исхода (ОШ 2,47, 95% ДИ 1,08-5,66,  $p=0,033$ ) [89,90,91]. Кроме того, в Рязанской области наличие ХБП, в рамках созданной логистической модели, не являлось фактором, оказывающим значимое влияние на неблагоприятные исходы в выборке. Также интересным является тот факт, что шок во время госпитализации не влиял на 18-месячные исходы (в исследовании РЕКОРД-3 ОШ 13,07, 95%ДИ 3,58-47,70,  $p<0,0001$ ). Вероятно, вышеперечисленные факторы определяли смертность только в краткосрочном периоде, а при длительном периоде наблюдения роль уже играли другие факторы.

Еще одним важным фактором, который определял прогноз пациента за 18 месяцев, являлось снижение ФВ ЛЖ у пациентов, выявленное за время госпитализации и регулярный прием диуретиков до госпитализации. Это свидетельствует о том, что, с одной стороны, проблема лечения ХСН является важным фактором. С другой стороны, это также косвенно свидетельствует о больших размерах ИМ у пациентов, что также увеличивает риск смерти от всех причин.

Таким образом, созданная модель выделяет не просто группы высокого риска, а требует от медицинских работников агрессивного лечения пациентов, у которых встречаются данные предикторы смерти от всех причин за 18 месяцев. Этим пациентам необходимо пересматривать тактику реперфузионной терапии и рассматривать их в первую очередь как кандидатов на ЧКВ или ТЛТ+ЧКВ.

Также, исходя из данной модели, следует рассмотреть вопрос о причинах отказа медицинских работников от проведения реперфузии у пациентов с ИМпСТ, выявив из них наиболее значимые, в зависимости от проживания в областном центре или вне него. Это важно еще и потому, что летальность за 18 месяцев выше в группе пациентов, проживающих вне областного центра (25,3% против 18,1%,  $p < 0,05$ ).

В рамках этого анализа было выявлено, что пациенты, живущие вне областного центра, имели худший профиль риска по курению, АГ, дислипидемии, СД, ХСН, ИМ и ЧКВ в анамнезе. В рамках многофакторного анализа, было установлено, что главными причинами непроведения реперфузии (после коррекции на время поступления от начала симптомов до госпитализации, пол, возраст, фактор времени, клинический статус и количество НИЗ) были: наличие ХСН в анамнезе (ОШ 1,522 95% ДИ 1,201-2,347,  $p = 0,047$ ); наличие АГ в анамнезе (ОШ 1,860 95% ДИ 1,495-2,041,  $p = 0,034$ ).

Это свидетельствует о том, что пациент с ХСН и/или АГ рассматривался как лицо с высоким риском осложнений, которому не показана ТЛТ или ТЛТ+ЧКВ. С одной стороны, неконтролируемая АГ с САД более 180 мм рт ст к моменту тромболитической реперфузии является противопоказанием к его проведению. С другой стороны, эта причина хорошо устранима лекарственными препаратами; а ХСН вообще не яв-

ляется причиной непроведения ТЛТ и других видов реперфузионной терапии при ИМпСТ.

Следует провести параллели между предикторами смерти от всех причин и факторами, влияющими на решение о проведении реперфузии. И там и там наличие факторов, ассоциированных с ХСН (наличие ХСН в анамнезе, ФВ ЛЖ менее 50% за время госпитализации, терапия диуретиками до госпитализации) влияло на конечные точки.

Таким образом, подводя итоги, следует отметить, что роль ХСН и факторов с ней ассоциированных, является ведущей в определении исходов и терапии пациентов с ИМпСТ. Это требует изменения подходов как к обучению медицинских работников, так и изменения существующих программ по снижению смертности от ССЗ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смертность от ИМпСТ в ряде регионов Российской Федерации все еще остается достаточно высокой в краткосрочном периоде (госпитальная летальность). Исходы при длительном наблюдении этой группы пациентов в современных социально-экономических условиях, на фоне внедрения новых методов диагностики и лечения, в рамках созданной «инфарктной» сети и маршрутизации, отсутствуют. Кроме того, не изучены причины неблагоприятных исходов и факторы, которые влияют на отказ от реперфузионной терапии при ИМпСТ.

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность фармакоинвазивного подхода и первичного ЧКВ, что было показано и в предыдущих работах. Однако, в рамках исследования, было выявлено, что общая летальность за 18 месяцев в группе непроведения реперфузионной терапии достигает 42,3%, что потребовало дополнительного изучения и анализа.

Была создана модель, согласно которой предикторами смерти от всех причин среди пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, за 18 месяцев стали: МВ КФК более 5 ВГН (ОШ 1,742 95% ДИ 1,154-1,821,  $p=0,001$ ); ФВ ЛЖ менее 50% (ОШ 1,112 95% ДИ 1,191-2,001,  $p=0,01$ ); терапия диуретиками до госпитализации (ОШ 1,452 95% ДИ 1,102-13,377,  $p=0,014$ ); госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов (ОШ 1,936 95% ДИ 1,070-1,582,  $p=0,003$ ). Из нее следует, что профиль предикторов в настоящее время изменился, и это продемонстрировало необходимость дополнительного обучения медицинских работников и коррекции региональной программы снижения смертности от БСК. Кроме того, лица, госпитализированные с ОКС с подъемом сегмента ST, и, имеющие данные предикторы, должны рассматриваться как пациенты высокого риска и в случае непроведения реперфузионной терапии противопоказания к ней должны быть переоценены еще раз.

Оценка дефектов оказания медицинской помощи пациентам с ИМпСТ, продемонстрировала, что около трети (26,5%) пациентов не имеют явных причин для непроведения реперфузионной терапии. Причины непроведения реперфузионной терапии также были проанализированы у лиц, проживающих вне областного цен-

тра, поскольку, количество отказов в этой группе было более высоким. Этими причинами были: наличие ХСН в анамнезе (ОШ 1,522 95% ДИ 1,201-2,347,  $p=0,047$ ); наличие АГ в анамнезе (ОШ 1,860 95% ДИ 1,495-2,041,  $p=0,034$ ). Это свидетельствует о том, что пациенты с ХСН и неконтролируемой АГ сразу рассматриваются медицинскими работниками как лица, имеющие противопоказания к тромболитической терапии или к направлению на первичное ЧКВ. Это требует коррекции обучения медицинских работников в рамках существующих программ, а также изменения подходов к оценке пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST как на догоспитальном этапе, так и в стационаре.

## ВЫВОДЫ

1. За 18 месяцев наблюдения наиболее низкая частота смерти от всех причин наблюдалась в группе пациентов с ИМпСТ в рамках фармакоинвазивного подхода (13,1%). Наиболее высокая частота этого показателя за 18 месяцев наблюдалась в группе пациентов, не получивших реперфузионную терапию (42,3%). В рамках госпитализации и впоследствии стратегиями, продемонстрировавшими, наиболее низкую летальность у пациентов с ИМпСТ были: стратегия первичного ЧКВ и фармакоинвазивного подхода.

2. В рамках наблюдения за 18-месячный период у пациентов с ИМпСТ, проживающих вне областного центра, смертность от всех причин была значимо выше (25,3% против 18,1%,  $p < 0,05$ ). Терапия в стационаре у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, не оказывала влияния на риски смерти от всех причин в рамках 18-месячного периода наблюдения.

3. В 26,5% случаев в группе пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионную терапию, причина ее непроведения, по данным медицинской документации, не может быть установлена. Частота назначений рекомендованных препаратов после ИМпСТ при выписке была ниже, чем во время госпитализации, что также может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами.

4. Предикторами непроведения реперфузионной терапии в исследовании являлись: прием статинов (ОШ 1,560, 95%ДИ 1,084-2,245), наличие ХБП (ОШ 2,822, 95%ДИ 1,092-7,294), наличие ХСН (ОШ 1,557, 95%ДИ 1,027-2,360), проживание вне областного центра (ОШ 2,911, 95%ДИ 2,006-4,222), длительность симптомов более 12 часов (ОШ 3,240, 95%ДИ 2,252-4,662). Предикторами непроведения реперфузионной терапии у пациентов, проживающих вне областного центра, были: наличие ХСН в анамнезе (ОШ 1,522, 95% ДИ 1,201-2,347,  $p=0,047$ ), наличие АГ в анамнезе (ОШ 1,860, 95% ДИ 1,495-2,041,  $p=0,034$ ).

5. Предикторами смертности от всех причин за 18 месяцев у пациентов с ИМпСТ, не получивших реперфузионной терапии, в современных социально-экономических условиях являются: МВ КФК более 5 ВГН (ОШ 1,742 95% ДИ 1,154-1,821,  $p=0,001$ ), ФВ ЛЖ менее 50% (ОШ 1,112 95% ДИ 1,191-2,001,  $p=0,01$ ),

терапия диуретиками до госпитализации (ОШ 1,452 95% ДИ 1,102-13,377,  $p=0,014$ ), госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов (ОШ 1,936 95% ДИ 1,070-1,582,  $p=0,003$ ).



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лица, госпитализированные с ОКС с подъемом сегмента ST, и, имеющие следующие предикторы смертности от всех причин: МВ КФК более 5 ВГН; ФВ ЛЖ менее 50%; терапия диуретиками до госпитализации; госпитализация пациентов через 0-24 часов после инициации симптомов, - и не получившие на догоспитальном этапе ТЛТ, должны рассматриваться как пациенты высокого риска смерти от всех причин. Противопоказания к реперфузионной терапии у данной группы пациентов должны быть переоценены еще раз.

2. Пациенты, имеющие ХСН и неконтролируемую АГ в анамнезе во время госпитализации в стационар вне областного центра (первичное сосудистое отделение) не должны рассматриваться как лица, имеющие противопоказания к ТЛТ или первичному ЧКВ.

3. Необходима коррекция региональной программы «Снижение смертности от БСК», утвержденной Распоряжением Правительства Рязанской области от 27.06.2019 №301-р в части мероприятий по внедрению и соблюдению клинических рекомендаций и протоколов ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, мероприятий по организации внутреннего контроля качества оказания медицинской помощи и комплекса мер, направленных на совершенствование оказания скорой медицинской помощи при болезнях системы кровообращения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
Апо	Аполипопротеин
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ББ	Бета-блокаторы
БКК	Блокаторы кальциевых каналов
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина
БСК	Болезни системы кровообращения
ВГН	Верхняя граница нормы
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДИ	Доверительный интервал
ДЛП	Дислипидемия
ДПК	Двенадцатиперстная кишка
ЗАГС	Управление записи актов гражданского состояния
ИАПФ	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМпST	Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИМТ	Избыточная масса тела
КАГ	Коронароангиография
КБС	Коронарная болезнь сердца
КДР	Конечный диастолический размер
КСР	Конечный систолический размер
КФК	Креатинфосфокиназа
КШ	Коронарное шунтирование
ЛЖ	Левый желудочек

ЛП	Левое предсердие
ЛП(а)	Липопротеин (а)
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МВ КФК	МВ фракция креатинфосфокиназы
МК	Митральный клапан
МКБ	Международная классификация болезней
МПС	Мочеполовая система
НИЗ	Неинфекционные заболевания
НМГ	Низкомолекулярный гепарин
ОКС	Острый коронарный синдром
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОХС	Общий холестерин
ОШ	Отношение шансов
ПЖ	Правый желудочек
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	Систолическое артериальное давление
СД	Сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
США	Соединенные Штаты Америки
ТГ	Триглицериды
ТК	Трикуспидальный клапан
ТЛТ	Тромболитическая терапия
ФВ	Фракция выброса
ФИП	Фармакоинвазивный подход
ФП	Фибрилляция предсердий
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХНИЗ	Хронические неинфекционные заболевания

ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХС	Холестерин
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ	Цереброваскулярная болезнь
ЧКВ	Чрезкожное коронарное вмешательство
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	Электрокардиограмма
ЭхоКГ	Эхокардиография
АНА	American Heart Association

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айсаева, Х.М. Оценка гено-фенотипических маркёров и некоторых экзогенных факторов в развитии инфаркта миокарда у больных гипертонической болезнью : автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.05-внутр. болезни) / Х. М. Айсаева; Дагест. гос. мед. акад. - Махачкала, 2009. - 19 с. - Текст (визуальный): непосредственный.
2. Амбулаторный регистр больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ПРОФИЛЬ-ИМ): данные о догоспитальной терапии в сравнении с регистром ЛИС-3 / Н.П. Кутишенко, Е.П. Калайджян, Д.П. Сичинава [и др.]. - Текст (визуальный) : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т.14, № 1. – С. 88-93. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-88-93.
3. Ассоциации между C - реактивным белком и артериальным давлением в когорте пожилых москвичей (эпидемиологическое исследование) / С.А. Шальнова, В.А. Жукова, В.А. Метельская [и др.]. - Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 4. – С.65-69.
4. Ассоциации распространенности сердечно-сосудистых заболеваний с высоким уровнем депрессии в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города / Е.В. Акимова, В.А. Кузнецова, М.М. Каюмова [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2014. – Т.86, №12. – С. 27-32.
5. Балахонова, М.В. Влияние тромболитической терапии на раннюю и отдаленную летальность больных острым инфарктом миокарда с кардиогенным шоком вследствие сократительной недостаточности левого желудочка: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.06-Кардиология) / М. В. Балахонова ; НИИ кардиологии Томск. НЦ СО РАМН. - Томск, 2003. – 15 с. - Текст (визуальный): непосредственный.
6. Беленков, Ю.Н. Первое Российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления) / Ю.Н. Беленков, И.Е. Чазова. - Текст (визуальный): непосредственный // Артергиперт. – 2003. – № 5. – С.151-154.

7. Белоусов, Ю.Б. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии / Ю.Б. Белоусов, Ж.Н. Намсараев. - Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. – 2004. – №6. – С.62-72.
8. Беялов, Ф.И. Алкоголь и профилактика сердечно - сосудистых заболеваний / Ф.И. Беялов. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2004. – Т.44, №4. – С.78-82.
9. Болезни сердца и сосудов: руководство Европейского общества кардиологов: пер. с англ. / под ред. Дж. Кэмма, Т. Люшера, П. Серруиса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1480 с. - Текст (визуальный): непосредственный.
10. Браунвальд, Е. Результаты исследований группы ТІМІ по изучению тромболизиса при инфаркте миокарда / Е. Браунвальд. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. - 2009. - Т.81, №5.-С.78-84.
11. Будник, Я.И. Поведенческие факторы риска неинфекционных заболеваний в городской среде / Я.И. Будник, Т.М. Шаршакова, И.А. Чешик. - Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2014. – №3. – С. 50-58.
12. Вышлов, Е.В. Проблема выбора тромболитического препарата при остром инфаркте миокарда / Е.В. Вышлов. - Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. - 2015. - №20. - С. 10-16.
13. Гельцер, Б.И. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных / Б.И. Гельцер, М.В. Фрисман. - Текст (визуальный): непосредственный // Клинич. медицина. – 2002. – Т.80, №9. – С.4-9.
14. Гендерные особенности влияния физической активности на распространенность некоторых факторов риска неинфекционных заболеваний у лиц молодых возраста / В.В. Горбань [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия: сб. материалов Междунар. науч. конф. / под ред. проф. Т.Н. Зариповой. – Киров, 2014. – С.85-90.

15. Гипотензивное и гипохолестеринемическое лечение в зависимости от индивидуального абсолютного кардиоваскулярного риска / Р. Джексон, К.М. Лэйвс, Д.А. Беннетт [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Рус. мед. журн. – 2008. – Т.16, №20. – С.1312-1319.

16. Грацианский, Н.А. Еще одно подтверждение важности устранения пассивного курения. Уменьшение частоты возникновения инфаркта миокарда, связанное с общегородским постановлением о курении, содержащим запрет на курение в общественных местах / Н.А. Грацианский. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2007. – Т.47, №1. – С.72.

17. Грацианский, Н.А. Риск инфаркта миокарда определяется девятью хорошо известными ("традиционными") факторами, причем одинаково во всем мире / Н.А. Грацианский. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2004. – Т.44, №10. – С.79-81.

18. Гундаров, И.А. Недостаточная масса тела как фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний / И.А. Гундаров, С.В. Матвеева. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2000. – Т.72, №1. – С.72-74.

19. Денисова, Д.В. Классические факторы риска ИБС у подростков Новосибирска: распространенность и многолетние тренды / Д.В. Денисова, Л.Г. Завьялова. - Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 4. – С.40-51.

20. Джахангиров, Т.Ш. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии / Т.Ш. Джахангиров. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2005. – Т.45, №10. – С.55-61.

21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. – Москва, 2020. - Текст (визуальный) : электронный.- URL: [http://cardio-eur.asia/media/files/clinical\\_recommendations](http://cardio-eur.asia/media/files/clinical_recommendations)

22. 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,

Д.В. Небиеридзе. - Текст (визуальный): непосредственный // Системные Гипертензии. – 2013. – № 3. – С.5-26.

23. Доклад И.Е. Чазовой на Итоговой Профильной комиссии 24.05.2018. доступно по ссылке: <https://cardioweb.ru/glavnyj-vneshtatnyj-spetsialist-kardiolog-minzdrava-rossii/item/1998-profilnaya-komissiya>

24. Духанина, И.В. Медицинская, социальная и экономическая эффективность тромболитической терапии острого инфаркта миокарда: автореф. дис....канд.мед.наук:(14.00.06-Кардиология) / И. В. Духанина ; Моск.гос.медико-стомат.ун-т. - М., 2001. - 23с. - Текст (визуальный): непосредственный.

25. Дыскин, Ю.А. Клопидогрель в сочетании с тромболитической терапией у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.06-кардиология) / Ю. А. Дыскин ; Моск. гос. медико-стомат. ун-т. - М., 2006. - 19 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

26. Ежов, М.В. Липопротеид(а) - независимый фактор риска атеросклероза / М.В. Ежов, А.А. Лякишев, С.Н. Покровский. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2001. – Т.73, №9. – С.76-82.

27. Заболевания сердечно-сосудистой системы у населения промышленных городов и факторы окружающей среды / Л.К. Ибраева, Г.Н. Ажиметова, А.У. Аманбекова, Р.Е. Бакирова. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2015. – Т.87, №1. – С. 76-78.

28. Защита миокарда триметазидином от реперфузионных повреждений при тромболитической терапии острого инфаркта / Т.Ю. Реброва, С.А. Афанасьев, В.А. Перчаткин [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2004. - Т.67, №2.- С.27-30.

29. Зубкова, А.А. Ближайшие и отдаленные последствия тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда : автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.06-Кардиология) / А. А. Зубкова ; Рост.гос.мед.ун-т. - Ростов н/Д, 2003. - 20с. - Текст (визуальный): непосредственный.

30. Калининская, А.И. Прогнозирование эффективности тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: ав-



тореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.01.05-кардиология (мед. науки) / А. И. Калининская; Моск. гос. медико-стомат. ун-т. - М., 2013. - 25 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

31. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

32. Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1232 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

33. Коморбидность при инфаркте миокарда, осложненном острой сердечной недостаточностью / М.В. Зыков, В.В. Кашталап, И.С. Быкова [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 7. – С. 3427. doi:10.15829/1560-4071-2020-3427.

34. Кудрявцева, И.А. Ультразвуковая оценка ремоделирования сердца у больных инфарктом миокарда после системной тромболитической терапии: автореф. дис....канд.мед.наук:(14.00.06-Кардиология) / И.А. Кудрявцева ; НИИ кардиологии Томск.НЦ СО РАМН. - Томск, 2000. - 27с. - Текст (визуальный): непосредственный.

35. Курение - основная причина высокой смертности россиян / Д.Г. Заридзе Р.С. Карпов, С.М. Киселева [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Вестн. РАМН. – 2002. – №9. – С.40-45.

36. Курение, стресс в семье и на рабочем месте: эпидемиологическое исследование / В.В. Гафаров, Д.В. Денисова, Е.А. Громова [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Мир науки, культуры, образования. – 2013. – № 1 (38). – С. 250 - 252.

37. Лазуткина, А.Ю. Прогностическая значимость факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и поражений органов-мишеней для возникновения резистентной артериальной гипертензии / А.Ю. Лазуткина, В.В. Горбунов. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2015. – Т.87, №4. – С. 19-23.

38. Лупанов, В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В.П. Лупанов. - Текст (визуальный): непосредственный // Рус. мед. журн. – 2003. – Т.11, №6. – С.331-337.

39. Лякишев, А.А. Интенсивное лечение сахарного диабета 1-го типа и сердечно - сосудистые заболевания / А.А. Лякишев. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2006. – Т.46, №3. – С.73.

40. Маколкин, В.И. Тревога и депрессия как факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: возможности медикаментозной коррекции / В.И. Маколкин. - Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. – 2009. – №6. – С.44-48.

41. Максимов, И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда: автореф. дис....д-ра мед. наук:(14.00.06-Кардиология) / И.В. Максимов ; НИИ кардиологии ТомНЦ СО РАМН. - Томск, 2000. – 48 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

42. Малюков, Г.Б. Сравнительная клиническая эффективность тромболитической терапии, проводимой стрептокиназой у больных с инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.06-кардиология) / Г. Б. Малюков; Моск. гос. медико-стомат. ун-т. - М., 2004. - 22 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

43. Маркеры поражения сосудов в зависимости от уровня артериального давления в популяционной выборке (по материалам ЭССЕ-РФ) / А.М. Ерина, М.А. Бояринова, Е.В. Могучая [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, № 6. – С. 3652. doi:10.15829/1560-4071-2020-3652

44. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет / Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, В.А. Куценко [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.19, № 4. – С. 2600. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2600>

45. Мухин, Н.А. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно - сосудистых заболеваний / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. - Текст (визуальный): непосредственный // Вестн. Рос. АМН. – 2003. – №11. – С.50-55.
46. Недогода, С.В. Скорость распространения пульсовой волны как фактор риска развития сердечно - сосудистых осложнений и мишень для фармакотерапии / С.В. Недогода. - Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. – 2010. – №8. – С.18-26.
47. Некоторые данные одномоментного скринингового исследования открытой популяции Тюмени / В.А. Кузнецов, В. Гафаров, Е.В. Акимова [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2000. – Т.72, №4. – С.44-46.
48. Никитина, Н.М. Определение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, А.П. Ребров. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2009. – Т.81, №6. – С.29-34.
49. Новикова, Н.А. Тромболитическая терапия в остром периоде инфаркта миокарда и ее влияние на отдаленный прогноз / Н.А. Новикова. - Текст (визуальный): непосредственный // Рос. мед. журн. - 2001. - №6.-С.19-22.
50. Нуралиева, Н.Ф. Депрессия и сердечно - сосудистые заболевания / Н.Ф. Нуралиева, Д.А. Напалков. - Текст (визуальный): непосредственный // Вестн. Рос. АМН. – 2014. – №9-10. – С. 21-26.
51. О тенденциях кардиологической заболеваемости и смертности в Тверской области / А.Л. Линденбратен, В.В. Ковалева, А.Г. Роговина, О.А. Самошин // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2012. – №2. – С. 6-10.
52. Оганов, Р.Г. Несбывшиеся надежды и парадоксы профилактической кардиологии / Р.Г. Оганов. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – №7. – С. 4-9.
53. Особенности артериального давления у пожилых людей разных этнических групп Якутии / Ю.П. Никитин, О.В. Татарина, В.Н. Неустроева [и др.]. -

Текст (визуальный): непосредственный // Успехи геронтологии. – 2013. – Т.26, № 1. – С.89-96.

54. Особенности сердечно - сосудистых заболеваний и их лечения у женщин / С.Н. Терещенко, Т.М. Ускач, И.В. Косицына, Н.А. Джаиани. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2005. – Т.45, №1. – С.98-104.

55. Оценка численности постоянного населения Рязанской области на 1 января 2020 года и в среднем за 2019 год. Доступно по ссылке: <https://ryazan.gks.ru/folder/47978>

56. Ощепкова, Е.В. Смертность населения от сердечно сосудистых заболеваний в РФ в 2001-2006 гг. и пути по ее снижению / Е.В. Ощепкова. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2009. – Т. 49, №2. – С.67-73.

57. Ощепкова, Е.В. Эпидемиологическая ситуация по болезням системы кровообращения в Сахалинской области (аналитический обзор) / Е.В. Ощепкова, С.Е. Евстифеева, С.К. Ким. - Текст (визуальный): непосредственный // Здравоохранение Рос. Федерации. – 2010. – №6. – С. 30-33.

58. Перепеч, Н.Б. Неотон и тромболитическая терапия при инфаркте миокарда / Н. Б. Перепеч, А. О. Недошивин, И. В. Нестерова. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. - 2001. - Т.73, №9.- С.50-55.

59. Персистирующая микоплазменная инфекция как фактор риска развития острого инфаркта миокарда / И.П. Арлеевский, Л.А. Ганеева, И.Н. Сафин, О.А. Чернова. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. - 2001. - №3.-С.45-46.

60. Погосова, Г.В. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца - ключевое условие снижения сердечно - сосудистой смертности / Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, А.Н. Рославцева. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2007. – Т.47, №3. – С.79-84.

61. Подгорная, Е.М. Клинико-инструментальная оценка эффективности системной тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.01.05-кардиология) / Е. М. Подгорная;

Моск. гос. медико-стомат. ун-т. - М., 2019. - 24 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

62. Позднякова, М.А. Исследование распространенности факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди населения Нижегородской области / М.А. Позднякова, В.Н. Лазарев, С.О. Семисынов. - Текст (визуальный): непосредственный // Человек в российской повседневности: история и современность: сборник статей VII Международной научно-практической конференции / под общ. ред. С.Д. Морозова, В.Б. Жиромской. – Пенза, 2014. – С. 84-86.

63. Полиморфизм гена ангиотензин I-превращающего фермента при инфаркте миокарда у больных сахарным диабетом типа 2 / Л.О. Никитина, В.П. Пузырев, Е.Б. Кравец [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Пробл. эндокринологии. – 1998. – Т.44, №6. – С.13-16.

64. Предикторы отсутствия реперфузии при ранней тромболитической терапии / Н.М. Воробьева, С.В. Шалаев, Л.Н. Копылова [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. - 2005. - N10.-С.75-78.

65. Причины отказа от проведения реперфузионной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш, С.А. Помешкина [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 6. – С. 4-9

66. Прогнозирование течения постинфарктного периода по клиническим признакам и генетическим маркерам / С.Н. Филимонов, Л.В. Грачева, Я.А. Горбатовский, А.И. Беляевский. - Текст (визуальный): непосредственный // Клинич. медицина. - 2002. - Т.80, №8.-С.22-25.

67. Пульмонология. Клинические рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.,2011. – 336 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

68. Разводовский, Ю.Е. Алкоголь и смертность от сердечно - сосудистых заболеваний / Ю.Е. Разводовский. - Текст (визуальный): непосредственный // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – №5. – С.18-21.

69. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциация с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / С.А. Шальнова, С.Е. Евстифеева, А.Д. Деев [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевтический архив. – 2014. – № 12. – С.53-60.

70. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т.13, № 6. – С. 4–11.

71. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-63-68>

72. Резцов, Р.Ю. Эффективность и безопасность тромболитической терапии у больных острым инфарктом миокарда старше 70 лет: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.06-кардиология) / Р. Ю. Резцов; Моск. гос. медико-стомат. ун-т. - М., 2006. - 20 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

73. Риск смерти от сердечно - сосудистых заболеваний в Тюменской когорте в зависимости от социального градиента / В.А. Кузнецов, В. Гафаров, Е.В. Акимова [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Пробл. социал. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2008. – №6. – С.6-9.

74. Российский статистический ежегодник 2019 /Russian statistical yearbook 2019. Федеральная служба государственной статистики. 2020. Доступно по ссылке: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/12994>

75. Сергеев, Ю.Д. О некоторых дефектах диагностики и их причинах при оказании экстренной кардиологической помощи / Ю.Д. Сергеев, Ю.В. Бисюк. -

Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 7, №7. – С. 67-70.

76. Сравнительный анализ развития и течения инфаркта миокарда у курящих и не куривших пациентов / Н. В. Корнеева, С. Л. Жарский, Б. П. Шевцов [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. - 2017. - №15. - С. 43-48.

77. Староверов, И.И. Внутривенная тромболитическая терапия при инфаркте миокарда (обзор) / И. И. Староверов. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. - 2003. - Т.75, №10.- С.80-83.

78. Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13(5):622-629. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-622-629

79. Сыркина, А.Г. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ...канд. мед. наук:(14.00.06-кардиология) / А.Г. Сыркина; НИИ кардиологии Томск.НЦ СО РАМН. - Томск, 2002. - 29 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

80. Тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда на догоспитальном этапе / А.П. Голиков, В.А. Галкин, И.С. Элькис, А.М. Жирков. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. - 2004. - Т.76, №1.-С.6-7.

81. Употребление алкоголя и риск сердечно-сосудистых заболеваний среди городского населения среднего возраста в Литве (по данным программы МОНИКА) / Й. Блужас, С. Домаркене, Р. Реклайтене [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2005. – Т.45, №9. – С.83-84.

82. Уразалина, С.Ж. Стратификация сердечно-сосудистого риска, современное состояние проблемы / С.Ж. Уразалина. - Текст (визуальный): непосредственный // Рос. мед. журн. – 2012. – №5. – С. 39-45.

83. Факторы риска и особенности течения инфаркта миокарда у женщин / Е.Л. Федорова, З.Г. Бондарева, А.Д. Куимов, Е.В. Нестеренко. - Текст (визуальный) : непосредственный // Клинич. медицина. - 2003. - Т.81, №6.-С.28-32.

84. Чистяков, Д.А. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания / Д.А. Чистяков, Ж.Д. Кабалова, С.Н. Терещенко. - Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2000. – Т.72, №4. – С.27-30.

85. Чрескожные коронарные вмешательства после успешного тромболиза / М.Ш. Хубутя, И.В. Захаров, Г.А. Газарян [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2008. - Т.14, №1. - С. 55-58.

86. Шарабчиев, Ю.Т. Врачебные ошибки и дефекты оказания медицинской помощи: социально-экономические аспекты и потери общественного здоровья / Ю.Т. Шарабчиев. - Текст (визуальный): электронный // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – Т. 6, № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrachebnye-oshibki-i-defekty-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi-sotsialno-ekonomicheskie-aspekty-i-poteri-obschestvennogo-zdorovya>. дата обращения: 04.04.2020.

87. Шубина, А.Т. Возможности предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Т. Шубина, Ю.А. Карпов. - Текст (визуальный): непосредственный // Рус. мед. журн. – 2003. – Т.11, №19. – С.1097-1101.

88. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. / Р.Г. Оганов, Т.Н.Тимофеева, И.Е. Колтунов [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т.10, № 1. – С. 9-13.

89. 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. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-23-30>.



90. Эрлих, А.Д. Как за последние несколько лет изменилось лечение пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в клинической практике (данные серии российских регистров «РЕКОРД») / А.Д. Эрлих. - Текст (визуальный) : непосредственный // Кардиология. – 2018. – Т.58, №7. – С. 23-31.

91. Эрлих, А.Д. Шестимесячные исходы у пациентов с острым коронарным синдромом, включённых в российский Регистр «РЕКОРД-3» / А.Д. Эрлих. - Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 11. – С. 8-14. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-11-8-14>.

92. Юневич, Д.С. Сравнительная эффективность и безопасность различных тромболитических препаратов при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST у больных пожилого и старческого возраста с полиморбидной патологией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.01.04-внутр. болезни) / Д. С. Юневич ; Ряз. гос. мед. ун-т. - Рязань, 2017. - 25 с. - Текст (визуальный): непосредственный.

93. Юневич, Д.С. Эффективность и безопасность различных схем системного медикаментозного тромболизиса при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старческого возраста / Д.С. Юневич. - Текст (визуальный): непосредственный // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. - 2016. - Т.24, №4. - С.32-41.

94. Явелов, И.С. Клинические аспекты тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда / И.С. Явелов. - Текст (визуальный): непосредственный // Фарматека. - 2003. - №6.-С.14-24.

95. Якушина, М.С. Нарушения ритма при тромболитической терапии инфаркта миокарда / М. С. Якушина, В. М. Вулех, М. А. Бучкова. - Текст (визуальный): непосредственный // Сочетанная патология в клинической практике: сб. науч. тр., посвящ. 70-летию кафедры факультетской терапии / редкол.: О.М. Урясьев, А.В. Соловьева, Ю.А. Панфилова; РязГМУ. - Рязань, 2013. - Вып.2. - С. 135-138.

96. Ярцев, С.Е. Факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в неорганизованной популяции мужчин трудоспособного возраста: дис.

канд. мед. наук / С.Е. Ярцев; Тюменская ГМА. – Тюмень, 2014. - Текст (визуальный): непосредственный.

97. A case of successful reperfusion through a combination of intracoronary thrombolysis and aspiration thrombectomy in ST-segment elevation myocardial infarction associated with an ectatic coronary artery / Yonggu Lee, Eunjin Kim, Bae Keun Kim, Jeong-Hun Shin. - Text: visual // BMC Cardiovasc Disord. – 2017. – Vol. 17. – P. 94. doi: 10.1186/s12872-017-0527-0

98. Access to reperfusion therapy and mortality outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction under universal health coverage in Thailand / C. Limwattananon, J. Jaratpatthararoj, J. Thungthong [et al.]. - Text: visual // BMC Cardiovasc Disord. – 2020. – Vol. 20. – P. 121. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01379-3>

99. Adivitiya. The evolution of recombinant thrombolytics: Current status and future directions / Adivitiya, Yogender Pal Khasa. - Text: visual // Bioengineered. – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 331–358. doi: 10.1080/21655979.2016.1229718

100. Adjunctive Low Molecular Weight Heparin During Fibrinolytic Therapy in Acute ST- Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta- Analysis of Randomized Control Trials / Sarabjeet Singh, Amol Bahekar, Janos Molnar [et al.]. - Text: visual // Clin Cardiol. – 2009. – Vol. 32, № 7. – P. 358–364. doi: 10.1002/clc.20432

101. Alkhalil, Mohammad. Reperfusion Treatment in Late Presentation Acute Myocardial Infarction: Timing Is Not Everything / Alkhalil, Mohammad, Robin Choudhury. - Text: visual // Circulation: Cardiovascular Interventions. – 2018. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007287.

102. Armin, Barekatin. Value of Primordial and Primary Prevention for Cardiovascular Disease A Policy Statement from the American Heart Association / Armin Barekatin, Sandra Weiss, W. Weintraub. - Text: visual // Circulation. – 2011. – Vol. 124. – P. 1–25.

103. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, Porterfield D, Blankstein R, Rosamond WD, Bhatt DL, Caughey MC. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized with Acute

Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019 Feb 19;139(8):1047-1056. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137. PMID: 30586725; PMCID: PMC6380926.

104. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction / L. Lambert, K. Brown, E. Segal [et al.]. - Text: visual // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, № 21. – P. 2148–2155. doi: 10.1001/jama.2010.712.

105. Association of Smoking Cessation and Survival Among Young Adults with Myocardial Infarction in the Partners YOUNG-MI Registry / D.W. Biery, A.N. Berman, A. Singh [et al.]. - Text: visual // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3, № 7. – P. e209649. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9649.

106. Auffret V, Laurin C, Leurent G, Didier R, Filippi E, Hacot JP, Zabalawi A, Rouault G, Saouli D, Druelles P, Coudert I, Boulanger B, Bot E, Treuil J, Bedossa M, Boulmier D, Loirat A, Sharobeem S, Guellec ML, Gilard M, Breton HL. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients  $\geq 70$  Years of Age. *Am J Cardiol*. 2020 Jan 1;125(1):1-10. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.044. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31685213.

107. Baine KR, Armstrong PW, Zheng Y, Brass N, Tyrrell BD, Leung R, Westerhout CM, Welsh RC. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction in Clinical Practice: Insights from the Vital Heart Response Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019 Oct;12(10): e008059. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008059. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31607152.

108. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths / S. Lewington, Gary Whitlock, Robert Clarke [et al.]. - Text: visual // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 1829-1839.

109. Bogaty, Peter. Routine invasive management after fibrinolysis in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review of randomized clinical tri-

als / Peter Bogaty, Kristian B Filion, James M Brophy. - Text: visual // BMC Cardio-  
vasc Disord. – 2011. – Vol. 11. – P. 34. doi: 10.1186/1471-2261-11-34.

110. Brieger, David. Optimizing adjunctive antithrombotic therapy in the treat-  
ment of acute myocardial infarction: A role for low- molecular- weight heparin / David  
Brieger. - Text: visual // Clin Cardiol. – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 3–  
8. doi: 10.1002/clc.4960270103.

111. Cardioprotective diet: prevalence, associations and prevention reserves /  
N.S. Karamnova, S.A. Maksimov, S.A. Shalnova [et al.]. - Text: visual // Russian Jour-  
nal of Cardiology. 2020. – Vol. 25, № 6. – P.3769. doi:10.15829/1560-4071-2020-3769.

112. Cerebral embolism following thrombolytic therapy for acute myocardial in-  
farction: the second reported case / Mehmet Bostan, Ayh An Kanat, Murat Sen [et al.]. -  
Text: visual // Cardiovasc J Afr. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 155–157.

113. Characteristics and In-Hospital Outcomes of Patients with Non–ST-  
Segment Elevation Myocardial Infarction and Chronic Kidney Disease Undergoing Per-  
cutaneous Coronary Intervention / Elias B. Hanna, Anita Y. Chen, Matthew T. Roe [et  
al.]. - Text: visual // JACC Cardiovasc Interv. – 2011. – Vol. 4, № 9. – P. 1002–  
1008. doi: 10.1016/j.jcin.2011.05.022.

114. Choi, Stephen. Is transfer for primary angioplasty better than on-  
site fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction? / Stephen Choi. - Text: visual //  
CMAJ. – 2003. – Vol. 169, № 7. – P. 695.

115. Cholesterol crystals and atherosclerosis / Yvonne Baumer, Nehal N. Mehta,  
Amit K. Dey [et al.]. - Text: visual // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, Issue  
24. – P. 2236–2239. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa505>.

116. Clinical characteristics and value in early reperfusion therapy for new onset  
right bundle branch block in patients with acute myocardial infarction / L.I. Jingchao,  
L.I. Xiaodong, Dong Shujuan [et al.]. - Text: visual // Experimental and therapeutic  
medicine. – 2018. – Vol.15. – P. 2620-2626.

117. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial  
infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis / L.F. Hsu, K.H. Mak, K.W.

Lau [et al.]. - Text: visual // Heart. – 2002. – Vol. 88, № 3. – P. 260–265. doi: 10.1136/heart.88.3.260.

118. Clinical prognosis, pre-existing conditions and the use of reperfusion therapy for patients with ST segment elevation acute myocardial infarction / Andrea B. Parker, C. David Naylor, Alice Chong, David A. Alter. - Text: visual // Can J Cardiol. – 2006. – Vol. 22, № 2. – P. 131–139. doi: 10.1016/s0828-282x (06)70252-5.

119. Conti, C. Richard. Myocardial infarction: Summary of the timi trials / C. Richard Conti. - Text: visual // Clin Cardiol. – 1998. – Vol. 21, № 7. – P. 459–461. doi: 10.1002/clc.4960210702.

120. Control of fibrinolytic drug injection via real-time ultrasonic monitoring of blood coagulation / Dmitry A. Ivlev, Shakhla N. Shirinli, Konstantin G. Guria [et al.]. - Text: visual // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0211646. doi: 10.1371/journal.pone.0211646.

121. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, Emanuele Di Angelantonio, Gordon Lowe [et al.]. - Text: visual // Lancet. – 2010. – Vol.375. – P. 132-145.

122. Deaths from Alcohol and Violence in Moscow: Socio-Economic Determinants / L. Chenet, D. Leon, M. Makki, S. Vassin. - Text : visual // European Journal of Population. – 1998. – Vol.14, №1. – P. 19-37.

123. Delay to reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting to acute care hospitals: an international perspective / Frederick A. Spencer, Gilles Montalescot, Keith A.A. Fox [et al.]; Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Investigators. - Text: visual // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 1328–1336. doi: 10.1093/eurheartj/ehq057.

124. Delays to reperfusion therapy in acute ST-segment elevation myocardial infarction: results from the AMI-QUEBEC Study / Thao Huynh, Jennifer O'Loughlin, Lawrence Joseph [et al.]; AMI-QUEBEC Study Investigators. - Text: visual // CMAJ. – 2006. – Vol. 175, № 12. – P. 1527–1532. doi: 10.1503/cmaj.060359.

125. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death / S.R. Seshasai, Stephen Kaptoge, Alexander Thompson [et al.]. - Text: visual // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol.364. – P. 829-840.
126. Direct Fibrinolytic Snake Venom Metalloproteinases Affecting Hemostasis: Structural, Biochemical Features and Therapeutic Potential / Eladio F. Sanchez, Renzo J. Flores-Ortiz, Valeria G. Alvarenga, Johannes A. Eble. - Text: visual // *Toxins (Basel).* – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. 392. doi: 10.3390/toxins9120392.
127. Effect of Streptokinase on Reperfusion After Acute Myocardial Infarction and Its Complications: An Ex-Post Facto Study / Leila Taheri, Ali Zargham-Boroujeni, Marzieh Kargar Jahromi [et al.]. - Text: visual // *Glob J Health Sci.* – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 184–189. doi: 10.5539/gjhs.v7n4p184.
128. Effect of thrombolytic therapy on the patterns of post myocardial infarction ventricular septal rupture / Sunil Kumar Srinivas, Bharathi Sunil, Prabhavathi Bhat, Cholenahally Nanjappa Manjunath. - Text: visual // *Indian Heart J.* – 2017. – Vol. 69, № 5. – P. 628–633. doi: 10.1016/j.ihj.2017.03.007
129. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus / H.N. Ginsberg, Marshall B. Elam, Laura C. Lovato [et al.]. - Text: visual // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol.362. – P. 1563-1570.
130. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the field study): Randomised controlled trial / A. Keech, R.J. Simes, P. Barter [et al.]. - Text: visual // *Lancet.* – 2005. – Vol.366. – P. 1849-1855.
131. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses / W.J. Kop, D.S. Krantz, R.H. Howell [et al.]. - Text: visual // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1359-1366.
132. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? / R. von Kanel, P.J. Mills, C. Fainman, J.E. Dimsdale. - Text: visual // *Psychosom. Med.* – 2001. – Vol. 63. – P. 531-544.

133. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes / F.B. Hu, Meir J. Stampfer, Steven M. Haffner [et al.]. - Text: visual // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol.25. – P.1129.

134. Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, Emanuele Di Angelantonio, Lisa Pennells [et al.]. - Text: visual // *N Engl J Med*. – 2012. – Vol.367. – P. 1310-1312.

135. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / Fabian Sanchis-Gomar, Carme Perez-Quilis, Roman Leischik, Alejandro Lucia. - Text: visual // *Annals of Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 4. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33.

136. Factors associated with door-in to door-out delays among ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients transferred for primary percutaneous coronary intervention: a population-based cohort study in Ontario, Canada / O. Shi, A.M. Khan, M.R. Rezai [et al.]. - Text: visual // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 204. DOI: 10.1186/s12872-018-0940-z.

137. Fanari, Zaher. Cost Effectiveness of Antiplatelet and Antithrombotic Therapy in The Setting of Acute Coronary Syndrome: Current Perspective and Literature Review / Zaher Fanari, Sandra Weiss, William S. Weintraub. - Text: visual // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2015. – Vol. 15, № 6. – P. 415–427. doi: 10.1007/s40256-015-0131-6.

138. Fazel R, Joseph TI, Sankardas MA, Pinto DS, Yeh RW, Kumbhani DJ, Nallamothu BK. Comparison of Reperfusion Strategies for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Multivariate Network Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 16;9(12): e015186. doi: 10.1161/JAHA.119.015186. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32500800; PMCID: PMC7429064.

139. Ferrannini, E. Diabetes and hypertension: The bad companions / E. Ferrannini, W.C. Cushman. - Text: visual // *Lancet*. – 2012. – Vol.380. – P. 601-611.

140. Fibrinolysis Versus Primary Percutaneous Intervention in ST-elevation Myocardial Infarction with Long Interhospital Transfer Distances / Ab-

himanyu Beri, Mary Printz, Ansar Hassan, Joseph D. Babb. - Text: visual // Clin Cardiol. – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 162–167. doi: 10.1002/clc.20723.

141. Fibrinolytic Therapy Versus Primary Percutaneous Coronary Interventions for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Kentucky: Time to Establish Systems of Care? / Eric L. Wallace, John R. Kotter, Richard Charnigo [et al.]. - Text: visual // South Med J. – 2013. – Vol. 106, № 7. – P. 391–398. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31829ba880.

142. Financial burden of survivors of medically-managed myocardial infarction and its association with selected social determinants and quality of life in a lower middle income country / P. K. B. Mahesh, M. W. Gunathunga, S. Jayasinghe [et al.]. - Text: visual // BMC Cardiovasc Disord. – 2017. – Vol. 17. – P. 251 doi: 10.1186/s12872-017-0687-y.

143. Forman, J.P. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women / J.P. Forman, M.J. Stampfer, G.C. Curhan. - Text: visual // JAMA. – 2009. – Vol.302. – P. 401-409.

144. Frishman, William H. Twenty Common Mistakes Made in Daily Clinical Practice / William H. Frishman, Joseph S. Alpert. - Text: visual // Am J Med. – 2020. – Vol. 133, Issues 1. – P. 1-3. DOI: [https:// doi.org/ 10.1016/j.amjmed.2019.06.04](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.04).

145. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies / L. Dauchet, Philippe Amouyel, Serge Hercberg, Jean Dallongeville. - Text: visual // J. Nutr. – 2007. – Vol. 136. – P. 2588-2593.

146. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in ST elevation acute coronary syndrome patients (by the Russian registry of acute coronary syndrome “RECORD-3”) / Olga Barbarash, Vasiliy Kashtalap, Irina Bykova [et al.]. - Text: visual // Russian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol.146. – P. 122-131. Doi:10.15829/1560-4071-2017-6-122-131.

147. Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Roger VL. The changing epidemiology of myocardial infarction in Olmsted County, Minnesota, 1995-2012. Am J Med. 2015 Feb;128(2):144-51. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.09.012. Epub 2014 Sep 28. PMID: 25261010; PMCID: PMC4306650.



148. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization, Geneva 2011.

149. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: An analysis from the JUPITER trial / P.M. Ridker, Jacques Genest, S. Matthijs Boekholdt [et al.]. - Text: visual // *Lancet*. – 2010. – Vol.376. – P. 333-341.

150. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report from the American Heart Association. Salim S. Virani, Alvaro Alonso, Emelia J. Benjamin, Marcio S. Bittencourt, Clifton W. Callaway, April P. Carson, Alanna M. Chamberlain, Alexander R. Chang, Susan Cheng, Francesca N. Delling, Luc Djousse, Mitchell S.V. Elkind, Jane F. Ferguson, Myriam Fornage, Sadiya S. Khan, Brett M. Kissela, Kristen L. Knutson, Tak W. Kwan, Daniel T. Lackland, Tené T. Lewis, Judith H. Lichtman, Chris T. Longenecker, Matthew Shane Loop, Pamela L. Lutsey, Seth S. Martin, Kunihiro Matsushita, Andrew E. Moran, Michael E. Mussolino, Amanda Marma Perak, Wayne D. Rosamond, Gregory A. Roth, Uchechukwu K.A. Sampson, Gary M. Satou, Emily B. Schroeder, Svati H. Shah, Christina M. Shay, Nicole L. Spartano, Andrew Stokes, David L. Tirschwell, Lisa B. VanWagner, Connie W. Tsao, and On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757> *Circulation*. 2020;141: e139–e596.

151. Huynh LT, Rankin JM, Tideman P, Brieger DB, Erickson M, Markwick AJ, Astley C, Kelaher DJ, Chew DP. Reperfusion therapy in the acute management of ST-segment-elevation myocardial infarction in Australia: findings from the ACACIA registry. *Med J Aust*. 2010 Nov 1;193(9):496-501. PMID: 21034381.

152. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk / Katherine Kearney, Darren Tomlinson, Kerrie Smith, Ramzi Ajjan. - Text: visual // *Cardiovasc Diabetol*. – 2017. – Vol. 16. – P. 34. doi: 10.1186/s12933-017-0515-9.

153. Ignarro, L.J. Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview: Visiting Professorial Lecture / L.J. Ignarro, Wei Lun. - Text: visual // *J Card Surg.* – 2002. – Vol. 17, № 4. – P. 301-306.

154. Impact of Delay in Door-to-Needle Time on Mortality in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / Robert L. McNamara, Jeph Herrin, Yongfei Wang [et al.]. - Text: visual // *Am J Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, № 8. – P. 1227–1232. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.043

155. Inferior ST-Elevation Myocardial Infarction Presenting When Urgent Primary Percutaneous Coronary Intervention Is Unavailable: Should We Adhere to Current Guidelines? / Y. Birnbaum, G.N. Levine, J. French [et al.]. - Text : visual // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2020. – URL: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07039-0>.

156. Ischemic stroke complicating thrombolytic therapy with tenecteplase for ST elevation myocardial infarction: two case reports / Salim Arous, Meryem Haboub, Mohamed El Ghali Benouna [et al.]. - Text: visual // *J Med Case Rep.* – 2017. – Vol. 11. – P. 154. doi: 10.1186/s13256-017-1322-3.

157. Kala, Petr. Pharmaco-mechanic Antithrombotic Strategies to Reperfusion of the Infarct-Related Artery in Patients with ST-Elevation Acute Myocardial Infarctions / Petr Kala, Roman Miklik. - Text: visual // *J Cardiovasc Transl Res.* – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 378–387. doi: 10.1007/s12265-013-9448-1.

158. Koushik, Reddy. Recent advances in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction / Koushik Reddy, Asma Khaliq, Robert J Henning. - Text: visual // *World J Cardiol.* – 2015. – Vol. 7, № 5. – P. 243–276. doi: 10.4330/wjc.v7.i5.243.

159. Kumar, Amit. Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part II / Amit Kumar, Christopher P. Cannon. - Text : visual // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – Vol. 84, № 11. – P. 1021–1036. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60674-5.

160. Lin, Michelle. Reperfusion Therapy in the Acute Management of Ischemic Stroke / Michelle Lin, Nerses Sanossian. - Text: visual // *Cardiology Clinics.* – 2014. – Vol. 33. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.09.009.

161. Long-Term Clinical Outcomes according to Initial Management and Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Score in Patients with Acute Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / Hae Chang Jeong, Youngkeun Ahn, Myung Ho Jeong [et al.]; Other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators. - Text : visual // *Yonsei Med J.* – 2010. – Vol. 51, № 1. – P. 58–68. doi: 10.3349/ymj.2010.51.1.58.

162. Management of patients with acute ST-elevation myocardial infarction: Results of the FAST-MI Tunisia Registry / Faouzi Addad, Abdallah Mahdhaoui, Jeridi Gouider [et al.]. - Text: visual // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0207979. doi: 10.1371/journal.pone.0207979.

163. Management Strategies and Outcomes of ST- Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Transferred After Receiving Fibrinolytic Therapy in the United States / Nish Patel, Nileshkumar J. Patel, Badal Thakkar [et al.]. - Text: visual // *Clin Cardiol.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 9–18. doi: 10.1002/clc.22491.

164. McCaul, Michael. Pre- hospital versus in- hospital thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction / Michael McCaul, Andrit Lourens, Tamara Kredo. - Text: visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 9. – P. CD010191. doi: 10.1002/14651858.CD010191.pub2.

165. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: variation by patient and facility characteristics / Ernest Moy, Marguerite Barrett, Rosanna Coffey [et al.]. - Text: visual // *Diagnosis.* – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 29–40.

166. Missed Diagnosis of Cardiovascular Disease in Outpatient General Medicine: Insights from Malpractice Claims Data / Gene R. Quinn, Darrell Ranum, Ellen Song [et al.]. - Text: visual // *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety.* – 2017. – Vol. 43. – P. 508–516.

167. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth, GA, et al: The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: The Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation* 129[14]:1493–1501, 2014.

168. Nascimento BR, Brant LCC, Marino BCA, et al. Implementing myocardial infarction systems of care in low/middle-income countries. *Heart* 2019; 105:20-26.

169. Njolstad, I. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study / I. Njolstad, E. Arnesen, P.G. Lund-Larsen. - Text: visual // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – P. 450–456.

170. Observational study comparing pharmacoinvasive strategy with primary percutaneous coronary intervention in patients presenting with ST elevation myocardial infarction to a tertiary care centre in India / A.G. Alex, A. Lahiri, Devika, T. Geevar, O.K. George. - Text: visual // *J Postgrad Med*. – 2018. – Vol. 64, № 2. – P. 80–85. doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_766\_16.

171. Pharmacoinvasive strategy versus primary angioplasty in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / Ángel Armando Sierra-Fragoso, José Eduardo Galván-García, Juan Francisco Vargas-Ramírez [et al.]. - Text: visual // *Rev. Mex. Cardiol*. – 2018. – Vol.29, № 3. – P. 52-55.

172. Pharmacologic Reperfusion Therapy with Indigenous Tenecteplase in 15,222 patients with ST Elevation Myocardial Infarction – The Indian Registry / S.S. Iyengar, T. Nair, J.S. Hiremath [et al.]. - Text: visual // *Indian Heart J*. – 2013. – Vol. 65, № 4. – P. 436–441. doi: 10.1016/j.ihj.2013.06.010.

173. Plasminogen regulates cardiac repair after myocardial infarction through its non-canonical function in stem cell homing to the infarcted heart / Yanqing Gong, Yujing Zhao, Ying Li [et al.]. - Text: visual // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 63. – P. 2862–2872. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.070.

174. Pravesh, Kumar Bundhun. Bleeding events associated with fibrinolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Pravesh Kumar Bundhun, Girish Janoo, Meng-Hua Chen. - Text: visual // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, № 28. – P. e0916.

175. Prehospital fibrinolysis versus primary percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Vincent Roule, Pierre Ardouin, Katrien Blanchart [et al.]. - Text: visual // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 20. – P. 359. doi: 10.1186/s13054-016-1530-z.

176. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (TRatamiento del Infarto Agudo de miocardio eN Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies / Héctor Bueno, Amadeo Betriu, Magda Heras [et al.]. - Text: visual // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, № 1. – P. 51–60. doi: 10.1093/eurheartj/ehq375.

177. Priti, K. High versus low dose statin therapy in Indian patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis / K. Priti, Anand Agrawal, Bhanwar L. Ranwa. - Text : visual // *Indian Heart J.* – 2017. – Vol. 69, № 4. – P. 453–457. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.026.

178. Quinn GR, Ranum D, Song E, Linets M, Keohane C, Riah H, Greenberg P. Missed Diagnosis of Cardiovascular Disease in Outpatient General Medicine: Insights from Malpractice Claims Data. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2017 Oct;43(10):508-516. doi: 10.1016/j.jcjq.2017.05.001. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28942775.

179. Quitting smoking among adults - United States, 2001-2010 / A. Malarcher, Shanta Dube, Lauren Shaw [et al.]. - Text: visual // *MMRW Morb Mortal Wkly Rep.* – 2011. – Vol.60. – P. 1513-1521.

180. Qureshi WT, Zhang ZM, Chang PP, Rosamond WD, Kitzman DW, Wagenknecht LE, Soliman EZ. Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Heart Failure: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 2;71(1):1-8. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.071. PMID: 29301615; PMCID: PMC5757248.

181. Reckelhoff, J.F. Hypertension in women / J.F. Reckelhoff, M. Wofford // Goldman M.B. *Women and Health* / M.B. Goldman, R. Troisi, K.M. Rexrode. – 2nd ed. – San Diego: Academic Press, 2013. – P. 1069-1079. - Text : visual.

182. Recombinant human TNK tissue-type plasminogen activator (rhTNK-tPA) versus alteplase (rt-PA) as fibrinolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction (China TNK STEMI): protocol for a randomised, controlled, non-inferiority trial / Hai-bo Wang, Ping Ji, Xing-Shan Zhao [et al.]. - Text: visual // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7, № 9. – P. e016838. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016838.

183. Reduced Antiplatelet Effect of Aspirin Does Not Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease / Sanne Bøjet Larsen, Erik Lerkevang Grove, Søs Neergaard- Petersen [et al.]. - Text : visual // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 8. – P. e006050. doi: 10.1161/JAHA.117.006050.

184. Regional QT Interval Dispersion as an Early Predictor of Reperfusion in Patients with Acute Myocardial Infarction after Fibrinolytic Therapy / Gabriel Dotta, Francisco Antonio Helfenstein Fonseca, Maria Cristina de Oliveira Izar [et al.]. - Text: visual // Arq Bras Cardiol. – 2019. – Vol. 112, № 1. – P. 20–29. doi: 10.5935/abc.20180239.

185. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN- HF Registry / MacDonald [et al.]. - Text : electronic // Journal of the American Heart Association. – 2020. – Vol. 9. - URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015186>.

186. Relationship Between Arterial Access and Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction With a Pharmacoinvasive Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention Strategy: Insights From the STRategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) Study / Jay Shavardia, Robert Welsh, Anthony Gershlick [et al.]; the STREAM Investigators. - Text: visual // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, № 6. – P. e003559. doi: 10.1161/JAHA.116.003559.

187. Reperfusion therapy of myocardial infarction in Mexico: A challenge for modern cardiology / C. Martínez-Sánchez, A. Arias-Mendoza, H. González-Pacheco [et al.]. - Text: visual // Arch Cardiol Mex. – 2017. – Vol. 87, № 2. – P. 144-150. doi: 10.1016/j.acmx.2016.12.007. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28169119.

188. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction / Giovanni Melandri, Fabio Vagnarelli, Daniela Calabrese [et al.]. - Text : visual // Vasc Health Risk Manag. – 2009. – Vol. 5. – P. 249–256. doi: 10.2147/vhrm.s3848.

189. Ribichini, Flavio. Acute myocardial infarction: reperfusion treatment / Flavio Ribichini, William Wijns. - Text : visual // Heart. – 2002. – Vol. 88, № 3. – P. 298–305. doi: 10.1136/heart.88.3.298.

190. Role of thrombolysis in reperfusion therapy for management of AMI: Indian scenario / Jamshed Dalal, Prasant Kumar Sahoo, Rakesh Kumar Singh [et al.]. - Text : visual // Indian Heart J. – 2013. – Vol. 65, № 5. – P. 566–585. doi: 10.1016/j.ihj.2013.08.032.

191. Sex Differences in Reperfusion in Young Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Results From the VIRGO Study / Gail D’Onofrio, Basmah Safdar, Judith H. Lichtman [et al.]. - Text: visual // Circulation. – 2015. – Vol. 131, № 15. – P. 1324–1332.

192. Shen LH, Wan F, Shen L, Ding S, Gong XR, Qiao ZQ, Du YP, Song W, Shen JY, Jin SX, Pu J, Yao TB, Jiang LS, Li WZ, Zhou GW, Liu SW, Han YL, He B. Pharmacoinvasive therapy for ST elevation myocardial infarction in China: a pilot study. *J Thromb Thrombolysis*. 2012 Jan;33(1):101-8. doi: 10.1007/s11239-011-0657-7. PMID: 22094974.

193. Siddiqi TJ, Usman MS, Khan MS, Sreenivasan J, Kassas I, Riaz H, Raza S, Deo SV, Sharif H, Kalra A, Yadav N. Meta-Analysis Comparing Primary Percutaneous Coronary Intervention Versus Pharmacoinvasive Therapy in Transfer Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018 Aug 15;122(4):542-547. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.057. Epub 2018 Jun 20. PMID: 30205885.

194. Somaratne JB, Stewart JT, Ruygrok PN, Webster MW. ST-Elevation Myocardial Infarction Networks and Logistics: Rural and Urban. 2018 Jul 14. In: Watson TJ, Ong PJJ, Tchong JE, editors. *Primary Angioplasty: A Practical Guide* [Internet]. Singapore: Springer; 2018. Chapter 4. PMID: 31314433.

195. Sriharibabu, Manne. Changing trends in the prevalence of coronary heart disease / Manne Sriharibabu. - Text: electronic // Indian Heart Journal. – 2016. – Vol. 68. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.04.008.

196. ST segment resolution in patients with tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention versus tenecteplase alone: Insights from the Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention versus Thrombolysis ALone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL AMI) trial / Derek Y.F. So, Andrew C.T. Ha,

Richard F. Davies [et al.]. - Text: visual // *Can J Cardiol.* – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. e7–e12. doi: 10.1016/s0828-282x(10)70331-7

197. Structure and Function of Trypsin-Loaded Fibrinolytic Liposomes / Anna Tanka-Salamon, Attila Bóta, András Wacha [et al.]. - Text: visual // *Biomed Res Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 5130495. doi: 10.1155/2017/5130495.

198. Survey of the Effect of Streptokinase on Ventricular Repolarization by Examining the QT Dispersion in Patients With Acute Myocardial Infarction in Seyed-Al-Shohada Hospital, Urmia / Darabad B. Rahimi, J. Vatandust, Khoshknab M.M. Pourmousavi, Mohammad Zad M.H. Seyed. - Text : visual // *Glob J Health Sci.* – 2014. – Vol. 6, № 7. – P. 74–82. doi: 10.5539/gjhs.v6n7p74.

199. Temporal Trends in Care and Outcomes of Patients Receiving Fibrinolytic Therapy Compared to Primary Percutaneous Coronary Intervention: Insights From the Get With The Guidelines Coronary Artery Disease (GWTG- CAD) Registry / Ravi S. Hira, Deepak L. Bhatt, Gregg C. Fonarow [et al.]. - Text: visual // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 10. – P. e004113. doi: 10.1161/JAHA.116.004113.

200. The Comparison of the Outcomes between Primary PCI, Fibrinolysis, and No Reperfusion in Patients  $\geq 75$  Years Old with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results from the Chinese Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry / H. Peiyuan, Y. Jingang, X. Haiyan [et al.]; CAMI Registry study group. - Text: visual // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0165672. doi: 10.1371/journal.pone.0165672. PMID: 27812152; PMCID: PMC5094717.

201. The effect of reduction of door-to-needle times on the administration of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction / A.D. Kelion, A.P. Banning, M. Shahi, J.A. Bell. - Text: visual // *Postgrad Med J.* – 1998. – Vol. 74, № 875. – P. 533–536. doi: 10.1136/pgmj.74.875.533.

202. The global cost of nonoptimal blood pressure / T.A. Gaziano, Bitton, Asaf, Anand Shuchic [et al.]. - Text: visual // *J Hypertens.* – 2009. – Vol. 27. – P.1472.

203. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized Clinical Trial / Otavio Berwanger, Jose



C. Nicolau, Antonio C. Carvalho [et al.]. - Text : visual // JAMA Cardiol. – 2018. – Vol. 3, № 5. – P. 391–399. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0612.

204. Time from first medical contact to reperfusion in ST elevation myocardial infarction: A Which Early ST Elevation Myocardial Infarction Therapy (WEST) substudy / Iqbal Bata, Paul W. Armstrong, Cynthia M. Westerhout, Petr Kala. - Text: visual // Can J Cardiol. – 2009. – Vol. 25, № 8. – P. 463–468. doi: 10.1016/s0828-282x(09)70118-7.

205. Timely Reperfusion in Stroke and Myocardial Infarction is Not Correlated: An Opportunity for Better Coordination of Acute Care / Kori Sauser Zachrison, Deborah A. Levine, Gregg C. Fonarow [et al.]. - Text: visual // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. e003148. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003148.

206. TIMI Risk Index Predicts Long-term Mortality and Heart Failure in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction in the TIMI-II Clinical Trial / Quynh A. Truong, Christopher P. Cannon, Neil A. Zakai [et al.]. - Text : visual // Am Heart J. – 2009. – Vol. 157, № 4. – P. 673–9.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2008.12.010.

207. Tsujimoto, Tetsuro Thrombotic/Thrombolytic Balance as a Cardiac Treatment Determinant in Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease / Tetsuro Tsujimoto, Hiroshi Kajio. - Text : visual // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. e011207. doi: 10.1161/JAHA.118.011207.

208. Underuse of Thrombolytic Therapy in Acute Myocardial Infarction and Left Bundle Branch Block / R. Andrew Archbold, Kulasegarum Ranjadayalan, Abdel Suliman [et al.]. - Text : visual // Clin Cardiol. – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. E25–E29. doi: 10.1002/clc.20353.

209. Vanninen, Sari U.M. Case Report Electrocardiogram Acquisition Errors or Myocardial Infarct / Sari U. M. Vanninen, Kjell C. Nikus. - Text : visual // Case Reports in Cardiology. – Vol. 2011. – Article ID 605874. 2 pages doi:10.1155/2011/605874.

210. Weitz, Jeffrey I. New Antithrombotic Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis / Jeffrey I. Weitz, John W. Eikelboom, Meyer Michel Samama; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guide-

lines. - Text : visual // Chest. – 2012. – Vol. 141, №2 (Suppl). – P. e120S–e151S. doi: 10.1378/chest.11-2294.

211. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) World Health Organization. 2017. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>; дата последнего обращения: 07.12.2020.

212. Yeh RW, Sidney S, Chandra M [ et al]. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction / N Eng J Med. -2010. -vol. 362[23]. – P. 2155-2165.