

На правах рукописи

Переверзева Кристина Геннадьевна

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

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Рязань – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Якушин Сергей Степанович**

Официальные оппоненты:

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы, заместитель главного врача по терапевтической помощи

Гордеев Иван Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени академика П.Е. Лукомского лечебного факультета

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В.П. Полякова» Министерства здравоохранения Самарской области, заместитель главного врача по медицинской части; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор научно-исследовательского института кардиологии

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2022 года в « _____ » часов на заседании диссертационного совета 21.2.060.01 при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, адрес организации: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, Рязань, ул. Шевченко, д. 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан « _____ » _____ 20____ года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Песков Олег Дмитриевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Российской Федерации (РФ) около 7 млн человек страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), наиболее опасной формой которой является острый коронарный синдром (ОКС) (Глущенко В.А., Иркиенко Е.К., 2019). В России ежегодно регистрируется порядка 520 000 случаев ОКС, из них 36,4% приходится на инфаркт миокарда (ИМ) и 63,6% – на нестабильную стенокардию (Сыркин А.Л. и др., 2010; Дадашева Г.М., 2015). И, если в структуре заболеваемости ИБС, ИМ имеет небольшой удельный вес (от 2,5% до 3,2%), то в структуре смертности от данной патологии, на долю ИМ приходится уже значительно больший процент – от 10,1% до 11,6%, то есть ежегодно из ста тысяч человек в России от ИМ умирает 330 мужчин и 154 женщины (Финченко Е.А., Степанов В.В., 2013). При этом ежегодный экономический ущерб от ОКС в нашей стране составляет порядка 3,2% валового внутреннего продукта или 74 миллиарда рублей, что сопоставимо с валовым внутренним продуктом, который производят в год более 130 000 работников (Концевая А.В. и др., 2013; Глущенко В.А., Иркиенко Е.К., 2019).

Количество постинфарктных больных в России составляет 2,5 млн человек (Глущенко В.А., Иркиенко Е.К., 2019). Эти пациенты имеют высокий риск развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе – очередного ИМ, что уже было неоднократно подтверждено как в российских, так и в международных регистрах и исследованиях. При этом частота последующих ИМ значительно варьирует в зависимости от методологических подходов данных регистров и исследований, а также от ряда клинических и демографических особенностей пациентов (Самородская И.В., Бойцов С.А, 2017) и составляет по данным зарубежных исследований 2,5 % – 4,5% в первые три года наблюдения (Bang C.N. et al. 2014; Kikkert W.J., 2014;

Kim J.H. et al., 2016), а по данным российских исследований этот показатель еще выше – 9,3% (Барбараш О.Л. и др., 2017)

Рядом исследователей показано, что повторный ИМ характеризуется еще более высокими показателями летальности пациентов по сравнению с первичным ИМ (Усачева Е.В. и др., 2012; Сичинава Д.П. и др., 2017; Хасанова М.Х., 2020) и, особенно это касается мужчин: от первичного ИМ мужчины умирают в 8,1 раз, а от повторного – в 13,7 раз чаще, чем женщины (Финченко Е.А., Степанов В.В., 2013). Согласно проведенному анализу в РФ в 2000-2015 гг. на значимом уровне регистрировалась смертность от повторного ИМ, удельный вес которой в общей смертности от ИБС составлял до 5% среди мужчин и до 3,5% среди женщин (Герасимов А. А., 2019).

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

пациентов, которым ранее уже была оказана дорогостоящая высокотехнологичная медицинская помощь.

Достижение этих целей возможно только при тщательном соблюдении клинических рекомендаций (Ахметова, А.И., 2017) и практически постоянном мониторинговании состояния пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что в условиях кадрового дефицита в РФ (Титова Е.Я., 2017) и продолжающейся пандемии COVID-19 может быть достигнуто только с использованием информационных технологий.

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени в мире создано немалое число регистров ОКС/ИМ (Collinson J. et al., 2000; Steg P.G. et al., 2002; Goldberg R.J. et al., 2004; Kang J.S. et al., 2013; Timóteo A.T. et al., 2018, Ge Z. et al., 2019), несколько меньше в РФ (Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., 2009; Марцевич С.Ю. и др., 2013; Гарганеева А.А. и др., 2017; Марцевич С.Ю. и др., 2017; Малай Л.Н. и др., 2017; Эрлих А.Д., 2018), но вместе с тем регистра пациентов, перенесших ИМ в прошлом, выполненного в соответствии со всеми правилами проведения регистровых исследований (Бойцов С.А. и др., 2013) с обязательным соблюдением требования о сплошном включении пациентов в исследование, устанавливающего связь между факторами риска и исходами, с продолжительностью наблюдения более 5-7 лет, с достаточным (более 90-95%) откликом пациентов, включающего два и более исследования, осуществленных с временным интервалом и позволяющих анализировать качество ведения пациентов с ИМ в динамике, в доступной нам литературе обнаружено не было.

Опубликованные работы по изучению приверженности у больных после ИМ (Давидович И.М. и др., 2016; Лукьянов М.М. и др., 2017; Гарганеева, А.А. и др., 2017; Седых, Д.Ю. и др., 2018) зачастую охватывают короткий промежуток времени после сердечно-сосудистого события, ограничиваются анализом приверженности группы пациентов в целом и не анализируют индивидуальную вариабельность приверженности лечению.

Также в доступных нам литературных источниках мы обнаружили единичные работы, посвященные совокупному влиянию полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм улучшающих прогноз препаратов, и негенетических фаторов, влияющих на прогноз среди пациентов перенесших ИМ (Солодун М.В., Якушин С.С., 2016; Солодун М.В. и др., 2016). При этом исследования, посвященные изучению влияния полиморфизмов генов, ответственных за прогноз при ИМ, нередко ограничиваются только изучением гена цитохрома P450 семейства 2 подсемейства C полипептида 19, отдельные работы посвящены полиморфизмам Arg389Gly и Ser49Gly гена β 1-адренорецептора, полиморфизмам Ser447Ter гена липазы липопротеинов и Leu28Pro гена аполипопротеина E при сердечно-сосудистых заболеваниях, полиморфизмам Thr174Met и Met235Thr гена ангиотензиногена. Важно отметить, что среди данных работ нам не удалось обнаружить таких, в которых критерием включения являлся высокий уровень потенциальной приверженности к лечению, определяемой до момента включения в исследование (Abboud N. et al., 2010; Motawi T. et al., 2011; Ferri N. et al., 2013; Солодун М.В., Якушин С.С., 2016; Замахина О.В. и др., 2018; Касаева Э.А. и др., 2018).

Что касается применения телемедицинских технологий, то, несмотря на то, что решающая роль телемедицины, и в частности, удаленного мониторинга, в сфере оказания медицинских услуг в лечении пациентов во время пандемии COVID-19 обсуждается в нескольких обзорных статьях (Bokolo A.J. et al., 2020; Vidal-Alaball J. et al., 2020; Bokolo A.J. et al., 2021) и исследованиях (Nan J. et al., 2020), в настоящее время в условиях продолжающейся пандемии в РФ и в мире, эффективность и безопасность использования информационных систем при ведении пациентов с ССЗ и, в частности, у пациентов, перенесших ИМ, еще недостаточно изучена, а их использование - ограничено.

Цель работы

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

Задачи исследования:

1. Оценить долгосрочную приверженность пациентов с ИМ, включенных в РЕГистр пАциентов, перенесших инфаркТ миокардА (РЕГАТА).
2. Оценить исходы и выявить факторы, влияющие на прогноз у пациентов, перенесших ИМ по данным 6-летнего наблюдения в рамках в РЕГистра пАциентов, перенесших инфаркТ миокардА (РЕГАТА).
3. Оценить исходы и изучить влияние полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, улучшающих прогноз после ИМ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторы, статины, клопидогрель), а также негенетических факторов, влияющих на 12-месячный прогноз.
4. Создать систему удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ, разработать методологические подходы ее применения для ведения пациентов, перенесших ИМ.
5. Определить соответствие предполагаемой и реальной двухлетней приверженности пациентов после ИМ с помощью валидизированного российского опросника количественной оценки приверженности к лечению КОП-25 среди лиц, использующих и не использующих систему удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ.
6. Оценить эффективность использования системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ.

Научная новизна работы

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

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

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

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

Наблюдательная часть исследования и часть исследования, посвященная созданию системы удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ, зарегистрированы на ClinicalTrials.gov с идентификационным номером NCT04424368.

Теоретическая значимость работы

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

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

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

Практическая значимость работы

В ходе исследования выявлена недостаточная частота использования лабораторно-инструментальных методов обследования при ИМ, недостаточная частота назначения групп лекарственных препаратов, влияющих на прогноз при ИМ, назначение которых у пациентов с ИМ предписано клиническими

рекомендациями и отсутствием противопоказаний, а также невысокая приверженность пациентов с ИМ к приему лекарственных препаратов, назначаемых врачами амбулаторно-поликлинического звена.

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

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

Даны рекомендации по целесообразности проведения генотипирования у отдельных пациентов.

Создана система удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ, которая в условиях существующей практики доступна, эффективна, проста в использовании и способствует реализации исходно высокой потенциальной приверженности пациентов к лечению.

Методология и методы исследования

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

Вторая часть исследования была проспективной, в нее включались пациенты с острым ИМ, госпитализированные в государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер» (ГБУ РО ОККД), имеющие высокий уровень потенциальной приверженности, оцениваемый по валидированному опроснику КОП-25. У данных пациентов изучались генетические и негенетические факторы, влияющие на исходы.

Третья часть исследования также была проспективной, в нее включались пациенты, выжившие через год после острого ИМ (из второй части

исследования). Данным пациентам с целью осуществления дистанционного мониторинга было предложено воспользоваться разработанной системой удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ. В дальнейшем в этой группе пациентов анализировались исходы и их связь с применением системы удаленного контроля пациентов.

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

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа.

Степень достоверности результатов

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

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

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

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

Внедрение результатов

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

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), в практику работы поликлиники ГБУ РО ОККД и работу государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Городская клиническая больница №11».

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «База данных РЕГистра пАциентов, перенесших инфаркТ миокарДА «РЕГАТА». Регистрационный № 2021621292 от 18.06.2021. Авторы:

Якушин С.С., Переверзева К.Г., Лукьянов М.М., Окшина Е.Ю., Кудряшов В.В., Драпкина О.М.

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены на XII Российской научно-практической конференции (РосОКР) с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» (Москва, 20-21 апреля 2017 г.), II Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 22 мая 2018 г.), Межрегиональной конференции «Непростые клинические ситуации в кардиологии» (Рязань, 19 октября 2018 г.), Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure (Vienna, 26-29 May 2018), Форуме молодых кардиологов Российского кардиологического общества (РКО) (Астрахань, 25-27 апреля 2019 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Неинфекционные заболевания и здоровье России» (Москва, 15-17 мая 2019 г.), VII Евразийском конгрессе кардиологов (Ташкент, 17-18 мая 2019 г.), 18 European Congress of Internal Medicine, held in Lisbon Congress Center (Lisbon, 29-31 August 2019), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 с международным участием «РКО для профессионалов и пациентов – от первичной помощи к новейшим технологиям» (Екатеринбург, 24-26 сентября 2019 г.), Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова (Рязань, 20 декабря 2019 г.), Общероссийском научно-практическом мероприятии «Эстафета вузовской науки 2020» в секции «Кардиология и ангиология» (Москва, 7-8 февраля 2020 г.), Acute Cardiovascular Care 2020 (Athens, Greece, 07 March 2020), ESC Preventive Cardiology 2020 (Malaga, Spain, 03 April 2020), 64 Межрегиональной научно-практической конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) 170 лет со дня рождения В.Д. Шервинского. (Рязань, 10-11 сентября 2020 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 с международным участием (Казань, 29 сентября - 1 октября

2020 г.), XV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 19 ноября 2020 г.), Ежегодной научной конференции РязГМУ им. акад. И.П. Павлова к 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле (Рязань, 18 декабря 2020 г.), Межрегиональном Дне кардиолога (Рязань, 27 января 2021 г.), Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ «Коморбидные терапевтические заболевания» (Рязань, 16 апреля 2021 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов 2021 с международным участием (Санкт-Петербург, 21 октября – 23 октября 2021 г.).

Объем и структура диссертации

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

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

Публикации

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

Личный вклад автора

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

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

Организовывала и координировала работу с врачами поликлиник, организовывала и самостоятельно участвовала в сборе первичной информации по исследованию, внесении полученной информации в «Карту больного, включенного в регистр», «Карту контакта» на бумажном носителе, а в дальнейшем переносе ее в электронную базу данных; внесении информации о пациентах из историй болезни в электронную базу данных о пациентах в наблюдательной части исследования.

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Первая регистровая часть исследования – РЕГистр пациентов, перенесших инфАркт миокарда (РЕГАТА) представляет собой проспективное, одноцентровое исследование, проведенное на кафедре и базах кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

В регистр РЕГАТА был включен 481 пациент, обратившийся к любому врачу поликлиники по месту жительства: в период с 1 марта по 27 мая 2012 года в ГБУ РО ОККД, в период с 15 января по 15 февраля 2013 года в государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Городская клиническая поликлиника №6» и в период с 1 сентября по 30 ноября 2012 года

в «Рязанскую межрайонную больницу» при наличии в амбулаторной карте записи о перенесенном ранее ИМ. Медиана возраста всех пациентов, включенных в Регистр, составила 72 [62;78] года.

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

Через 6 лет от момента включения в регистр был проведен анализ влияния изучаемых нами клинико-анамнестических факторов, данных лабораторно-инструментальных методов обследования, назначаемой медикаментозной терапии, приверженности лечению на выживаемость пациентов, частоту развития нефатальных ИМ и МИ.

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

В 2021 году в рамках регистра РЕГАТА было проведено подисследование по оценке динамики частоты использования лабораторных и инструментальных методов обследования и динамики назначения медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ИМ, на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Вторая часть исследования «Анализ факторов, определяющих 12-месячный прогноз при ИМ» представляла собой проспективное одноцентровое исследование, проведенное на той же кафедре и включала в себя пациентов, госпитализированных в ГБУ РО ОККД по поводу ИМ в период с 1 октября 2018 года по 1 мая 2019 года.

Пациенты включались в исследование при условии подписания информированного согласия и при наличии у них высокого уровня потенциальной приверженности лекарственной терапии, определяемой по опроснику КОП-25. Критериями не включения в исследование являлись:

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

Всего в исследование было включено 250 пациентов, мужчин – 68,9% (172), медиана возраста 62,8 [54,7; 71,4] года. Все пациенты с первого дня госпитализации получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут., а также все другие рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесенного ИМ (ИАПФ, бета-адреноблокаторы (БАБ), клопидогрел в составе двойной или тройной антитромботической терапии).

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

В дальнейшем на сроках 3, 6, 12 месяцев с пациентами осуществлялся телефонный контакт с целью оценки их уровня приверженности лекарственной терапии.

На срок 12 месяцев на каждого включенного пациента заполнялась «Карта контакта», в которую вносился жизненный статус (жив, умер) пациента, а также сведения о перенесенных им за контрольный срок после включения ИМ, МИ, случаях госпитализации и сердечно-сосудистых вмешательствах. Через 12 месяцев от момента включения были получены сведения обо всех включенных в исследование пациентах, таким образом, полнота охвата наблюдением составила 100%. В течение одного года наблюдения из 250

пациентов от всех причин умерло 11,6% (29) пациентов, из них от сердечно-сосудистых причин – 86,2% (25) пациентов. У 3,6% (9) пациентов случился нефатальный ИМ, у 2,0% (5) пациентов – нефатальный МИ. 10,8% (27) пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла. Всего 28,0% (70) пациентов перенесли комбинированную конечную точку (ККТ).

В дальнейшем был проведен анализ влияния изучаемых нами клинико-анамнестических факторов, данных лабораторно-инструментальных методов обследования, назначаемой медикаментозной терапии, полиморфизмов Thr174Met и Met235Thr в гене *AGT*, Arg389Gly и Ser49Gly в гене *ADRB1*, Ser447Ter в гене *LPL* и Leu28Pro в гене *APOE*, Trp212Ter (*3) и G681A (*2) в гене *CYP2C19* на риск развития ККТ.

Третья часть нашего исследования «Создание системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ» представляла собой проспективное одноцентровое исследование, проведенное на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и включала в себя 221 выжившего пациента из второй части нашего исследования, то есть госпитализированных в ГБУ РО ОККД по поводу ИМ в период с 1 октября 2018 года по 1 мая 2019 года. Пациенты были разделены на две группы – опытную (n=109) и контрольную (n=112). В опытную группу включались все пациенты, давшие согласие на использование системы удаленного контроля. Опытной группе была предоставлена ссылка на Google-опросник https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSd76A14dTXOkoUCe3WFldmxx68bB_D_3Gh-2x8ONbRBTHgDz3g/viewform, которым они должны были пользоваться при появлении у них эпизодов загрудинных болей и/или одышки. Данные опросника поступали врачу исследователю на электронную почту и при ухудшении состояния пациента в зависимости от полученных врачом данных, в течение нескольких ближайших минут/часов/дней врач связывался с пациентом

и давал ему рекомендации. Контрольная группа пациентов велась согласно принятой клинической практике по их месту проживания.

Всем пациентам была рекомендована оптимальная медикаментозная терапия, включавшая ИАПФ, БАБ, статины и антиагреганты, а также антикоагулянт при наличии у пациента ФП.

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

Ввиду отсутствия процесса рандомизации, группы пациентов, использовавших (n=87) и не использовавших (n=134) систему удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ, статистически значимо отличались друг от друга по ряду показателей, в связи с чем с целью дальнейшего сравнения групп наблюдений статистическими методами был использован специальный метод корректировки исходных данных для получения более точных результатов - propensity score matching (Гржибовский А.М. и др., 2016).

Схема исследования представлена на рисунке 1.

Данное исследование было основано на современных этических требованиях к научным исследованиям, сформулированным в Нюрнбергском кодексе, Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения, Рекомендациях Совета Научных Медицинских Обществ и закрепленных в законодательстве Российской Федерации (Надлежащая клиническая практика: (ГОСТ Р 52379 – 2005), 2006). Исследование соответствует требованиям «Надлежащей клинической практики» (Guideline for good clinical practice, 2016) и «Надлежащей практики ведения регистров пациентов» (Gliklich R., 2008).

Статистическая обработка материала проведена с помощью программ Microsoft Excel 2010, StatsoftStatistica10.0, SPSS 23.0, частично по формулам вручную. Основополагающими были методы описательной статистики. Данные представлены в виде частот (%). Для анализа распределения признаков

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

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

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

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

Сравнение двух несвязанных групп по качественному признаку проводилось с помощью построения таблиц сопряженности с использованием критериев хи-квадрат по Пирсону, хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность (в случаях, когда абсолютные значения в клетках таблицы сопряженности хотя бы для одного признака были меньше 10), точного одностороннего и двустороннего (в зависимости от события) критерия Фишера (в случаях, когда абсолютные значения в клетках таблицы сопряженности хотя бы для одного признака были меньше 5); сравнение двух связанных групп по качественному признаку проводилось с использованием критерия Мак-Немара хи-квадрат (Реброва, О.Ю., 2006). В случае если частота отсутствия данных изучаемого признака составляла более 20%, данный признак в анализ не включался

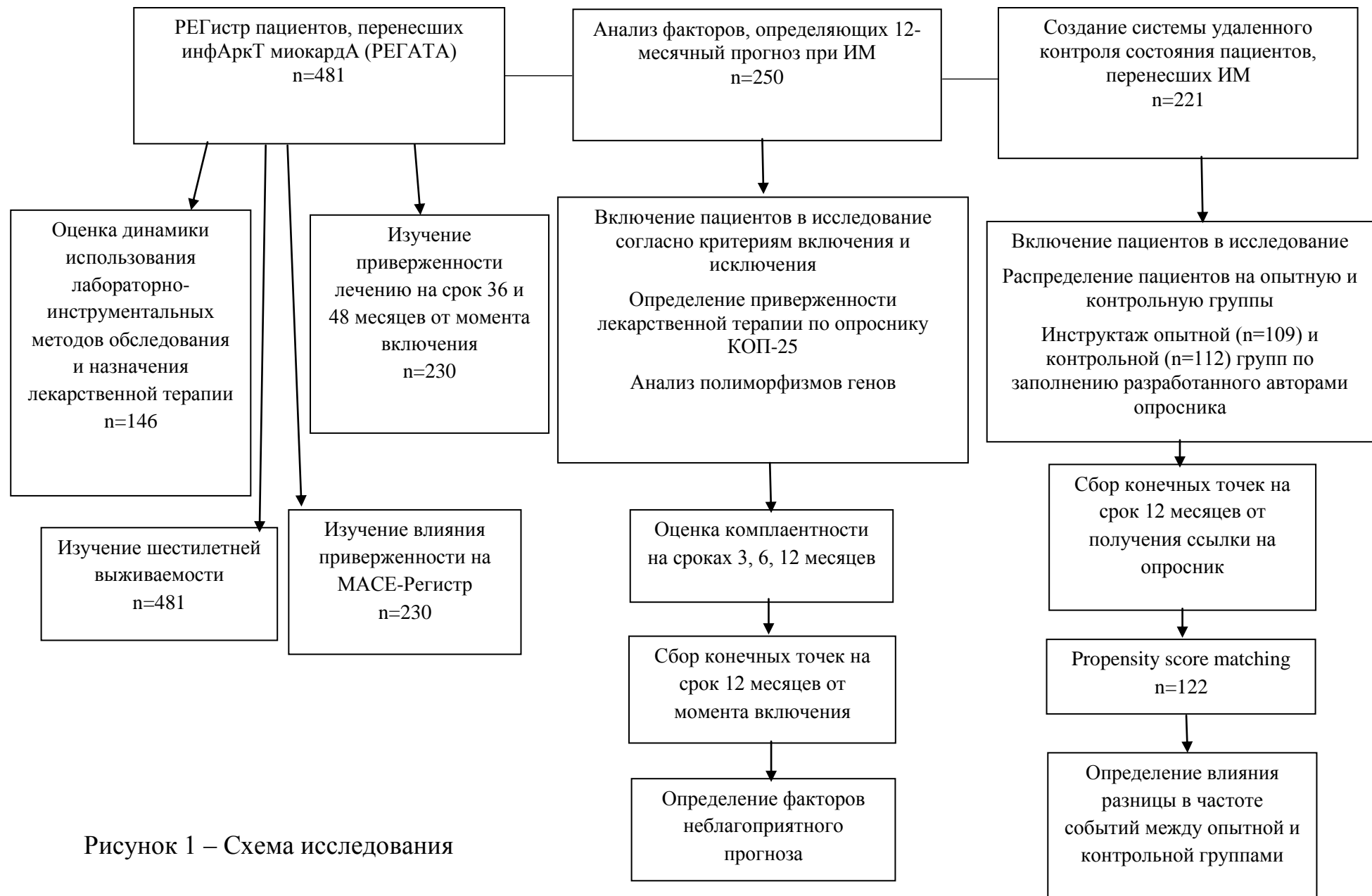


Рисунок 1 – Схема исследования

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

Псевдорандомизация проведена методом propensity score matching с использованием способа поиска ближайшего соседа (Гржибовский А.М. и др., 2016).

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

($p=0,04$). Более подробные данные о приверженности пациентов лечению и ее динамике представлены в таблице 1.

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

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

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

Таким образом, при сравнении результатов опроса на сроки 36 и 48 месяцев выявлено, что индивидуальный статус приверженности лечению был не стабилен. Это характеризовалось, в частности тем, что приверженными медикаментозной терапии оставались только 36,5% пациентов, при этом 23,0% не приверженных спустя 12 месяцев стали приверженными. Для оценки значимости динамики показателей приверженности был применен тест Мак-Немара, результаты которого представлены в таблице 2. Из приведенной таблицы видно, что приверженность на сроках 36 и 48 месяцев независима друг от друга и ее изменение в большую или меньшую стороны, определяемое числом баллов по шкале Мориски-Грина, носит случайный характер.

Таблица 1 – Динамика приверженности пациентов, перенесших ранее ИМ и включенных в регистр

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

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

Таблица 2 – Динамика индивидуальной приверженности пациентов, перенесших ранее ИМ и включенных в регистр

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

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

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

Среди 481 пациента, находившегося под нашим наблюдением в течение 6-ти лет (медиана длительности – 6,2 [5,6; 6,8] года), 7 пациентов оказались выбывшими из-под наблюдения. Таким образом, полнота наблюдения составила 98,5%. За время наблюдения зарегистрировано 200 (41,6%) случаев смерти от всех причин и 123 (25,6%) случая смерти от сердечно-сосудистых

причин, у 39 (8,1%) пациентов развилось ОНМК и у 36 (7,5%) – повторный ИМ. Медиана времени от включения в регистр до смерти составила 3,4 [1,6; 5,1] года.

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

Нами также была проведена оценка параметров, характеризующих клиническое состояние больных. Согласно полученным данным, умершие пациенты по сравнению с выжившими статистически значимо чаще предъявляли жалобы на одышку в покое – в 4,5% (9 из 200) и 0,4% (1 из 274) случаев соответственно, $p = 0,002$. При физикальном осмотре на момент

включения у выживших пациентов по сравнению с умершими статистически значимо чаще регистрировался правильный сердечный ритм – в 93,4% (356) и 80,0% (160) случаев, $p < 0,0001$, реже выявлялись отеки и пастозность стоп и голеней – в 29,6% (81) и 47,0% (94) случаев, $p = 0,0001$, увеличение печени – в 8,0% (22) и 15,5% (31) случаев, $p = 0,01$, застойные явления в лёгких – в 1,1% (3 из 274) и 8,0% (4 из 200) случаев соответственно, $p = 0,04$.

У умерших пациентов, по сравнению с выжившими, ЧСС была статистически значимо большей ($75,9 \pm 8,8$ и $73,2 \pm 8,4$; $p = 0,001$) и ЧСС ≥ 80 ударов в минуту регистрировалась чаще – в 28,0% (56) и 16,8% (46), соответственно, $p = 0,003$.

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

Уровень глюкозы в венозной крови у умерших пациентов по сравнению с выжившими пациентами был статистически значимо большим и составил 5,5 [4,6; 7,3] ммоль/л, у выживших – 5,0 [4,5; 5,9] ммоль/л, $p = 0,02$, а уровни АЛТ, АСТ и гемоглобина статистически значимо меньшими: АЛТ 16,0 Е/л [12,0; 24,0] у умерших, 21,0 Е/л [16,0; 27,8] – у выживших, $p = 0,00005$, АСТ 20,0 Е/л [15,0; 25,0] и 21,0 Е/л [18,0; 27,0] соответственно, $p = 0,04$, гемоглобин 134,5 г/л [122,3; 147] и 143,0 г/л [134,0; 154,0] соответственно, $p = 0,000006$.

При анализе назначенной медикаментозной терапии было установлено, что пациентам, умершим от всех причин, по сравнению с выжившими пациентами статистически значимо чаще на индексном визите назначали антагонисты альдостероновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды и статистически значимо реже – статины. При этом, на наш взгляд, анализировать влияние на прогноз лекарственной терапии, назначенной исключительно на индексном визите, не правомочно. По этой причине в анализ влияния на прогноз были включены сведения о

лекарственной терапии, проводимой и в течение отдаленного наблюдения, то есть учитывался факт назначения всех групп лекарственных препаратов по данным визита включения и/или опроса пациентов на сроки 1, 2 и 4 года наблюдения. Данные о медикаментозных назначениях выжившим пациентам на срок 6 лет от включения в регистр не учитывались, т.к. в группе умерших не могло быть соответствующей информации (таблица 3).

Таблица 3 – Медикаментозная терапия у выживших пациентов и у пациентов, умерших от всех причин, назначенная в течение отдаленного наблюдения

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

Примечание: данные представлены в виде относительного числа больных в %. Числовые значения в круглых скобках – абсолютные числа. * – различия статистически значимы. АГТ – антигипертензивная терапия, ААР – антагонисты альдостероновых рецепторов, ААБ – альфа-адреноблокаторы, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ДУ – диуретики, ИАПФ/БРА – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ПЦД – препараты центрального действия.

Клинические показатели, а также данные инструментальных и лабораторных методов обследования, частота назначения лекарственных препаратов, статистически значимо различающаяся у пациентов, умерших от всех причин, и у выживших пациентов, были включены в однофакторный анализ, и если была выявлена статистически значимая связь со временем наступления исхода, они были включены в многофакторный анализ,

проведенный с использованием модели пропорциональных интенсивностей Кокса, согласно результатам которого для независимых факторов увеличения или уменьшения риска смерти, были рассчитаны относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Результаты многофакторного регрессионного анализа суммированы в таблице 4.

Таблица 4 – Факторы, ассоциированные с риском смерти от всех причин у больных с перенесенным ИМ, включенных в амбулаторный регистр РЕГАТА (n=481)

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

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

Анализ тех же факторов, включенных в однофакторный, а затем и в многофакторный анализ, выявил то, что более высокий риск развития нефатального МИ за время наблюдения был значимо ассоциирован с фактором возраста (ОР 1,05 (1,01 – 1,09); p= 0,02), наличием СД (ОР 2,43; 95% ДИ 1,17 – 5,06; p=0,02) и ОНМК в анамнезе (ОР 2,74; 95% ДИ 1,33-5,63; p=0,006), а

нефатального ИМ – с наличием ОНМК в анамнезе (ОР 1,70; 95% ДИ 1,44-2,01; $p < 0,001$), СД (ОР 2,33; 95% ДИ 1,13 – 4,84; $p = 0,02$) и ХОБЛ (ОР 2,47; 95% ДИ 1,02 – 6,00; $p = 0,06$) (таблица 5).

Таблица 5 – Факторы, ассоциированные с риском развития МИ и ИМ у больных с перенесенным ИМ, включенных в амбулаторный регистр РЕГАТА (n=481)

Фактор	МИ, n=39 (ОР 95% ДИ; p)	ИМ, n=36 (ОР 95% ДИ; p)
Возраст*, на 1 год	1,05 (1,01 – 1,09); $p = 0,02$	0,97 (0,94 – 1,01); $p = 0,17$
Пол (жен – референсный)	0,83 (0,39–1,74); $p = 0,62$	0,81 (0,36 – 1,81); $p = 0,61$
Повторный ИМ в анамнезе (≥ 2 ИМ)	0,61 (0,24–1,54); $p = 0,30$	1,77 (0,84 – 3,76); $p = 0,13$
Стенокардия III-IV ФК	1,39 (0,64–3,01); $p = 0,40$	1,01 (0,38 – 2,69); $p = 0,98$
ОНМК в анамнезе*	2,74 (1,33–5,63); $p = 0,006$	1,70 (1,44 – 2,01); $p < 0,001$
ХСН III-IV ФК	0,74 (0,37–1,48); $p = 0,40$	0,95 (0,47 – 1,95); $p = 0,89$
ФП	1,68 (0,82 – 3,46); $p = 0,16$	1,21 (0,52 – 2,83); $p = 0,66$
СД*	2,43 (1,17 – 5,06); $p = 0,02$	2,33 (1,13 – 4,84); $p = 0,02$
ХОБЛ*	1,09 (0,36 – 3,30); $p = 0,87$	2,47 (1,02 – 6,00); $p = 0,04$
Снижение уровня гемоглобина (м <130 г/л; ж <120 г/л)	0,25 (0,03 – 1,96); $p = 0,19$	1,26 (0,35 – 4,62); $p = 0,72$
ЧСС ≥ 80 /мин	1,27 (0,57 – 2,83); $p = 0,55$	0,95 (0,41 – 2,23); $p = 0,90$
Антиагреганты	0,76 (0,27 – 2,17); $p = 0,61$	3,29 (0,39 – 27,91); $p = 0,28$
ИАПФ / БРА	0,60 (0,18 – 1,97); $p = 0,40$	0,46 (0,15 – 1,44); $p = 0,18$
БАБ	0,66 (0,30 – 1,44); $p = 0,30$	0,89 (0,36 – 2,21); $p = 0,81$
Статины	0,82 (0,38 – 1,78); $p = 0,62$	1,22 (0,50 – 2,96); $p = 0,66$
Антагонисты кальция	1,24 (0,62 – 2,49); $p = 0,55$	1,13 (0,56 – 2,31); $p = 0,73$

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

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

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

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

12-месячный прогноз пациентов с инфарктом миокарда: роль генетических и негенетических факторов

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

Для выявления ассоциативной связи полиморфизмов генов с годовым исходом вся выборка пациентов была разделена на две группы: пациенты с зарегистрированными событиями, объединенными в ККТ, и пациенты, не имеющие неблагоприятных событий, объединенных в ККТ, за наблюдаемый отрезок времени. Проведено сравнение частот возникновения ККТ для различных генотипов и аллелей каждого полиморфизма. Результаты сравнения представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода (ККТ) у пациентов с ИМ в течение 1 года в зависимости от генотипа/аллеля

Генотип/ Аллель	ККТ +, % от n=70	ККТ –, % от n=180	p	ОШ (95% ДИ)
AGT (Thr174Met)				
ThrThr	65,7 (46)	63,3 (114)	0,72	1,11 (0,62–1,98)
ThrMet	34,3 (24)	34,4 (62)	0,98	0,99 (0,56 – 1,77)
MetMet	0,0 (0)	2,2 (4)	–	–
Thr	100 (70)	97,8 (176)	–	–
Met	34,3 (24)	36,7 (66)	0,72	0,91 (0,51 – 1,61)
AGT (Met235Thr)				
MetMet	25,7 (18)	22,8 (41)	0,83	0,32 (0,62 – 2,24)
MetThr	51,4 (36)	57,2 (103)	0,41	0,79 (0,46 – 1,38)
ThrThr	22,9 (16)	20,0 (36)	0,37	1,19 (0,61 – 2,31)
Met	77,1 (54)	80,0 (144)	0,62	0,84 (0,43 – 1,64)
Thr	74,3 (52)	70,2 (139)	0,62	0,85 (0,45 – 1,62)
ADRBI (Ser49Gly)				
SerSer	69,8 (44)	67,1 (110)	0,81	0,32 (0,61 – 2,13)
SerGly	22,2 (14)	29,9 (49)	0,25	0,73 (0,37 – 1,45)
GlyGly	7,9 (5)	3,0 (5)	0,11	2,74 (0,76 – 9,82)
Ser	82,9 (58)	88,3 (159)	0,25	0,64 (0,30 – 1,38)
Gly	27,1 (19)	30,0 (54)	0,66	0,87 (0,47 – 1,61)
ADRBI (Arg389Gly)				
ArgArg	47,1 (33)	57,2 (103)	0,15	0,67 (0,38 – 1,16)
ArgGly	47,1 (33)	40,0 (72)	0,30	1,30 (0,75 – 2,27)
GlyGly	5,7 (4)	2,8 (5)	0,22	2,12 (0,55 – 8,14)
Arg	94,3 (66)	97,2 (175)	0,22	0,47 (0,12 – 1,81)
Gly	52,9 (37)	42,8 (77)	0,15	1,50 (0,86 – 2,61)
APOE (Leu28Pro)				
LeuLeu	97,1 (68)	96,7 (174)	0,60	1,17 (0,23 – 5,95)
LeuPro	2,9 (2)	3,3 (6)		0,85 (0,17 – 4,33)
Leu	100 (70)	100 (180)	–	–
Pro	2,9 (2)	3,3 (6)	0,60	0,85 (0,17 – 4,33)
LPL (Ser447Ter)				
SerSer	92,9 (65)	83,3 (150)	0,04	2,6 (0,97 – 7,00)
SerTer	7,1 (5)	16,7 (30)		0,39 (0,14 – 1,04)
Ser	100 (70)	100 (180)	–	–
Ter	7,1 (5)	16,7 (30)	0,04	0,39 (0,14 – 1,04)

Продолжение таблицы 6

CYP2C19 (G681A)				
GG	67,1 (47)	80,0 (144)	0,03	0,51 (0,28 – 0,95)
GA	31,4 (22)	18,9 (34)	0,03	1,97 (1,05–3,69)
AA	1,4 (1)	1,1 (2)	0,63	1,29 (0,12 – 14,46)
G	98,6 (69)	98,9 (178)	0,63	0,78 (0,07 – 8,70)
A	32,9 (23)	20,0 (36)	0,03	1,96 (1,06 – 3,64)
CYP2C19 (Trp212Ter)				
TrpTrp	91,4 (64)	87,2 (157)	0,48	1,56 (0,61 – 4,02)
TrpTer	8,6 (6)	12,8 (23)		0,64 (0,25 – 1,65)
Trp	100,0 (70)	100,0(180)	–	–
Ter	8,6 (6)	12,8 (23)	0,47	0,64 (0,25 – 1,65)

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

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

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

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

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

Пациенты, переносившие события, объединенные в ККТ по сравнению с пациентами, не переносившими их, были статистически значимо старше - медиана возраста 65 [57; 76] лет и 62 [54; 70] года соответственно, $p=0,047$, при этом они чаще страдали ожирением – в 70,0% (49) и 14,4% (26) случаев соответственно, $p<0,0001$ и реже артериальной гипертензией – в 62,9% (44) и

91,7% (165) соответственно, $p < 0,0001$, они реже курили – в 32,9% (23) и 47,8% (86) случаев соответственно, $p = 0,03$ и имели заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе – в 10,0% (7) и 32,2% (58), $p = 0,0001$.

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

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

Показатели эхокардиографии обеих групп пациентов также отличались: у пациентов, достигших ККТ, конечный диастолический размер, конечный систолический размер и размеры левого предсердия были статистически значимо большими, а ФВ ЛЖ – меньшей. Так же в этой группе пациентов реже регистрировались регургитация I степени на трикуспидальном клапане (ТК) и митральном клапане (МК) и чаще II степени на аортальном клапане (АК) (таблица 7).

В дальнейшем все параметры (генетические и негенетические), для которых были выявлены статистически значимые различия между обеими группами пациентов, первоначально включались в однофакторный регрессионный анализ и в случае выявления связи со временем наступления исхода ($p < 0,05$), в многофакторный анализ. Если фактор в многофакторном

анализе сохранял свое влияние на время наступления исхода ($p < 0,05$), то для него рассчитывался относительный риск и его 95% доверительный интервал. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 8.

Таблица 7 – Статистически значимые различия между показателями, определяемыми при эхокардиографии, среди пациентов, переносивших и не переносивших события, объединенные в ККТ

<i>Показатель</i>	ККТ +, n=70	ККТ –, n=180	<i>p</i>
ЛП, см	4,2 [3,9; 4,6]	4,0 [3,8; 4,4]	0,04
КДР, см	5,8 [5,2; 6,0]	5,5 [5,1; 5,9]	0,04
КСР, см	4,3 [3,8; 4,8]	3,9 [3,6; 4,4]	0,003
ФВ, %	47,0 [43,0;52,0]	52,0 [46,0;59,8]	0,001
Наличие легочной гипертензии, n	37,1 (26)	24,4 (44)	<0,0001
Регургитация на ТК I степени, % от n	28,6 (20)	42,2 (76)	0,046
Регургитация на МК I степени, % от n	11,4 (8)	23,9 (43)	0,03
Регургитация на АК II степени, % от n	34,3 (24)	20,0 (36)	0,009

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

Таблица 8 – Относительный риск и 95% доверительный интервал для факторов, независимо влияющих на частоту развития ККТ

<i>Показатель</i>	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>P</i>
Генотип GG гена <i>CYP2C19</i>	0,43	0,26 – 0,72	0,001
Генотипы GA+AA гена <i>CYP2C19</i>	1,58	1,06 – 2,37	0,001
не-Q-ИМ	2,63	1,63 – 4,25	<0,0001
ФВ ЛЖ $\leq 35\%$	2,03	1,17 – 3,50	<0,00001

Эффективность использования системы удаленного контроля среди всех включенных в подисследование пациентов

В третью часть нашего исследования «Создание системы удаленного контроля состояния пациентов, перенесших ИМ» был включен 221 пациент вне зависимости от установленных во второй части работы критериев неблагоприятного прогноза. Пациенты включались в исследование независимо от наличия у них за истекший период времени неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, за исключением смерти. Каждому из пациентов было предложено воспользоваться разработанным на платформе Google опросником и на момент включения ответить на вопрос о возможности его использования в будущем.

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

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

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

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

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

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

по поводу прогрессирующей стенокардии и частоте реваскуляризация КА при прогрессирующей стенокардии среди госпитализированных пациентов не было.

Таблица 9 – Исходы второго года наблюдения среди пациентов, перенесших ИМ

<i>Событие</i>	<i>Всего (n=221)</i>	<i>Группа удален- ного контроля (n=87)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=134)</i>	<i>p 1-2</i>
		<i>1</i>	<i>2</i>	
Смерть, % от n	7,2 (16)	6,9 (6)	7,5 (10)	0,91
Инфаркт миокарда, % от n	1,8 (4)	1,1 (1)	2,2 (3)	1,00
Мозговой инсульт, % от n	0,9 (2)	1,1 (1)	0,7 (1)	1,00
Реваскуляризация КА (всего), % от n	11,3 (25)	16,1 (14)	8,2 (11)	0,07
Реваскуляризация КА по поводу ИМ, % от n	1,8 (4)	1,1 (1)	2,2 (3)	1,00
Реваскуляризация КА по поводу прогрессирующей стенокардии*, % от n	9,5 (21)	14,9 (13)	6,0 (8)	0,047
Реваскуляризация КА в течение 24 часов от момента появления болей**, % от n	0,5 (1)	1,1 (1)	0	-
Реваскуляризация КА в течение 24-48 часов от момента появления болей**, % от n	2,3 (5)	4,6 (4)	0,7 (1)	0,08
Реваскуляризация КА в течение 48-72 часов от момента появления болей**, % от n	3,6 (8)	5,7 (5)	2,2 (3)	1,00
Реваскуляризация КА в течение первых 72 часов от момента появления болей**, % от n	6,3 (14)	11,5 (10)	3,0 (4)	0,57
Реваскуляризация КА в течение >72 часов от момента появления болей**, % от n	3,2 (7)	3,4 (3)	3,0 (4)	1,00

Продолжение таблицы 9

Госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии, % от n	24,4 (54)	28,7 (25)	21,6 (29)	0,23
Реваскуляризация КА при прогрессирующей стенокардии среди госпитализированных пациентов, % от n	38,9 (21 из 54)	52,0 (13 из 25)	27,6 (8 из 29)	0,09
ККТ (смерть+ИМ), % от n	9,0 (20)	8,0 (7)	9,7 (13)	0,84

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

Так как ввиду отсутствия процесса рандомизации, группы пациентов, использовавших (n=87) и не использовавших (n=134) систему удаленного контроля пациентов, перенесших ИМ, статистически значимо отличались друг от друга по доли пациентов, страдающих артериальной гипертензией, СД, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST ЭКГ и ОКС без подъема сегмента ST ЭКГ, Q-ИМ и не-Q-ИМ, частоте проведения ЧКВ, с целью устранения различных факторов, искажающих результаты при сравнении наблюдаемых групп в обсервационных исследованиях была применена методика propensity matching score и были сформированы две группы пациентов, сопоставимые по основным клиничко-демографическим показателям, особенностям течения ИМ и ведения пациентов в остром периоде ИМ. Данные об исходах за последующие 12 месяцев наблюдения в сопоставимых группах представлены в таблице 10. Как видно из представленной таблицы, статистически значимо группы пациентов, использующих систему удаленного контроля и не использующих ее, отличались только по частоте ранней реваскуляризации КА в течение первых 72 часов от момента появления болей, которая проводилась более чем в три раза чаще - в 16,4% (10) и 4,9% (3) случаев соответственно, p=0,04.

Таблица 10 – Исходы второго года наблюдения среди пациентов, перенесших ИМ, после применения методики propensity matching score

<i>Событие</i>	<i>Всего n=122</i>	<i>Группа удален- ного контроля (n=61)</i>	<i>Группа обычного наблюдения (n=61)</i>	<i>p₁₋₂</i>
		<i>1</i>	<i>2</i>	
Смерть, % от n	8,2% (10)	6,6% (4)	9,8% (6)	0,74
Инфаркт миокарда, % от n	1,6% (2)	1,6% (1)	1,6% (1)	1,00
Мозговой инсульт, % от n	1,6% (2)	1,6% (1)	1,6% (1)	1,00
ККТ (смерть +ИМ), % от n	9,8% (12)	8,2% (5)	11,5% (7)	0,76
Реваскуляризация КА (всего), % от n	13,9% (17)	18,3% (11)	9,8% (6)	0,14
Реваскуляризация КА по поводу ИМ, % от n	1,6% (2)	1,6% (1)	1,6% (1)	1,00
Реваскуляризация КА по поводу прогрессирующей стенокардии, % от n	13,1% (15)	16,4% (10)	8,1% (5)	0,27
Реваскуляризация КА в течение 24 часов от момента появления болей**, % от n	0,8% (1)	1,6% (1)	0% (0)	-
Реваскуляризация КА в течение 24-48 часов от момента появления болей**, % от n	4,1% (5)	6,6% (4)	1,6% (1)	0,36
Реваскуляризация КА в течение 48-72 часов от момента появления болей**, % от n	5,7% (7)	8,2% (5)	3,3% (2)	0,44
Реваскуляризация КА в течение первых 72 часов от момента появления болей при прогрессирующей стенокардии*, % от n	10,7% (13)	16,4 (10)	4,9% (3)	0,04
Реваскуляризация в течение >72 часов от момента появления болей **, % от n	1,6% (2)	0% (0)	3,3% (2)	-
Госпитализации по поводу прогрессирующей стенокардии, % от n	25,4% (31)	27,9% (17)	23,0% (14)	0,53

Продолжение таблицы 10

Реваскуляризация коронарных артерий при прогрессирующей стенокардии среди госпитализированных пациентов, % от n	48,4% (15 из 31)	58,8% (10 из 17)	35,7% (5 из 14)	0,18
---	---------------------	---------------------	--------------------	------

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

в) При шестилетнем наблюдении более высокий риск нефатального мозгового инсульта был ассоциирован с **возрастом** (ОР 1,05; 95% ДИ (1,01 – 1,09); $p < 0,001$), **СД** (ОР 2,43; 95% ДИ (1,17 – 5,06); $p=0,02$) и **наличием ОНМК**

(OR 2,74; 95% (ДИ 1,33 – 5,63); $p=0,006$) в анамнезе, а нефатального инфаркта миокарда – с наличием ОНМК (OR 1,70; 95% ДИ (1,44 – 2,01); $p<0,001$), СД (OR 2,33; 95% ДИ (1,13 – 4,84); $p=0,02$) и ХОБЛ (OR 2,47; 95% ДИ (1,02 – 6,00); $p=0,06$).

3. а) Выживаемость пациентов в течение года после выписки после острого ИМ составила 88,4%, из них 3,6% пациентов перенесли нефатальный ИМ, 2,0% пациента – нефатальный МИ. 10,8% пациентов проводилась незапланированная реваскуляризация коронарного русла.

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

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

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

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

группах, $p=1,00$. Преимуществом использования данной системы является статистически значимо большая частота реваскуляризации коронарных артерий в течение первых 72 часов от момента появления болей, которая была проведена у 16,4% пациентов, использующих систему удаленного контроля, и у 4,9% пациентов, не использующих ее, $p=0,04$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Больные с сочетанием хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии и перенесенного ранее инфаркта миокарда: клинико-анамнестические характеристики и практика назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и β -адреноблокаторов, приверженность лечению (данные амбулаторного регистра РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, А.Н. Козминский, С.Ю. Марцевич [и др.].- Текст (визуальный) : непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.**- 2017.- Т. 13, № 2.- С. 207-212.- (Соавт.: С.С. Якушин, А.Н. Воробьев, А.В. Загребельный, Р.П. Мясников, **К.Г. Переверзева**, Е.А. Правкина, Е.Ю. Андреевко, Е.Н. Белова, А.Д. Деев, В.Г. Кляшторный, Е.В. Кудряшов, С.А. Бойцов).
2. Влияние лекарственной терапии, назначенной по поводу ишемической болезни сердца, на риск смертельного исхода у амбулаторных пациентов, по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА) / **К.Г. Переверзева**, С.С. Якушин, А.Н. Воробьев [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // **CardioСоматика.** - 2017. - Т. 8, № 3. - С. 49-53. - (Соавт.: М.М. Лукьянов, Е.Ю. Андреевко, А.В. Загребельный, А.Д. Деев).
3. Частота использования функциональных методов исследования для диагностики больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца по данным двух амбулаторных регистров / В.П. Воронина, А.В. Загребальный, С.Ю. Марцевич [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // **Профилактическая медицина.** - 2017. - Т. 20, №1 (вып. 2). - С.15-16. - (Соавт.: С.С. Якушин, А.Н. Воробьев, **К.Г. Переверзева** и др.).
4. Анти тромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда: клинические рекомендации и реальная практика / **К.Г. Переверзева**, С.С. Якушин, А.Э. Припадчева, Н.П. Агальцова. - Текст (визуальный): непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** - 2018.- Т. 14, № 6.- С. 858-863.
5. **Переверзева, К.Г.** Аспирин и статины: возможности совместного улучшения прогноза при сердечно-сосудистой патологии / **К.Г. Переверзева**, С.С. Якушин. - Текст (визуальный): непосредственный // **Медицинский совет.** - 2018.- № 21.- С. 28-33.
6. Combined therapy with acei/arb, beta-blocker, statin, antithrombotic drug and cardiovascular mortality in comorbide patients with heart failure, coronary artery disease, arterial hypertension / М.М. Lukyanov, S.Yu. Martsevich, Yu.V. Mareev [et al.].- Text : visual // European Journal of Heart Failure Supplements.- 2018.- Vol. 20, № S1.- P. 70.- (Co-auth.: S.S. Yakushin, A.N. Vorobev, A.V. Zagrebelnyi, R.P. Myasnikov, A.N. Kozminsky, E.Yu. Andreenko, V.G. Klyashtornyi, E.V. Kudryashov, **K.G. Pereverzeva**, A.D. Deev, O.M. Drapkina, S.A. Voitsov).
7. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторной практике: возрастные и гендерные характеристики, коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистра РЕКВАЗА) / Е.Ю. Андреевко, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.]. - Текст

(визуальный): непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** - 2019. - Т. 18, № 6. - С. 99-106. - (Соавт.: А.Н. Воробьев, Е.В. Кудряшов, И.С. Явелов, В.Г. Кляшторный, **К.Г. Переверзева**, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина).

8. Долгосрочная приверженность медикаментозной терапии у больных ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда в сравнении с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями / **К.Г. Переверзева**, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // **Терапия.** - 2019. - Т. 5, № 1 (27). - С. 54-59. - (Соавт.: Е.Ю. Андреев, А.В. Загребельный, С.А. Бойцов, С.С. Якушин).

9. Новоселова, А.А. Потенциальная приверженность лечению пациентов с острым коронарным синдромом по данным специализированного стационара / А.А. Новоселова, **К.Г. Переверзева**. - Текст (визуальный): непосредственный // XIV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием). Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина: сборник тезисов (20-22 ноября 2019 г.). - Москва, 2019. - С. 66.

10. **Переверзева, К.Г.** Пациенты с фибрилляцией предсердий после инфаркта миокарда: особенности антитромботической терапии и ее влияние на прогноз / К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, А.Э. Припадчева.- Текст (визуальный) : непосредственный // Евразийский кардиологический журнал.- 2019.- № S1.- С. 236.

11. Приверженность к приему лекарственной терапии пациентов с ИБС по данным четырехлетнего наблюдения / **К.Г. Переверзева**, О.М. Тюрчина, И.А. Прокудина [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // II Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной» I Всероссийская конференция молодых терапевтов. Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина (28-29 мая 2019 г.). - Москва, 2019. - С.52. - (Соавт.: Л.А. Горбунова, Т.С. Волхонцева, М.Н. Нелина, С.А. Давыдкина, Е.Ю. Клейменова, З.А. Самохина).

12. Сравнительная характеристика мультиморбидности, медикаментозного лечения и исходов у больных с сочетанием перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения и фибрилляции предсердий при наличии или отсутствии анамнеза инфаркта миокарда (данные регистров РЕГИОН) / Е.Ю. Окшина, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич [и др.].- Текст (визуальный) : непосредственный // Атеротромбоз.- 2019.- № 2.- С. 56-67.- (Соавт.: С.С. Якушин, Н.П. Кутишенко, И.С. Явелов, А.Н. Воробьев, **К.Г. Переверзева**, А.В. Загребельный, К.А. Мосейчук, Н.А. Дмитриева, Е.В. Кудряшов, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина).

13. Терапия оральными антикоагулянтами у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторной и госпитальной медицинской практике (данные регистров РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, О.М. Драпкина [и др.].- Текст (визуальный) : непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.**- 2019.- Т. 15, № 4.- С. 538-545.- (Соавт.: С.С. Якушин, А.Н. Воробьев, **К.Г. Переверзева**, А.В. Загребельный, В.В. Якусевич,

В.В. Якусевич, Е.М. Позднякова, Т.А. Гомова, Е.Е. Федотова, М.Н. Валиахметов, В.П. Михин, Ю.В. Масленникова, Е.Ю. Андрееenko, В.Г. Кляшторный, Е.В. Кудряшов, Е.Ю. Окшина, М.А. Панагопулу и др.).

14. Больные с ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике: демографические характеристики, факторы риска и приверженность медикаментозному лечению (данные регистра РЕКВАЗА) / Е.Ю. Андрееenko, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.]. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.**- 2020.- Т. 16, № 2.- С. 258-265.- (Соавт.: А.Н. Воробьев, **К.Г. Переверзева**, В.А. Диндикова, А.Н. Маковеева, Е.В. Кудряшов, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина).

15. Динамика назначения антиромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда в 2016-2019 гг. / **К.Г. Переверзева**, С.С. Якушин, М.С. Якушина [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // **Российский кардиологический журнал.** - 2020.- Т. 25, № 7.- С. 144-149. - (Соавт.: А.В. Ежова, И.А. Богданович, Л.А. Симкова).

16. Пациент с инфарктом миокарда в анамнезе: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистра РЕГАТА (регистр пациентов, перенесших инфаркт миокарда) / **К.Г. Переверзева**, С.С. Якушин, А.И. Грачева [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** - 2020. - Т. 19, № 3. - С. 13-19. - (Соавт.: М.М. Лукьянов, О.М. Драпкина).

17. **Переверзева, К.Г.** Анализ ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда (на основании регистрового исследования РЕГАТА) / К.Г. Переверзева, А.И. Грачева. - Текст (визуальный): непосредственный // Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов 2020 (с международным участием) «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения» (29 сентября-1 октября 2020 г.). - Казань, 2020. - С. 344.

18. **Переверзева, К.Г.** Постинфарктный больной: сравнение тактики ведения терапевтом и кардиологом по данным регистрового исследования РЕГАТА / К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, А.И. Грачева. - Текст (визуальный): непосредственный // Материалы Российского Национального Конгресса Кардиологов 2020 (с международным участием) «Кардиология 2020 — новые вызовы и новые решения» (29 сентября-1 октября 2020 г.). - Казань, 2020. - С. 429.

19. **Переверзева, К.Г.** Факторы, определяющие прогноз у высокоприверженных лекарственной терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда / К.Г. Переверзева, А.К. Фиголь.- Текст (визуальный) : непосредственный // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой 70-летию основания ВУЗа на Рязанской земле.- Рязань, 2020. - С. 36-38.

20. Приверженность лечению пациентов в отдаленном периоде наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда (данные регистра РЕГАТА) /

К.Г. Переверзева, С.С. Якушин, М.М. Лукьянов, О.М. Драпкина. - Текст (визуальный) : непосредственный // **Кардиология.**- 2020.- Т. 60, № 10.- С. 66-72.

21. Ранняя кардиоваскулярная мультиморбидность в амбулаторной и госпитальной практике: возрастные характеристики и медикаментозное лечение пациентов (данные регистров РЕКВАЗА И РЕКВАЗА-клиника) / Е.Ю. Андреев, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** - 2020.- Т. 19, № 5.- С. 195-203. - (Соавт.: А.Н. Маковеева, А.Н. Воробьев, **К.Г. Переверзева**, Е.В. Кудряшов, В.Г. Кляшторный, В.А. Диндикова, А.А. Смирнов, С.А. Бойцов, О.М. Драпкина).

22. Сравнительная характеристика больных с перенесенными мозговым инсультом и инфарктом миокарда в поликлинической практике: сочетанные заболевания, факторы риска, медикаментозное лечение и исходы / А.Н. Воробьев, **К.Г. Переверзева**, М.М. Лукьянов [и др.]. - Текст (визуальный): непосредственный // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** - 2020. - Т. 16, № 5. - С. 713-720. - (Соавт.: С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич, Е.Ю. Окшина, О.М. Драпкина).

23. **Pereverzeva, K.** Dynamics of antithrombotic therapy administration rate and potential adherence to treatment in patients with atrial fibrillation during the acute phase of myocardial infarction / K. Pereverzeva, S. Yakushin, A. Vorobyev // Acute Cardiovascular Care (Athens, Greece, 07 March 2020) .- Athens, Greece, 2020.- Text : electronic.- URL: https://esc365.escardio.org/Congress/ACVC-Essentials-4-You/ACVC-Essentials-4-You-ePublications/216428-dynamics-of-antithrombotic-therapy-administration-rate-and-potential-adherence-to-treatment-in-patients-with-atrial-fibrillation-during-the-acute-phase-of-myocardial-infarction?_ga=2.99922842.543122375.1592378149-1029006701.1592378149

24. Potential adherence to treatment of patients hospitalized with acute coronary syndrome / **К. Pereverzeva**, S. Yakushin, A. Vorobyev, A. Novoselova // Preventive Cardiology 2020 (Malaga, Spain).- Malaga, Spain, 2020.- Text : electronic.- URL: https://esc365.escardio.org/Congress/EAPC-Essentials-4-You/EAPC-Essentials-4-You-ePosters/217086-potential-adherence-to-treatment-of-patients-hospitalized-with-acute-coronary-syndrome?_ga=2.170557092.543122375.1592378149-1029006701.1592378149

25. Ассоциации полиморфизмов генов и прогноза у высоко приверженных медикаментозной терапии пациентов после инфаркта миокарда / **К.Г. Переверзева**, С.С. Якушин, А.А. Никифоров, А.А. Новоселова. - Текст (визуальный): непосредственный // **Архивъ внутренней медицины.** - 2021.- Т. 11, № 5.- С. 380-388.

26. Генетические и негенетические факторы в оценке прогноза у высоко приверженных лекарственной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда / **К.Г. Переверзева**, С.С. Якушин, А.С. Галус, А.Р. Шанина. - Текст (визуальный): непосредственный // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** - 2021.- Т. 20, № 4.- С. 74-81.

27. Ежова, А.В. Влияние клиничко-анамнестических факторов и лекарственной терапии на отдаленный прогноз у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда / А.В. Ежова, Л.А. Симкова, **К.Г. Переверзева**.- Текст (визуальный) : непосредственный // Сборник тезисов VIII Международного научного медицинского форума «Белые цветы», посвященного 120-летию студенческого научного общества имени Ирины Андреевны Студенцовой, 95-я Международная студенческая научно-практическая конференция.- Казань, 2021.- С.157-158
28. Ежова, А.В. Отдаленный прогноз у пациентов с фибрилляцией предсердий и инфарктом миокарда: влияние клиничко-анамнестических факторов и лекарственной терапии / А.В. Ежова, Л.А. Симкова, **К.Г. Переверзева**. - Текст (визуальный): непосредственный // Сборник тезисов IV Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной», посвященного 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева, Всероссийской конференции молодых терапевтов. - Санкт-Петербург, 2021. - С. 53-54
29. **Переверзева, К.Г.** Оценка эффективности и безопасности использования системы удаленного наблюдения пациентов, перенесших инфаркт миокарда / К.Г. Переверзева, С.С. Якушин. - Текст (визуальный): непосредственный // **Терапия**. - 2021.- № 7.- С. 95–103.

Список сокращений

БАБ – бета-адреноблокаторы	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ГБУ РО ОККД – государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер»	СтН – стенокардия напряжения
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ФВ – фракция выброса
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФК – функциональный класс
ИМ – инфаркт миокарда	ФП – фибрилляция предсердий
ККТ – комбинированная конечная точка	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
КОП-25 – количественный опросник приверженности	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛЖ – левый желудочек	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
МИ – мозговой инсульт	ЭКГ – электрокардиография
ОКС – острый коронарный синдром	<i>ADRB1</i> – адренорецептора бета-1
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения	<i>AGT</i> – ген ангиотензиногена
РФ – Российская Федерация	<i>CYP2C19</i> – цитохром P450 семейства 2 подсемейства C по липептида 19
СД – сахарный диабет	<i>LPL</i> – ген липопротеин липазы
	<i>APOE</i> – ген аполипопротеина E
	MACE – major adverse cardiac event