



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Результаты международного регистра КАММА
(наблюдение – 12 месяцев). Пациенты с ИБС и МФА

Проблемы применения кодов МКБ-10
в медицинских информационных системах
на примере “ишемических болезней сердца”

Система организации медицинской помощи
пациентам с ХСН в четырех федеральных округах:
динамика последних 6 лет и дальнейшие перспективы

Частота развития неблагоприятных исходов
в зависимости от наличия ХСН и ССА

Влияние статуса вакцинации на клиническое течение
и исходы острого периода COVID-19 (АКТИВ-4)

Транскатетерный низкодозовый тромболизис
у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска

Перспективы фармако-инвазивной стратегии
при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024



В ФОКУСЕ:

Ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда

№ 3 | 2025

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosccardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosccardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 31.03.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 30 (3) 2025
издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН
Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козилова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревинвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор
Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор
Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,
ул. Шаболовка, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силиця-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

Научные редакторы *Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 30 (3) 2025

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villeva (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobayakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и соавт.
Анализ реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Результаты международного Клинического регистра по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии (КАММА) (наблюдение — 12 месяцев)

Самородская И. В., Какорина Е. П., Ключников И. В.
Проблемы применения кодов МКБ-10 в медицинских информационных системах на примере "ишемических болезней сердца"

Алиева Р. Б., Шек А. Б., Абдуллаев А. А., Фозилов Х. Г., Хошимов Ш. У., Абдуллаева Г. Д., Закирова Д., Кан Л. Э., Ким А. Р., Курбанова Р. А., Юсупалиева Д. Б.
Половые различия в 5-летнем риске больших сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и повышенным уровнем липопротеида(а)

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Звартау Н. Э., Виллевалде С. В., Конради А. О., Туаева И. Б., Галывич А. С., Хрипун А. В., Соловьева А. Е., Ендубаева Г. В., Медведев А. Э., Ерастов А. М., Дубинина М. В., Недбаева Д. Н., Даутов Д. Р., Шляхто Е. В.
Система организации медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Северо-Западном, Северо-Кавказском, Приволжском и Южном федеральных округах Российской Федерации: динамика за последние 6 лет и дальнейшие перспективы

Сафроненко В. А., Чесникова А. И.
Частота развития неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении

Шевцова В. И., Пашкова А. А., Красноруцкая О. Н.
Определение нуждемости в паллиативной медицинской помощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состава тела

COVID-19 И БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. и соавт.
Влияние статуса вакцинации на клиническое течение и исходы острого периода инфекции COVID-19 по данным международного регистра АКТИВ-4 "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2-4"

CORONARY ARTERY DISEASE

7 Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., et al.
Real-world data on managing patients with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. Results of the 12-month international clinical registry of patients with identified multifocal atherosclerosis in the Russian Federation and Eurasian countries (KAMMA)

18 Samorodskaya I. V., Kakorina E. P., Klyuchnikov I. V.
Problems of ICD-10 coding in health information systems using the example of coronary artery disease

24 Alieva R. B., Shek A. B., Abdullaev A. A., Fozilov H. G., Khoshimov Sh. U., Abdullaeva G. D., Zakirova D., Kan L. E., Kim A. R., Kurbanova R. A., Yusupaliyeva D. B.
Sex differences in 5-year risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease and elevated lipoprotein(a) levels

CHRONIC HEART FAILURE

32 Zvartau N. E., Villevalde S. V., Konradi A. O., Tuayeva I. B., Galyavich A. S., Khripun A. V., Solovieva A. E., Endubaeva G. V., Medvedev A. E., Erastov A. M., Dubinina M. V., Nedbaeva D. N., Dautov D. R., Shlyakhto E. V.
Management of health care for patients with heart failure in the Northwestern, North Caucasian, Volga and Southern Federal Districts of the Russian Federation: 6-year changes and future prospects

39 Safronenko V. A., Chesnikova A. I.
Frequency of adverse outcomes in hypertensive patients aged 80 years and older depending on heart failure and frailty syndrome

48 Shevtsova V. I., Pashkova A. A., Krasnorutskaya O. N.
Assessment of the need for palliative care in patients with heart failure depending on body composition

COVID-19 AND DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM

57 Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., et al.
Impact of vaccination status on the clinical course and outcomes of acute COVID-19 period: data from the international registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV-4)

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Карева М. А.
Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях
десинхронизирующих факторов арктической вахты

71 Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Kareva M. A.
Hypertension and COVID-19 in conditions of desynchronizing
factors when working in the Arctic

ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

GENETICS IN CARDIOLOGY

Брагина А. Е., Васильченко М. К., Родионова Ю. Н.,
Осадчий К. К., Муравлев А. П., Воронков М. А.,
Александрова Е. А., Подзолков В. И.
Полиморфизм генов *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A*:
частота и связь с фенотипами ожирения

81 Bragina A. E., Vasilchenko M. K., Rodionova Yu. N.,
Osadchiy K. K., Muravlev A. P., Voronkov M. A.,
Aleksandrova E. A., Podzolkov V. I.
Polymorphism of the *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A* genes:
frequency and association with obesity phenotypes

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Олейников В. Э., Шахнович Р. М., Яковлев А. Н.,
Рабинович Р. М., Авдеева И. В.
Перспективы фармако-инвазивной стратегии
при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST
в Российской Федерации

89 Oleynikov V. E., Shakhnovich R. M., Yakovlev A. N.,
Rabinovich R. M., Avdeeva I. V.
Prospects for a pharmacoinvasive strategy in ST-elevation
myocardial infarction in the Russian Federation

Симакова М. А., Пархоменко С. И., Лапшин К. Б.,
Глебовская Т. Д., Карпова Д. В., Маликов К. Н.,
Урумова Е. Л., Березина А. В., Зубарев Д. Д.,
Марукян Н. В., Моисеева О. М.
Оценка эффективности транскатетерного низкодозового
тромболиза у пациентов с тромбоэмболией легочной
артерии промежуточно-высокого риска. Обоснование
и дизайн исследования

97 Simakova M. A., Parkhomenko S. I., Lapshin K. B.,
Glebovskaya T. D., Karpova D. V., Malikov K. N.,
Urumova E. L., Berezina A. V., Zubarev D. D.,
Marukyan N. V., Moiseeva O. M.
Efficacy of transcatheter low-dose thrombolysis in patients
with intermediate-high risk pulmonary embolism.
Study rationale and design

Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В.
Сравнительная эффективность комбинированной
антигипертензивной и психокорректирующей терапии
у мужчин с артериальной гипертензией и тревожно-
депрессивными расстройствами в андропausalном
периоде

105 Timofeeva O. V., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V.
Comparative effectiveness of combined antihypertensive
and psychocorrective therapy in hypertensive men
with anxiety and depressive disorders
in the andropause period

Ложкина Н. Г., Добровольская Н. П., Артеменко С. Н.,
Шипунов М. В., Шаронин А. Д., Кольтюгина В. А.,
Тимофеев В. С., Воевода М. И.
Эффективность и безопасность инклизирана, эволюмаба
и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого
и экстремального сердечно-сосудистого риска

112 Lozhkina N. G., Dobrovol'skaya N. P., Artemenko S. N.,
Shipunov M. V., Sharonin A. D., Koltyugina V. A.,
Timofeev V. S., Voevoda M. I.
Efficacy and safety of inclisiran, evolocumab
and alirocumab in patients with high, very high
and extreme cardiovascular risk

ЮБИЛЕЙ

JUBILEE

Алигаджи Абдуллаевич Абдуллаев — ученый, учитель,
наставник

119 Aligaji A. Abdullaev — scientist, teacher, mentor

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Аверков О. В., Арутюнян Г. К., Дупляков Д. В. и соавт.
Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
электрокардиограммы. Клинические
рекомендации 2024

121 Averkov O. V., Harutyunyan G. K., Duplyakov D. V., et al.
2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial
infarction with ST segment elevation electrocardiogram

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version



Анализ реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Результаты международного Клинического регистра по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии (КАММА) (наблюдение — 12 месяцев)

Арутюнов Г. П.^{1,2}, Тарловская Е. И.^{1,3}, Арутюнов А. Г.^{1,4}, Батлук Т. И.¹, Козиолова Н. А.⁵, Чесникова А. И.⁶, Васькин А. Ю.¹, Токмин Д. С.⁷, Бакулин И. Г.⁸, Барбараш О. Л.⁹, Григорьева Н. Ю.¹⁰, Губарева И. В.¹¹, Изможерова Н. В.¹², Камилова У. К.¹³, Кечеджиева С. Г.¹⁴, Ким З. Ф.^{15,16}, Корягина Н. А.^{5,17}, Миронова С. В.¹⁸, Митьковская Н. П.¹⁹, Немирова С. В.³, Нуриева Л. М.¹⁶, Петрова М. М.²⁰, Полянская Е. А.⁵, Ребров А. П.^{21,22}, Сваровская А. В.^{23,24}, Смирнова Е. А.²⁵, Сугралиев А. Б.²⁶, Хоаева Я. Б.²⁷, Шавкута Г. В.⁶, Шапошник И. И.²⁸, Аймаханова Г. Т.²⁶, Алиева М. Ю.¹³, Альмуханова А. Б.²⁶, Апаркина А. В.^{21,22}, Ахментаева Д. А.²⁶, Башкинов Р. А.^{1,8,29}, Бекишева Н. М.²⁶, Белоусова Л. Н.⁸, Блохина Е. И.¹⁰, Бочкарева В. О.²⁰, Буянова М. В.¹⁰, Валикулова Ф. Ю.^{3,30}, Вендэ А. Д.^{23,24}, Галевич А. С.¹⁵, Генкель В. В.²⁸, Горбунова Е. В.^{9,31}, Гордейчук Е. Д.^{1,2}, Григоренко Е. А.¹⁹, Григорьева Е. В.^{21,22}, Давылова Г. М.²⁶, Давыдкин И. Л.¹¹, Евдокимов Д. С.⁸, Ермилова А. Н.^{1,32,33}, Жангелова Ш. Б.²⁶, Жданкина Н. В.¹⁰, Железняк Е. И.⁶, Ильянов Н. С.²⁵, Капсултанова Д. А.²⁶, Кароли Н. А.^{21,22}, Карташова Е. А.⁶, Кузнецова А. С.²⁸, Кумаритова А. Т.⁸, Магдеева Н. А.^{21,22}, Макаров С. А.⁹, Мамадалиев О. А.²⁶, Мельников Е. С.^{1,8,29}, Мусрепов Н. Ж.²⁶, Наматова Р. Я.²⁶, Новикова М. В.³⁴, Обухова И. А.²⁰, Пономаренко Е. В.³⁵, Рубаненко А. О.¹¹, Рубаненко О. А.¹¹, Сафроненко В. А.⁶, Сучкова Е. И.²⁵, Сычева А. И.²⁷, Тагаева Д. Р.¹³, Трубникова М. А.^{1,36}, Трунина Т. П.^{25,37}, Тыналиева Ш. А.²⁶, Фролов А. Г.¹⁰, Хатламаджиян В. В.⁶, Хохлова Ю. И.⁸, Чернявина А. И.¹⁸, Чижова О. Ю.⁸, Шамбатов М. А.¹², Шнюкова Т. В.⁶, Щукин Ю. В.¹¹

Цель. Изучение реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мультифокальным атеросклерозом (МФА) в течение 12 мес. врачами кардиологами, работающими в амбулаторном звене.

Материал и методы. КАММА — регистр реальной клинической практики, организованный Евразийской Ассоциацией Терапевтов. В основную ветвь были включены мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет с подтвержденным атеросклерозом в ≥ 2 артериальных бассейнах, и наличием ≥ 1 факторов риска атеросклероза. Дата начала набора пациентов — 01.02.2022, завершение — 27.11.2022; дизайн предусматривал 3 визита: 1-й — исходный, 2-й — через 6 мес., 3-й — через 12 мес. 28 исследовательских центров располагались в 7 федеральных округах Российской Федерации, а также в Республиках Казахстан, Узбекистан и Беларусь.

Результаты. Сформирована популяция пациентов ($n=2905$), в которой все имели верифицированную ИБС. Средний возраст составил 66,0 [59,0; 72,0] лет, мужчин — 60,3%. Холестерин липопротеинов низкой плотности за 12 мес. снизился на 20,4%, холестерин не липопротеинов высокой плотности на 12,7%. В течение 12 мес. гиполипидемическая терапия не претерпела существенных изменений, монотерапия статинами сохранялась у 83%, из них суточную дозу, соответствующую терапии высоких доз, получали только 53,7% пациентов. Комбинированная терапия статин+эзетимиб имела место у 12,4%, статин+эзетимиб+ингибитор PCSK9 — у 4,6%. В течение года наблюдения не была усилена антитромботическая терапия, сохранялась низкая частота назначения комбинированной терапии антитромботическими препаратами (15,7%) и низкими дозами ривароксабана и ацетилсалициловой кислоты (7,9%). К концу периода наблюдения зарегистрирована высокая частота больших сердечно-сосудистых событий (8,8%) у пациентов, включенных в регистр КАММА.

Заключение. Несмотря на то, что пациенты с МФА имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск, для рутинной тактики ведения этих пациентов характерна высокая инертность врачей. В течение года наблюдения не была должным образом усилена гиполипидемическая и антитромботическая терапия, в связи чем целевые уровни ключевых показателей липидного спектра не были достигнуты и наблюдалась высокая частота больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, включенных в регистр.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мультифокальный атеросклероз, гиполипидемическая терапия, регистр КАММА.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT 05189847 (clinicaltrials.gov).

¹Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов", Москва, Россия; ²ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский универ-

ситет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ⁴Национальный институт здравоохранения имени академика С.Авдалбеяна, Ереван, Армения; ⁵ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия; ⁶ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ⁷Аналитическое агентство "Альфастат", Москва, Россия; ⁸ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; ¹¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; ¹²ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия; ¹³ГУ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан; ¹⁴ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, Россия; ¹⁵ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия; ¹⁶ГБУЗ Городская клиническая больница № 7 им. М. Н. Садыкова, Казань, Россия; ¹⁷ООО "Клиника женского здоровья", Пермь, Россия; ¹⁸ГБУЗ ПК Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн, Пермь, Россия; ¹⁹ГУ Республиканский научно-практический центр "Кардиология" Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь; ²⁰ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия; ²¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; ²²ГУЗ Областная клиническая больница, Саратов, Россия; ²³Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия; ²⁴ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ²⁵ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия; ²⁶Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; ²⁷ГБУЗ Пермского края Городская клиническая больница № 2 им. Ф. Х. Граля, Пермь, Россия; ²⁸ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия; ²⁹СПб ГБУЗ Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия; ³⁰ГБУЗ Нижегородской области Городская поликлиника № 31 Советского района, Нижний Новгород, Россия; ³¹ГБУЗ Кузбасский клинический кардиологический диспансер им. акад. Л. С. Барбараша, Кемерово, Россия; ³²Клиника Фомина Мичуринский, Москва, Россия; ³³Клиника Фомина Долгоруковская, Москва, Россия; ³⁴ГБУЗ Ставропольского края Краевой Клинический Кардиологический Диспансер,

Ставрополь, Россия; ³⁵Общество с ограниченной ответственностью "Формула здоровья", Краснодар, Россия; ³⁶ООО "Клиника Доктора Фомина", Сочи, Россия; ³⁷ГБУ Рязанской области Городская клиническая больница № 11, Рязань, Россия.

Арутюнов Г.П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, президент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е.И. — д.м.н., профессор, вице-президент, зав. кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А.Г. — д.м.н., профессор, член совета Правления, FEFIM, FESC, профессор, почетный профессор Национального медицинского университета Казахстана, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Батлук Т.И.* — к.м.н., ведущий медицинский советник, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Козилова Н.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Чесникова А.И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Васьян А.Ю. — менеджер проектов, ORCID: 0009-0008-3964-7940, Токмин Д.С. — руководитель, ORCID: 0000-0003-1959-5940, Бакулин И.Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Барбараш О.Л. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Григорьева Н.Ю. — д.м.н., руководитель центра, и.о. зав. кафедрой клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Губарева И.В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Изможерова Н.В. — д.м.н., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7826-9657, Камилова У.К. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-1190-7391, Кекеджиева С.Г. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и реабилитации с курсом гериатрии, ORCID: 0000-0002-1292-4054, Ким З.Ф. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Корягина Н.А. — д.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-5980-2364, Миронова С.В. — к.м.н., доцент, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1788-4282, Митьковская Н.П. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-9088-721X, Немирова С.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева, ORCID: 0000-0003-0142-6620, Нуриева Л.М. — врач-кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0000-0002-1762-9492, Петрова М.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Полянская Е.А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3694-3647, Ребров А.П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Сваровская А.В. — д.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Смирнова Е.А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Сугралиев А.Б. — к.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Ховаева Я.Б. — профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-1186-3867, Шавкута Г.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии), ORCID: 0000-0003-4160-8154, Шапошник И.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Аймаханова Г.Т. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: нет, Алиева М.Ю. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0827-5749, Альмуханова А.Б. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9204-4323, Апаркина А.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8463-2379, Ахментаева Д.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9395-8397, Башкинов Р.А. — медицинский советник, врач-ревматолог, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Бекишева Н.М. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1216-1173, Белоусова Л.Н. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ORCID: 0000-0003-4778-1767, Блохина Е.И. — врач кардиолог, ассистент кафедры клинической медицины Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-

8234-3151, Бочкарева В.О. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-5345-5418, Буянова М.В. — к.м.н., терапевт, кардиолог, ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0002-1130-9172, Валикулова Ф.Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и кардиологии, зам. декана факультета сетевых образовательных программ, врач-кардиолог высшей аттестационной категории, ORCID: 0000-0002-1264-2313, Вендз А.Д. — студент 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8661-4799, Галявич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Генкель В.В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Горбунова Е.В. — д.м.н., в.н.с., зав. поликлиникой, ORCID: 0000-0002-2327-2637, Гордейчук Е.Д. — медицинский советник, ординатор, ORCID: 0000-0002-6334-907X, Григоренко Е.А. — зам. директора по международному сотрудничеству и аналитической работе, ORCID: 0000-0002-8120-6267, Григорьева Е.В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6064-560X, Дабылова Г.М. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5919-8339, Давыдкин И.Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4318-4247, Евдокимов Д.С. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Ермилова А.Н. — врач-психиатр, психотерапевт, главный медицинский советник, ORCID: 0000-0002-5704-697X, Жангелова Ш.Б. — к.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-3702-5642, Жданкина Н.В. — к.м.н., доцент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0003-1109-3268, Железняк Е.И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-5165-1044, Ильянок Н.С. — ординатор кафедры внутренних болезней, врач-терапевт участков, ORCID: 0000-0001-5044-8274, Капсултанова Д.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1449-4438, Кароли Н.А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7464-826X, Карташова Е.А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0003-0912-2568, Кузнецова А.С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Кумаритова А.Т. — ординатор 2 года обучения по специальности "Терапия" кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ORCID: 0000-0001-6374-3328, Мардеева Н.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6397-3542, Макаров С.А. — д.м.н., зав. лабораторией моделирования управленческих технологий, главный врач, ORCID: 0000-0003-4649-2947, Мамадалиев О.А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-0792-7939, Мельников Е.С. — медицинский советник, врач-ревматолог, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Мусрепов Н.Ж. — зав. отделением, кардиохирург, MBA, ORCID: 0000-0003-2415-1308, Наматова Р.Я. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-6142-4937, Новикова М.В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3740-918X, Обухова И.А. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-3286-4335, Пономаренко Е.В. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Рубаненко А.О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Рубаненко О.А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Сафроненко В.А. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6965-5019, Сучкова Е.И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7997-0338, Сычева А.И. — аспирант кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0009-0002-8955-7691, Тагаева Д.Р. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-4337-6828, Трубникова М.А. — врач-нефролог, медицинский советник, ORCID: 0000-0003-4116-096X, Трунина Т.П. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-2946-201X, Тыналиева Ш.А. — зав. отделением, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1882-6543, Фролов А.Г. — анестезиолог реаниматолог, ORCID: 0000-0001-7383-0011, Хатамджян В.В. — студент 6 курса ЛПФ, лаборант кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-8217-0091, Хохлова Ю.И. — ординатор 2 года обучения по специальности "Терапия" кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ORCID: 0000-0003-3789-4813, Чернявина А.И. — врач-кардиолог, к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0002-0051-6694, Чижова О.Ю. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ORCID: 0000-

0002-1716-7654, Шамбатов М.А. — врач-терапевт, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7312-415X, Шнюкова Т.В. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) (с курсами гериатрии и физиотерапии), ORCID: 0000-0003-3932-868X, Щукин Ю.В. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтической терапии, ORCID: 0000-0003-0387-8356.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tbatluk@euat.ru

АСК — ацетилсалициловая кислота, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МФА — мультифокальный атеросклероз, РФ — Российская Федерация, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС нЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 06.10.2024

Рецензия получена 28.02.2025

Принята к публикации 06.03.2025



Для цитирования: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Козиолова Н.А., Чесникова А.И., Васкин А.Ю., Токмин Д.С., Бакулин И.Г.,

Барбараш О.Л., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Изможерова Н.В., Камиллова У.К., Кечеджиева С.Г., Ким З.Ф., Корягина Н.А., Миронова С.В., Митковская Н.П., Немирова С.В., Нуриева Л.М., Петрова М.М., Полянская Е.А., Ребров А.П., Сваровская А.В., Смирнова Е.А., Сугралиев А.Б., Хоаева Я.Б., Шавкута Г.В., Шапошник И.И., Аймаханова Г.Т., Алиева М.Ю., Альмуханова А.Б., Апаркина А.В., Ахментаева Д.А., Башкинов Р.А., Бекишева Н.М., Белоусова Л.Н., Блохина Е.И., Бочкарева В.О., Буянова М.В., Валикулова Ф.Ю., Вендз А.Д., Галевич А.С., Генкель В.В., Горбунова Е.В., Гордейчук Е.Д., Григоренко Е.А., Григорьева Е.В., Дабылова Г.М., Давыдкин И.Л., Евдокимов Д.С., Ермилова А.Н., Жангелова Ш.Б., Жданкина Н.В., Железняк Е.И., Ильянок Н.С., Капсултанова Д.А., Кароли Н.А., Карташова Е.А., Кузнецова А.С., Кумаритова А.Т., Магдеева Н.А., Макаров С.А., Мамадалиев О.А., Мельников Е.С., Мусрепов Н.Ж., Наматова Р.Я., Новикова М.В., Обухова И.А., Пономаренко Е.В., Рубаненко А.О., Рубаненко О.А., Сафроненко В.А., Сучкова Е.И., Сычева А.И., Тагаева Д.Р., Трубникова М.А., Трунина Т.П., Тыналиева Ш.А., Фролов А.Г., Хатламджиян В.В., Хохлова Ю.И., Чернявина А.И., Чижова О.Ю., Шамбатов М.А., Шнюкова Т.В., Щукин Ю.В. Анализ реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Результаты международного Клинического регистра по изучению популяции пациентов с выявленным Мультифокальным Атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии (KAMMA) (наблюдение — 12 месяцев). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6152. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6152. EDN MBFXKR

Real-world data on managing patients with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. Results of the 12-month international clinical registry of patients with identified multifocal atherosclerosis in the Russian Federation and Eurasian countries (KAMMA)

Arutyunov G. P.^{1,2}, Tarlovskaya E. I.^{1,3}, Arutyunov A. G.^{1,4}, Batluk T. I.¹, Koziolova N. A.⁵, Chesnikova A. I.⁶, Vaskin A. Y.¹, Tokmin D. S.⁷, Bakulin I. G.⁸, Barbarash O. L.⁹, Grigoryeva N. U.¹⁰, Gubareva I. V.¹¹, Izmozherova N. V.¹², Kamilova U. K.¹³, Kechedzhieva S. G.¹⁴, Kim Z. F.^{15,16}, Koriagina N. A.^{5,17}, Mironova S. V.¹⁸, Mitkovskaya N. P.¹⁹, Nemirova S. V.³, Nurieva L. M.¹⁶, Petrova M. M.²⁰, Polyanskaya E. A.⁵, Rebrov A. P.^{21,22}, Svarovskaya A. V.^{23,24}, Smirnova E. A.²⁵, Sugraliev A. B.²⁶, Khovaeva Y. B.²⁷, Shavkuta G. V.⁶, Shaposhnik I. I.²⁸, Aimakhanova G. T.²⁶, Alieva M. Y.¹³, Almukhanova A. B.²⁶, Aпаркина A. V.^{21,22}, Akhmentaeva D. A.²⁶, Bashkinov R. A.^{1,8,29}, Bekisheva N. M.²⁶, Belousova L. N.⁸, Blokhina E. I.¹⁰, Bochkareva V. O.²⁰, Buianova M. V.¹⁰, Valikulova F. Y.^{3,30}, Vende A. D.^{23,24}, Galyavich A. S.¹⁵, Genkel V. V.²⁸, Gorbunova E. V.^{9,31}, Gordeychuk E. D.^{1,2}, Grigorenko E. A.¹⁹, Grigoryeva E. V.^{21,22}, Dabylova G. M.²⁶, Davydkin I. L.¹¹, Evdokimov D. S.⁸, Ermilova A. N.^{1,32,33}, Zhangelova S. B.²⁶, Zhdankina N. V.¹⁰, Zheleznyak E. I.⁶, Ilyanok N. S.²⁵, Kapsultanova D. A.²⁶, Karoli N. A.^{21,22}, Kartashova E. A.⁶, Kuznetsova A. S.²⁸, Kumartitova A. T.⁸, Magdeeva N. A.^{21,22}, Makarov S. A.⁹, Mamadaliev O. A.²⁶, Melnikov E. S.^{1,8,29}, Musrepov N. J.²⁶, Namatova R. Ya.²⁶, Novikova M. V.³⁴, Obukhova I. A.²⁰, Ponomarenko E. V.³⁵, Rubanenko A. O.¹¹, Rubanenko O. A.¹¹, Safronenko V. A.⁶, Suchkova E. I.²⁵, Sycheva A. I.²⁷, Tagaeva D. R.¹³, Trubnikova M. A.^{1,36}, Trunina T. P.^{25,37}, Tynaliyeva S. A.²⁶, Frolov A. G.¹⁰, Khatlamadzhian V. V.⁶, Khokhlova Y. I.⁸, Chernyavina A. I.¹⁸, Chizhova O. Y.⁸, Shambatov M. A.¹², Shnyukova T. V.³, Shchukin Y. V.¹¹

Aim. To study real-world data on managing patients with coronary artery disease (CAD) and multifocal atherosclerosis (MFA) for 12 months by outpatient cardiologists.

Material and methods. KAMMA is a real-world registry organized by the Eurasian Association of Therapists. The main branch included men and women over 18 years of age with confirmed atherosclerosis in two or more arterial systems and one or more risk factors for atherosclerosis. The start date for patient recruitment was February 1, 2022 and the end date was November 27, 2022. The design included 3 following visits: 1 — baseline, 2 — after 6 months, 3 — after 12 months. Twenty-eight research centers were located in 7 federal districts of the Russian Federation, as well as in the Republics of Kazakhstan, Uzbekistan and Belarus.

Results. A patient population (n=2905) was formed, all of whom had verified CAD. The mean age was 66,0 [59,0; 72,0] years (men — 60,3%). Low-density lipoprotein cholesterol decreased by 20,4% over 12 months, while non-high-density lipoprotein cholesterol — by 12,7%. Over 12 months, lipid-lowering therapy did not undergo significant changes. Statin monotherapy was maintained in 83%, of which only 53,7% of patients received high-dose therapy. Combined statin+ezetimibe therapy was used in 12,4%, while statin+ezetimibe+PCSK9 inhibitor — in 4,6%. During the 1-year follow-up, antithrombotic therapy was not enhanced. Low prescription rate of combination therapy with antiplatelet agents (15,7%) and low-dose rivaroxaban

and acetylsalicylic acid (7,9%) remained. By the follow-up end, a high incidence of major adverse cardiovascular events (8,8%) was registered in patients included in the KAMMA registry.

Conclusion. Despite the fact that patients with MFA have a very high cardiovascular risk, routine management of these patients is characterized by high clinical inertia. During the 1-year follow-up, lipid-lowering and antithrombotic therapy was not properly strengthened, due to which the target levels of key lipid profile parameters were not achieved and a high rate of major adverse cardiovascular events was observed in patients included in the registry.

Keywords: coronary artery disease, multifocal atherosclerosis, lipid-lowering therapy, KAMMA registry.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT 05189847 (clinicaltrials.gov).

¹Association "Eurasian Association of Internal Medicine", Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴S. Avdalkbekyan National

Institute of Health, Yerevan, Armenia; ⁵E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ⁶Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ⁷"Alpha-stat" analytic agency, Moscow, Russia; ⁸I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; ⁹Scientific Research Institute for Complex issues of cardiovascular disease, Kemerovo, Russia; ¹⁰Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia; ¹¹Samara State Medical University, Samara, Russia; ¹²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; ¹³Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan; ¹⁴Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia; ¹⁵Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ¹⁶Sadykov City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia; ¹⁷LLC Women's Health Clinic, Perm, Russia; ¹⁸Perm Regional Hospital for Veterans War, Perm, Russia; ¹⁹Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus; ²⁰V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia; ²¹V. I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russia; ²²Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia; ²³Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia; ²⁴Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia; ²⁵Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; ²⁶Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; ²⁷F. C. Gral City Clinical Hospital № 2, Perm, Russia; ²⁸South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; ²⁹Clinical Rheumatology Hospital № 25, St. Petersburg, Russia; ³⁰City Polyclinic № 31 of Sovetsky District, Nizhny Novgorod, Russia; ³¹L. S. Barbarash Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia; ³²Fomin's clinic Michurinsky, Moscow, Russia; ³³Fomin's clinic Dolgorukovskaya, Moscow, Russia; ³⁴Stavropol Regional Cardiology Dispensary, Stavropol, Russia; ³⁵LLC "Health Formula", Krasnodar, Russia; ³⁶LLC "Dr. Fomin's clinic", Sochi, Russia; ³⁷City Clinical Hospital № 11, Ryazan, Russia.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Batluk T. I. * ORCID: 0000-0002-0210-2321, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Vaskin A. Y. ORCID: 0009-0008-3964-7940, Tokmin D. S. ORCID: 0000-0003-1959-5940, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Grigoryeva N. U. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Izmozherova N. V. ORCID: 0000-0001-7826-9657, Kamilova U. K. ORCID: 0000-0002-1190-7391, Kechedzhieva S. G. ORCID: 0000-0002-1292-4054, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Koriagina N. A. ORCID: 0000-0001-5980-2364, Mironova S. V. ORCID: 0000-0002-1788-4282, Mitkovskaya N. P. ORCID: 0000-0002-9088-721X, Nemirova S. V. ORCID: 0000-0003-0142-6620, Nurieva L. M. ORCID: 0000-0002-1762-9492, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0002-3694-3647, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Svarovskaya A. V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Sugraliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Khovaeva Y. B. ORCID: 0000-0003-1186-3867, Shavkuta G. V. ORCID: 0000-0003-4160-8154, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Aimakhanova G. T. ORCID: none, Alieva M. Y. ORCID: 0000-0003-0827-5749, Almukhanova A. B. ORCID: 0000-0001-9204-4323, Aparkina A. V. ORCID: 0000-0001-8463-2379, Akhmentaeva D. A. ORCID: 0000-0001-9395-8397, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Bekisheva N. M. ORCID: 0000-0002-1216-1173, Belousova L. N. ORCID: 0000-0003-4778-1767, Blokhina E. I. ORCID: 0000-0001-8234-3151, Bochkareva V. O. ORCID: 0000-0002-5345-5418, Buianova M. V. ORCID: 0000-0002-1130-9172, Valikulova F. Y. ORCID: 0000-0002-1264-2313, Vende A. D. ORCID: 0000-0001-8661-4799, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Genkel V. V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Gorbunova E. V. ORCID: 0000-0002-

2327-2637, Gordeychuk E. D. ORCID: 0000-0002-6334-907X, Grigorenko E. A. ORCID: 0000-0002-8120-6267, Grigoryeva E. V. ORCID: 0000-0001-6064-560X, Dabylova G. M. ORCID: 0000-0001-5919-8339, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0002-4318-4247, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Ermilova A. N. ORCID: 0000-0002-5704-697X, Zhangelova S. B. ORCID: 0000-0003-3702-5642, Zhdankina N. V. ORCID: 0000-0003-1109-3268, Zheleznyak E. I. ORCID: 0000-0002-5165-1044, Ilyanok N. S. ORCID: 0000-0001-5044-8274, Kapsultanova D. A. ORCID: 0000-0003-1449-4438, Karoli N. A. ORCID: 0000-0002-7464-826X, Kartashova E. A. ORCID: 0000-0003-0912-2568, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Kumaritova A. T. ORCID: 0000-0001-6374-3328, Magdeeva N. A. ORCID: 0000-0002-6397-3542, Makarov S. A. ORCID: 0000-0003-4649-2947, Mamadaliev O. A. ORCID: 0000-0002-0792-7939, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Musrepov N. J. ORCID: 0000-0003-2415-1308, Namatova R. Ya. ORCID: 0000-0002-6142-4937, Novikova M. V. ORCID: 0000-0002-3740-918X, Obukhova I. A. ORCID: 0000-0002-3286-4335, Ponomarenko E. V. ORCID: none, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Rubanenko O. A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Safronenko V. A. ORCID: 0000-0002-6965-5019, Suchkova E. I. ORCID: 0000-0002-7997-0338, Sycheva A. I. ORCID: 0009-0002-8955-7691, Tagaeva D. R. ORCID: 0000-0003-4337-6828, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X, Trunina T. P. ORCID: 0000-0002-2946-201X, Tynaliev S. A. ORCID: 0000-0002-1882-6543, Frolov A. G. ORCID: 0000-0001-7383-0011, Khatlamadzhian V. V. ORCID: 0000-0002-8217-0091, Khokhlova Y. I. ORCID: 0000-0003-3789-4813, Chernyavina A. I. ORCID: 0000-0002-0051-6694, Chizhova O. Y. ORCID: 0000-0002-1716-7654, Shambatov M. A. ORCID: 0000-0001-7312-415X, Shnyukova T. V. ORCID: 0000-0003-3932-868X, Shchukin Y. V. ORCID: 0000-0003-0387-8356.

*Corresponding author:
tbatluk@euat.ru

Received: 06.10.2024 Revision Received: 28.02.2025 Accepted: 06.03.2025

For citation: Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Batluk T. I., Koziolova N. A., Chesnikova A. I., Vaskin A. Y., Tokmin D. S., Bakulin I. G., Barbarash O. L., Grigoryeva N. U., Gubareva I. V., Izmozherova N. V., Kamilova U. K., Kechedzhieva S. G., Kim Z. F., Koriagina N. A., Mironova S. V., Mitkovskaya N. P., Nemirova S. V., Nurieva L. M., Petrova M. M., Polyanskaya E. A., Rebrov A. P., Svarovskaya A. V., Smirnova E. A., Sugraliev A. B., Khovaeva Y. B., Shavkuta G. V., Shaposhnik I. I., Aimakhanova G. T., Alieva M. Y., Almukhanova A. B., Aparkina A. V., Akhmentaeva D. A., Bashkinov R. A., Bekisheva N. M., Belousova L. N., Blokhina E. I., Bochkareva V. O., Buianova M. V., Valikulova F. Y., Vende A. D., Galyavich A. S., Genkel V. V., Gorbunova E. V., Gordeychuk E. D., Grigorenko E. A., Grigoryeva E. V., Dabylova G. M., Davydkin I. L., Evdokimov D. S., Ermilova A. N., Zhangelova S. B., Zhdankina N. V., Zheleznyak E. I., Ilyanok N. S., Kapsultanova D. A., Karoli N. A., Kartashova E. A., Kuznetsova A. S., Kumaritova A. T., Magdeeva N. A., Makarov S. A., Mamadaliev O. A., Melnikov E. S., Musrepov N. J., Namatova R. Ya., Novikova M. V., Obukhova I. A., Ponomarenko E. V., Rubanenko A. O., Rubanenko O. A., Safronenko V. A., Suchkova E. I., Sycheva A. I., Tagaeva D. R., Trubnikova M. A., Trunina T. P., Tynaliev S. A., Frolov A. G., Khatlamadzhian V. V., Khokhlova Y. I., Chernyavina A. I., Chizhova O. Y., Shambatov M. A., Shnyukova T. V., Shchukin Y. V. Real-world data on managing patients with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. Results of the 12-month international clinical registry of patients with identified multifocal atherosclerosis in the Russian Federation and Eurasian countries (KAMMA). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6152. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6152. EDN MBFXKR

Мультифокальный атеросклероз (МФА) может включать любую комбинацию поражения различных регионов артериального русла: коронарных, церебральных, брахиоцефальных, артерий нижних конечностей и т.д. Заболевание периферических артерий (ЗПА) имеет повсеместную встречаемость и выявляется у ~113 млн человек в возрасте ≥40 лет, из которых 42,6% проживают в странах с низким и средним

социально-демографическим индексом. Глобальная распространенность составляет 1,52%, увеличиваясь с возрастом (14,91% в возрасте 80-84 лет), и выше у женщин, чем у мужчин (18,03% vs 10,56% в той же возрастной группе). Распространенность ЗПА выросла на 72% с 1990 по 2019гг [1]. По данным регистра КАММА, МФА имел место у 95,6% пациентов с атеросклерозом коронарных артерий: поражение

Ключевые моменты

- В течение года наблюдения не была должным образом усилена гиполипидемическая терапия пациентов с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом, в связи чем целевые уровни ключевых показателей липидного спектра не были достигнуты у подавляющего большинства пациентов (холестерин липопротеинов низкой плотности у 78%, холестерин не липопротеинов высокой плотности у 81%).
- В течение года наблюдения не была усилена антитромботическая терапия, сохранялась низкая частота назначения комбинированной терапии антитромбоцитарными препаратами (15,7%) и низкими дозами ривароксана и ацетилсалициловой кислоты (7,9%).
- К концу периода наблюдения (12 мес.) зарегистрирована высокая частота больших сердечно-сосудистых событий (8,8%) у пациентов, включенных в регистр КАММА.

Key messages

- During the 1-year follow-up, lipid-lowering therapy of patients with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis was not properly strengthened, due to which the target levels of key lipid profile parameters were not achieved in the vast majority of patients (low-density lipoprotein cholesterol in 78%, non-high-density lipoprotein cholesterol in 81%).
- During the 1-year follow-up, antithrombotic therapy was not intensified' the low prescription rate of combination therapy with antiplatelet agents (15,7%) and low doses of rivaroxaban and acetylsalicylic acid (7,9%) remained.
- By the end of the 12-month follow-up period, a high rate of major adverse cardiovascular events (8,8%) was registered in patients included in the KAMMA registry.

2 регионов наблюдалось у 51,3% пациентов, 3 регионов — у 37,1%, 4 регионов — у 3,4%, 5 регионов — у 2,0%. Стенозы общей сонной артерии наблюдались у 71% пациентов, у 68% — стенозы внутренней сонной артерии, у 52% — стенозы артерий нижних конечностей, у 8,3% — стенозы почечных и мезентериальных артерий [2].

Пациенты с МФА имеют худший прогноз серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности, чем при изолированном поражении каждого региона по отдельности [3]. Исследование "Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk" (FOURIER) [4] продемонстрировало, что прогностическое влияние симптоматического МФА аналогично или даже хуже, чем после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта. Однако результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что пациенты с МФА недостаточно часто получают своевременное и современное эффективное лечение, особенно гиполипидемическую (ГЛТ) и антитромботическую терапию [5]. В связи с этим изучение тактики лечения пациентов с МФА в реальной клинической практике врача кардиолога является весьма актуальной задачей.

Цель исследования: изучение данных реальной клинической практики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и МФА в течение 12 мес. врачами кардиологами, работающими в амбулаторном звене.

Материал и методы

КАММА (ClinicalTrials.gov: NCT05189847) представляет собой международный, мультицентровой неинтервенционный проспективный регистр реальной клинической практики, организованный и проведенный Евразийской Ассоциацией Терапевтов¹. В основную ветвь регистра включались мужчины и женщины, находящиеся под наблюдением кардиологов, ведущих амбулаторный прием, в возрасте от 18 лет и старше с подтвержденным атеросклерозом в ≥ 2 артериальных бассейнах, а также с наличием ≥ 1 факторов риска атеросклероза, к которым относятся: избыточная масса тела, нарушение углеводного и/или липидного обменов, курение сигарет, хроническая болезнь почек 3а стадии и выше (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/м²).

Дизайном было предусмотрено выделение второй ветви регистра, названной КАММА-кардио, куда были включены пациенты с атеросклеротическим поражением коронарного бассейна с наличием различных клинических вариантов ИБС: типичная стенокардия, перенесенный острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных артерий, подтвержденным методом коронароангиографии.

Дата начала набора пациентов — 01.02.2022, завершение — 27.11.2022; дизайн регистра предусматривал 3 визита: 1-й — исходный, 2-й — через 6 мес., 3-й — через 12 мес. 28 исследовательских центров располагались в 7 федеральных округах Российской Федерации (РФ) (Приволжский, Северо-Западный, Северо-

¹ С информацией о регистре в свободном доступе можно ознакомиться на сайте для врачей <https://promfa.ru/> и на сайте для пациентов <https://mfainfo.ru/>.

Таблица 1

Динамика показателей липидного спектра и СКФ у пациентов с ИБС и МФА регистра КАММА

Параметр	Визит 1, исходно (N=2512)	Визит 2, 6 мес. (N=2500)	Визит 3, 12 мес. (N=2294)	*P 1-2	*P 1-3	*P 2-3
Общий холестерин, ммоль/л	4,90 [4,00; 6,00]	4,74 [3,90; 5,32]	4,60 [3,80; 5,20]	<0,001	<0,001	<0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,64 [1,96; 3,52]	2,30 [1,80; 3,00]	2,10 [1,60; 2,80]	<0,001	<0,001	<0,001
ХС ЛВП, ммоль/л	1,20 [0,99; 1,44]	1,3 [1,10; 1,69]	1,40 [1,16; 1,70]	<0,001	<0,001	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,49 [1,10; 2,00]	1,40 [1,12; 1,75]	1,40 [1,11; 1,70]	0,003	<0,001	0,26
ХС неЛВП, ммоль/л	3,55 [2,65; 4,50]	3,24 [2,54; 3,80]	3,10 [2,37; 3,70]	<0,001	<0,001	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,33 [61,03; 91,80]	—	76,33 [63,08; 90,36]	—	0,58	—

Примечание: данные представлены в виде Ме [25; 75]. * — поскольку не все наблюдения были связанными (по части пациентов отсутствовал один из визитов), был использован критерий Манна-Уитни, а не критерий Уилкоксона. Цветом выделены статистически значимые различия.

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

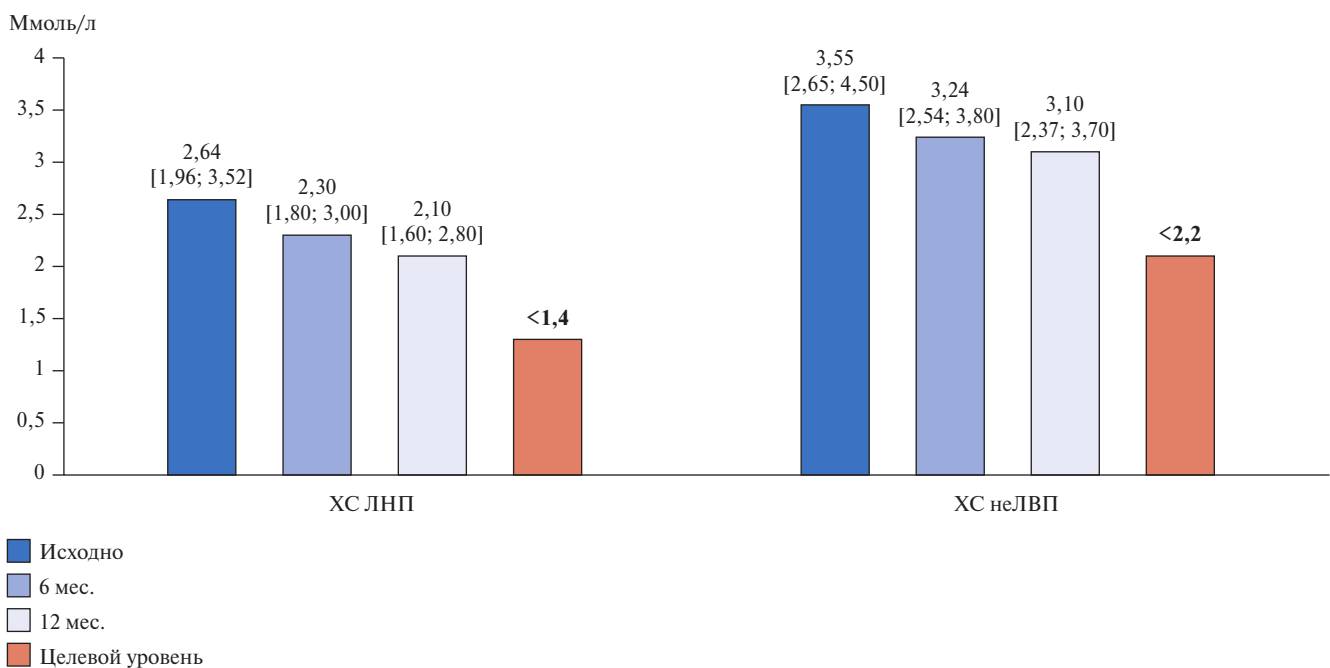


Рис. 1. Динамика показателей липидного спектра у пациентов с ИБС и МФА, наблюдение 12 мес.

Сокращения: ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин не липопротеинов высокой плотности.

Кавказский, Сибирский, Уральский, Центральный, Южный), а также в Республике Казахстан, Республике Узбекистан и Республике Беларусь.

Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" для исследовательских центров в РФ (Протокол № 212 от 22.11.2021) и локальными этическими комитетами исследовательских центров, находящихся не на территории РФ.

При анализе популяции пациентов основной ветви регистра КАММА было выяснено, что она включает в себя 91,6% пациентов с ИБС. В связи с этим исследовательской группой было принято решение об объединении данных 91,6% пациентов с ИБС основной ветви регистра КАММА с данными пациентов ветви КАММА-кардио.

Статистический анализ. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием статистических пакетов Python (statsmodels, stats, matplotlib). Ввиду того, что все числовые переменные, анализируемые в рамках публикации, значимо отклонялись от нормального распределения по итогам графического анализа и теста Шапиро-Уилка, в дальнейшем использовались непараметрические тесты. В качестве описательных статистик для числовых переменных использовались медианы (Ме), интервалы и межквартильные размахи; для категориальных — частоты. Анализ взаимосвязей формата "категориальная переменная — категориальная переменная" проводился с применением критерия Хи-квадрат, анализ взаимосвязей типа "числовая переменная — числовая переменная" осуществлялся с использованием ранговой корреляции

Таблица 2

Динамика назначения ГЛТ пациентам регистра КАММА

Параметр	Визит 1, исходно (N=2512)	Визит 2, 6 мес. (N=2500)	Визит 3, 12 мес. (N=2294)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Статины				0,67	0,13	0,69
Аторвастатин, n (%)	1579 (66,0)	1416 (64,8)	1202 (63,3)	ref	ref	ref
Питавастатин, n (%)	18 (0,8)	15 (0,7)	14 (0,7)	0,8627	1,0	0,8526
Розувастатин, n (%)	761 (31,8)	728 (33,3)	663 (34,9)	0,31	0,042	0,3025
Симвастатин, n (%)	35 (1,5)	27 (1,2)	20 (1,1)	0,6084	0,3381	0,6614
Аторвастатин: 10,0 мг, n (%)	71 (3,1)	61 (2,9)	55 (3,0)	ref	ref	ref
Аторвастатин: 20,0 мг, n (%)	721 (31,7)	597 (28,6)	474 (26,0)	0,8549	0,3911	0,5555
Аторвастатин: 40,0 мг, n (%)	654 (28,7)	634 (30,3)	567 (31,1)	0,5235	0,5743	1,0
Аторвастатин: 80,0 мг, n (%)	102 (4,5)	100 (4,8)	89 (4,9)	0,5769	0,6455	1,0
Розувастатин: 10,0 мг, n (%)	190 (8,3)	159 (7,6)	142 (7,8)	0,9186	0,9159	1,0
Розувастатин: 20,0 мг, n (%)	469 (20,6)	452 (21,6)	398 (21,8)	0,5768	0,702	0,9213
Розувастатин: 40,0 мг, n (%)	69 (3,0)	87 (4,2)	99 (5,4)	0,1242	0,0131	0,3454
Эзетимиб, n (%)	249 (10,0)	306 (13,5)	315 (16,1)	0,002	<0,001	0,02
Антитела к PCSK9, n (%)	45 (1,8)	75 (3,3)	87 (4,4)	0,001	<0,001	0,054
Фибраты, n (%)	82 (3,3)	69 (3,0)	65 (3,3)	0,62	1,0	0,60
Омега3-ПНЖК, n (%)	264 (10,6)	267 (11,8)	267 (13,7)	0,23	0,002	0,07

Примечание: цветом выделены статистически значимые различия.

Сокращение: ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты.

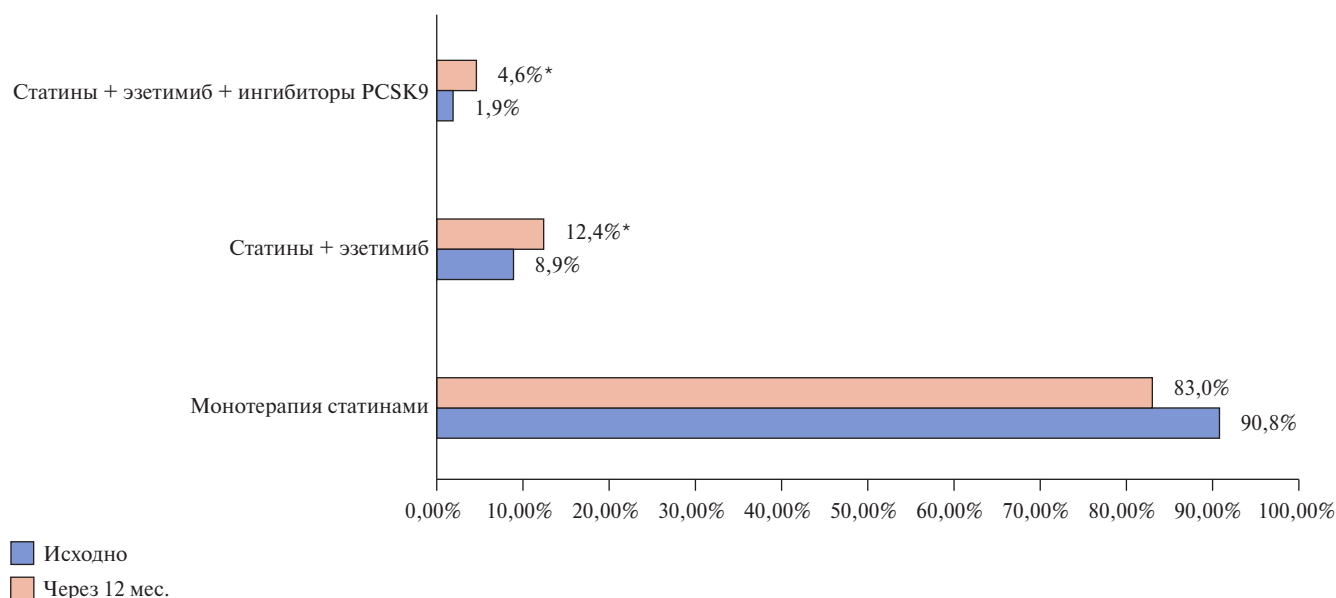


Рис. 2. ГЛТ пациентов с ИБС и МФА в динамике (наблюдение 12 мес.).

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем.

Спирмена. Сравнение независимых групп по числовым показателям проводилось с использованием критериев Манна-Уитни и в случае ≥ 3 групп — Краскела-Уоллиса. Все сравнения проводились на уровне значимости $p = 0,05$. Апостериорные сравнения проводились с применением поправки Холма.

Результаты

Всего в основную ветвь регистра КАММА (пациенты с МФА) было включено 1837 пациентов, среди которых 91,6% имели ИБС ($n = 1683$). Для дальней-

шего анализа группа лиц с ИБС была объединена с 1222 участниками исследования, включенными в КАММА-кардио. Таким образом, была сформирована популяция пациентов ($n = 2905$), в которой все имели верифицированную ИБС, из них 2512 дали согласие на наблюдение в течение 12 мес. Второй визит прошли 2500 пациентов, третий визит — 2294 пациента.

Клинико-демографическая характеристика пациентов с ИБС и МФА

Возраст пациентов, включенных в регистр, составил 66,0 [59,0; 72,0] лет, мужчин — 60,3%. Клинические

Таблица 3

Динамика назначения антитромботической терапии пациентам регистра КАММА

Параметр, n (%)	Визит 1, исходно (N=2512)	Визит 2, 6 мес. (N=2500)	Визит 3, 12 мес. (N=2294)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Пациенты с синусовым ритмом	n=2241	n=2230	n=2046			
АСК монотерапия	1770 (79,0%)	1615 (72,4%)	1441 (70,4%)	<0,01	<0,01	<0,01
АСК + клопидогрел	209 (9,3%)	280 (12,5%)	251 (12,3%)	<0,01	<0,01	0,9622
АСК + тикагрелор	56 (2,5%)	76 (3,4%)	69 (3,4%)	0,0074	0,0073	0,9321
Нет антиагрегантов при синусовом ритме	11 (0,5%)	81 (3,6%)	123 (6,0%)	<0,01	<0,01	<0,01
Ривароксабан 2,5 мг × 2 + АСК	195 (8,7%)	178 (8,0%)	162 (7,9%)	1,0	0,503	0,569
Пациенты с ФП, n=271	n=271	n=270	n=248			
ПОАК при ФП	210 (77,5%)	204 (75,5%)	180 (72,6%)	0,6689	0,8831	0,8815
Варфарин при ФП	11 (4,0%)	20 (7,4%)	18 (7,2%)	0,0919	0,1203	1,0

Примечание: цветом выделены статистически значимые различия.

Сокращения: АСК — ацетилсалициловая кислота, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

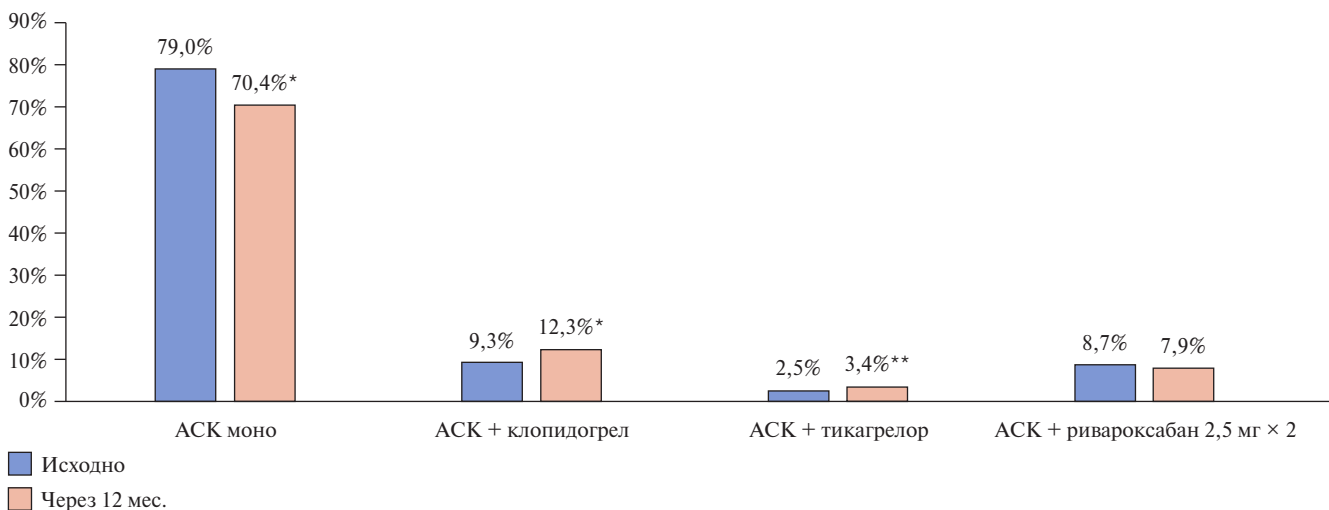


Рис. 3. Антитромботическая терапия в популяции пациентов с ИБС и МФА с синусовым ритмом в динамике (наблюдение 12 мес.).

Примечание: * — $p < 0,01$ по сравнению с исходным уровнем, ** — $p = 0,0073$ по сравнению с исходным уровнем.

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота.

проявления ИБС имели место у 100% пациентов, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была диагностирована у 81%, из них I-II функциональный класс (ФК) имели 74% пациентов, III-IV ФК — 26%. Хроническая болезнь почек ≥ 3 а стадии наблюдалась у 24,2%. Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей была диагностирована у 21% пациентов, синдром перемежающейся хромоты — у 18%.

До включения в регистр перенесли ИМ с подъемом сегмента ST и/или ИМ без подъема сегмента ST — 47,0% пациентов, коронарное шунтирование — 14,1%, чрескожное коронарное вмешательство со стентированием — 40,5%, ишемический инсульт в анамнезе был у 13,6%, транзиторная ишемическая атака — у 12,2%.

Динамика показателей липидного спектра и назначение ГЛТ

Динамика показателей липидного спектра в течение 6 и 12 мес. представлена в таблице 1 и на рисунке 1.

Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) за 12 мес. снизился на 20,4% с 2,64 [1,96; 3,52] до 2,10 [1,60; 2,80] ммоль/л ($p < 0,001$), ХС не липопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) снизился за 12 мес. на 12,7% с 3,55 [2,65; 4,50] до 3,10 [2,37; 3,70] ммоль/л. Обращает на себя внимание, что в конце периода наблюдения у подавляющего большинства пациентов (78% для ХС ЛНП и 81% для ХС неЛВП) не были достигнуты целевые уровни ключевых показателей липидного спектра.

При анализе исходной ГЛТ было выявлено, что получали статины 92,8% пациентов, однако из них суточную дозу, соответствующую высокой интенсивности (аторвастатин 40-80 мг, розувастатин 20-40 мг) получали только 53,7% исследуемых. Несмотря на этот дефект в лечении при анализе динамики назначения гиполипидемических препаратов найдено, что доля пациентов, получавших статины в целом и каж-

дого препарата в отдельности, а также дозы статинов не изменялись в течение года (табл. 2). Исключение составила доза розувастатина 40 мг, прием которой увеличился с 3,0% исходно до 5,4% через год ($p=0,013$).

Небольшая положительная динамика показателей липидного спектра (ХС ЛНП и ХС неЛВП), вероятно, была обусловлена небольшим увеличением частоты комбинированной терапии статином и эзетимибом с 8,9% исходно до 12,4% через 12 мес. ($p<0,01$) и комбинированной терапии статином, эзетимибом и ингибитором PCSK9 с 1,9% до 4,6% через 12 мес. ($p<0,01$) (рис. 2). Частота приема фибратов не изменялась в течение года и составляла 3,0–3,3%. Прием омега-3-полиненасыщенных жирных кислот увеличился с 10,6% исходно до 13,7% через 12 мес. ($p=0,002$).

Динамика назначения антитромботической терапии

При анализе динамики назначения антитромботической терапии (табл. 3, рис. 3) обращало на себя внимание увеличение числа пациентов с синусовым ритмом, не получающих антитромбоцитарные препараты, с 0,5% исходно до 3,6% через 6 мес. ($p<0,01$) и до 6,0% через 12 мес. ($p<0,01$).

Несколько увеличилась частота приема комбинированной антиагрегационной терапии: ацетилсалициловая кислота (АСК) + клопидогрел с 9,3% исходно до 12,3% через год ($p<0,01$) и АСК + тикагрелор с 2,5% исходно до 3,4% через год ($p=0,0073$).

Частота приема комбинированной терапии АСК + ривароксабан 2,5 мг × 2 среди пациентов с синусовым ритмом не изменилась в течение года (8,7% пациентов исходно, через 6 мес. — 8,0%, через год — 7,9%).

Антикоагулянтная терапия пациентов с фибрилляцией предсердий не претерпела изменений в течение года (табл. 3). Исходно пероральные антикоагулянты получали 77,5% пациентов с фибрилляцией предсердий, варфарин — 4,0%. К концу года наблюдения их принимали 72,6% пациентов, варфарин — 7,2% пациентов.

Частота больших сердечно-сосудистых событий в течение 12 мес.

В течение года умерли 3,2% пациентов, среди выживших в течение года острый коронарный синдром произошел у 4% пациентов, инсульт — у 1,6%, транзиторная ишемическая атака — у 2,8% пациентов. Таким образом, большие сердечно-сосудистые события наблюдались в течение 12 мес. у 8,8% пациентов (без транзиторной ишемической атаки).

У умерших пациентов смертность от болезней кровообращения зафиксирована в 72,6% случаев, среди которых у 12,5% был инсульт, у 16,2% — ИМ, у 43,9% — хронические сердечно-сосудистые заболевания, 27,4% пациентов умерли внезапно.

Умершие пациенты были старше выживших (74 [65; 81,25] vs 65 [60; 72] лет, $p<0,01$), реже имели высшее образование (23,4% vs 41,3%, $p=0,02$) и реже вели активный образ жизни (31,3% vs 57,8%, $p<0,01$).

Умершие пациенты имели более тяжелую дисфункцию почек, чем выжившие (скорость клубочковой фильтрации 64,32 [48,42; 80,2] vs 76,62 [62,21; 92,2] мл/мин/1,73 м², $p<0,01$), у них имела место более тяжелая ХСН (ХСН III-IV ФК встречалась чаще — 34,9% vs 23,9%, $p=0,04$). У умерших пациентов чаще была диагностирована "диабетическая стопа" (9,4% vs 1,9%, $p<0,01$) и острая ишемия нижних конечностей (6,3% vs 2,1%, $p=0,03$).

Статистически значимых различий в терапии умерших и выживших пациентов не найдено.

Обсуждение

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по заболеваниям аорты и периферических артерий [1], пациенты с симптоматическим ЗПА подвержены очень высокому сердечно-сосудистому риску, но обычно получают неадекватное лечение по сравнению с пациентами с ИБС. Для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и инсульта, а также для улучшения проходимого расстояния рекомендуется как снижение уровня ЛНП на $\geq 50\%$ от исходного уровня, так и целевой уровень ЛНП $< 1,4$ ммоль/л (< 55 мг/дл).

В реальной клинической практике при наблюдении в течение 12 мес. за пациентами регистра КАММА была найдена только небольшая положительная динамика уровня ХС ЛНП, который снизился на 20,4% и оставался в конце периода наблюдения у подавляющего числа пациентов выше целевого уровня (2,10 [1,60; 2,80] ммоль/л), и еще менее выраженная динамика ХС неЛВП, который снизился только на 12,7% и оставался в конце наблюдения выше целевого уровня у большинства пациентов (3,10 [2,37; 3,70] ммоль/л). В конце периода наблюдения у подавляющего большинства пациентов (78% для ХС ЛНП и 81% для ХС неЛВП) не были достигнуты целевые уровни ключевых показателей липидного спектра. Стоит отметить, что интенсивную терапию статинами получали исходно только 53,7%, но в течение года наблюдения не изменялись ни доля пациентов, получавших статины в целом и каждого препарата в отдельности, ни дозы статинов, несмотря на высокие уровни параметров липидного спектра.

Наши данные совпадают с результатами исследования SANTORINI [6], в котором было показано, что на момент включения в исследование 80% пациентов с высоким и очень высоким риском не достигли целевых показателей ХС ЛНП 2019г, рекомендованных ESC/EAS. Факторами, способствующими этому, с точки зрения авторов исследования является недостаточное использование комбинированной терапии.

В большом наблюдательном исследовании в США [7] было показано, что среди 250103 пациентов с ЗПА 20,5% и 39,5% на исходном уровне получали высокоинтенсивную и низкоинтенсивную ГЛТ, соответ-

ственно, а 40,0% не получали ГЛТ вовсе. За 15-мес. медианный период наблюдения использование высокоинтенсивной ГЛТ увеличилось только на 1,5%, что свидетельствует о высоком уровне инертности врачей. Только возникновение большого сердечно-сосудистого события способствовало увеличению назначения высокоинтенсивной ГЛТ до 55%.

В исследовании Hess CN, et al. [8] также было показано, что в рутинной клинической практике не наблюдалось должного снижения уровней показателей липидного спектра через 12 мес. у пациентов с МФА, но при использовании модели группы сосудистой помощи, в которую входил клинический фармаколог, вероятность достижения целевого уровня ХС ЛНП <70 мг/дл была в >3 раза выше, а вероятность достижения уровня ХС ЛНП <55 мг/дл — в 8 раз выше по сравнению с пациентами из группы рутинной практики. Авторы делают вывод, что внедрение клинических фармакологов и протоколов управления липидами в программу пациентов с МФА может значительно снизить сердечно-сосудистый риск у этой категории пациентов.

Таким образом, несмотря на наличие эффективных методов лечения, направленных на снижение уровня липидов, пациенты с ЗПА по-прежнему в значительной степени не достигают рекомендуемых показателей липидного обмена, и это явление, по мнению Secemsky EA, et al. [9], сохраняется на протяжении последних двух десятилетий, и одной из причин инертности врачей при лечении пациентов с ЗПА является постоянный дефицит знаний относительно высокой заболеваемости и смертности, связанных с ЗПА.

Похожая ситуация наблюдалась и в отношении антитромботической терапии пациентов с МФА. Обращало на себя внимание увеличение числа пациентов с синусовым ритмом, не получающих антиагреганты, с 0,5% исходно до 3,6% через 6 мес. ($p < 0,01$) и до 6,0% через 12 мес. ($p < 0,01$). Снижение приверженности к АСК у пациентов с ИБС — хорошо известное явление. По данным Ranger GS, et al. [10], соблюдение приема АСК было крайне низким у пациентов с ИБС: только 25,6% пациентов заявили, что никогда или редко пропускали прием АСК. Еще 39% пациентов признались, что пропускали приемы еженедельно или ежемесячно, а 3% никогда не принимали АСК, несмотря на то что он был назначен. При этом <6% пациентов, принимавших АСК, сообщили о побочных эффектах, включая незначительные синяки, кровотечения или желудочно-кишечные расстройства.

В регистре КАММА мы не изучали причины снижения приверженности пациентов к приему антиагрегантов, однако в систематическом обзоре Ferreira PD Jr, et al. [11] было показано, что 3 ключевых фактора последовательно связаны с несоблюдением

режима приема: стоимость лекарств, побочные эффекты и характер отношений между врачом и пациентом. Стоимость АСК — невысокая, таким образом, на передний план выходят переносимость препарата и взаимоотношения с врачом.

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества "Стабильная ишемическая болезнь сердца" 2020г [12], у пациентов со стабильной ИБС и ЗПА и невысоким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть возможность длительного использования АСК в дозе 75-100 мг в сочетании с ривароксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. для профилактики развития атеротромботических сердечно-сосудистых событий. При оценке применимости в реальной клинической практике комбинации АСК и низких доз ривароксабана в исследовании Sheth MS, et al. [13] показано, что среди 362797 пациентов с ИБС и/или ЗПА как минимум 38% пациентов были признаны подходящими для назначения этого варианта терапии, 47% были признаны не подходящими и 15% — неопределенными. В другом большом исследовании внешней применимости испытаний COMPASS и VOYAGER-PAD у пациентов с ЗПА в реальных условиях [14] было показано, что из 2259 пациентов с ЗПА как минимум 30,1% имели право на режим низкой дозы ривароксабана плюс АСК. Другие не имели права из-за необходимости применения антикоагулянта (48,5% и 38,9% пациентов, соответствующих критериям исключения COMPASS и VOYAGER-PAD, соответственно) или необходимости двойной антиагрегантной терапии (15,7% и 16,5%, соответственно), высокого риска кровотечения (14,4% и 11,6%, соответственно), злокачественного новообразования (26,1% и 21,0%, соответственно), истории ишемического/геморрагического инсульта (21,1% и 19,8%, соответственно) и тяжелой почечной недостаточности (13,2% и 10,5%, соответственно).

Тем не менее по данным регистра КАММА частота приема комбинированной терапии АСК + ривароксабан 2,5 мг × 2 среди пациентов с синусовым ритмом не изменилась в течение года и оставалась крайне низкой (8,7% пациентов исходно, через 6 мес. — 8,0%, через год — 7,9%), что также свидетельствует о врачебной инертности при лечении этой категории пациентов.

В течение года умерли 3,2% пациентов, у выживших пациентов в течение года наблюдения острый коронарный синдром произошел у 4% пациентов, инсульт — у 1,6%, транзиторная ишемическая атака — у 2,8% пациентов. Умершие пациенты были старше выживших, реже имели высшее образование. Умершие пациенты имели более тяжелую дисфункцию почек, чем выжившие, у них имела место более тяжелая ХСН. У умерших пациентов чаще была диагностирована "диабетическая стопа" и острая ишемия нижних конечностей.

В исследовании COMPASS [15], включавшем пациентов с ИБС и/или ЗПА из 18278 участников, рандомизированных в группы комбинированного лечения или приема только аспирина, 691 (3,8%) умер, при этом медиана наблюдения была в 2 раза больше, чем в регистре КАММА и составила 23 [16; 30] мес. По сравнению с пациентами, которые были живы на момент окончательного наблюдения, умершие были старше, имели более высокую распространенность гипертензии и диабета, с большей вероятностью имели в анамнезе инсульт, сердечную недостаточность, ЗПА и умеренную или тяжелую почечную недостаточность, что совпадает с нашими данными.

Во вторичном анализе исследования EUCLID [16] был изучен риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с МФА (сочетание ИБС и ЗПА): смерть от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 12 мес. была зарегистрирована в 2,48%, что ниже, чем в регистре КАММА. Частота ишемического инсульта составила 0,79%, частота комбинированной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ, инсульт) составила 5,74%. Эти результаты ниже, чем аналогичные данные регистра КАММА, в котором большие сердечно-сосудистые события наблюдались в течение 12 мес. у 8,8% пациентов.

Ограничения исследования. В регистр включались пациенты, наблюдающиеся у кардиологов, ведущих амбулаторный прием. Сосудистые хирурги, ведущие амбулаторный прием, не принимали участие в исследовании.

Заключение

Несмотря на то, что пациенты с МФА имеют очень высокий сердечно-сосудистый риск, для рутинной тактики ведения этих пациентов характерна высокая инертность врачей. В течение года наблюдения не была должным образом усилена ГЛТ и антитромботическая терапия, в связи с чем целевые уровни ключевых показателей липидного спектра не были достигнуты и наблюдалась высокая частота больших сердечно-сосудистых событий у пациентов, включенных в регистр. Необходимо обновить национальные клинические рекомендации по данным заболеваниям, более активно представлять информацию по МФА на циклах подготовки врачей-кардиологов, на региональных и федеральных конференциях и конгрессах.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM), European Heart Journal, 2024;ehae179. doi:10.1093/eurheartj/ehae179.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Peculiarities of polyvascular disease and the diagnostic significance of the ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: results from the real-world registry KAMMA (Clinical registry on patient population with polyvascular disease in the Russian Federation and Eurasian countries). Russian Journal of Cardiology. 2024;29(4):5837. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Особенности мультифокального атеросклероза и диагностическая значимость лодыжечно-плечевого индекса у пациентов с ишемической болезнью сердца. Результаты регистра реальной клинической практики КАММА (Клинический регистр по изучению популяции пациентов с выявленным мультифокальным атеросклерозом на территории Российской Федерации и стран Евразии). Российский кардиологический журнал. 2024;29(4):5837. doi:10.15829/1560-4071-2024-5837.
- Costa C, Riquito B, Perdigão S, et al. Undercover Peripheral Arterial Disease. Cureus. 2024;16(1):e51590. doi:10.7759/cureus.51590.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
- Anand SS, Aboyans V, Bosch J, et al.; XATOA Steering Committee. Identifying the highest risk vascular patients: Insights from the XATOA registry. Am Heart J. 2024;269:191-200. doi:10.1016/j.ahj.2024.01.001.
- Ray KK, Haq I, Bilitou A, et al.; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. Lancet Reg Health Eur. 2023;29:100624. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100624.
- Hess CN, Cannon CP, et al. Effectiveness of Blood Lipid Management in Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):3016-27. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.060.
- Hess CN, Daffron A, Nehler MR, et al. Randomized Trial of a Vascular Care Team vs Education for Patients With Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2024;83:2658-70.
- Secemsky EA, Carroll BJ, Krawisz AK. The Ongoing Struggle to Optimize Lipid-Lowering Therapy in Patients With PAD: Paddling in Circles. J Am Coll Cardiol. 2021;77(24):3028-30. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.057.
- Ranger GS, McKinley-Brown C, Rogerson E, Schimp-Manuel K. Aspirin Use, Compliance, and Knowledge of Anticancer Effect in the Community. Perm J. 2020;24:19. doi:10.7812/TPP/19.116.
- Ferreira PD Jr, Simoes JA Sr, Velho DC Sr. Adherence to Antihypertensive Therapy and Its Determinants: A Systematic Review. Cureus. 2024;16(5):e59532. doi:10.7759/cureus.59532.
- Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
- Sheth MS, Yu B, Chu A, et al. Eligibility and Implementation of Rivaroxaban for Secondary Prevention of Atherothrombosis in Clinical Practice-Insights From the CANHEART Study. J Am Heart Assoc. 2022;11(24):e026553. doi:10.1161/JAHA.122.026553.
- Lapèbie FX, Aboyans V, Lacroix P, et al. Editor's Choice - External Applicability of the COMPASS and VOYAGER-PAD Trials on Patients with Symptomatic Lower Extremity Artery Disease in France: The COPART Registry. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;62(3):439-49. doi:10.1016/j.ejvs.2021.05.028.
- Eikelboom JW, Bhatt DL, Fox KAA, et al. Mortality Benefit of Rivaroxaban Plus Aspirin in Patients With Chronic Coronary or Peripheral Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2021;78(1):14-23. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.083.
- Gutierrez JA, Mulder H, Jones WS, et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial. JAMA Netw Open. 2018;1(7):e185239. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5239.

Проблемы применения кодов МКБ-10 в медицинских информационных системах на примере "ишемических болезней сердца"

Самородская И. В.^{1,2}, Какорина Е. П.^{1,3}, Ключников И. В.^{4,5}

Цель. Оценка возможностей и проблем использования медицинских информационных систем (МИС) для учета случаев болезни и причин смерти с помощью кодов МКБ-10 на примере форм ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследовании объединены данные из электронных баз данных Главного управления ЗАГС и амбулаторно-поликлинических учреждений (АПУ) Московской области. Включены все случаи, при которых за год до смерти в АПУ и в медицинских свидетельствах о смерти (МСС) в качестве первоначальной причины смерти (ППС) зарегистрированы коды ИБС. Всего 3476 умерших.

Результаты. В АПУ за год в среднем на 1 пациента зарегистрировано 1,4 четырехзначных кода МКБ из группы ИБС (I20-I25); более 1 кода из группы ИБС зарегистрировано у 33,3% пациентов. При условно одном заболевании (ИБС) выявлено 86 уникальных последовательных сочетаний 4-значных кодов ИБС, что свидетельствует о динамике состояния пациента. Инфаркт миокарда (ИМ) в качестве ППС указан в 12,1% МСС (9,1% — I21 и 3% — I22); в 83,9% — 1 из 7 кодов группы хронических форм ИБС (I25.0, 1, 2, 3, 5, 8, 9). Среди тех, у кого в АПУ были указаны коды только группы хронических форм ИБС (I25), умерли от ИМ — 9,6%. Описаны проблемы, связанные с применением кодов для создания регистров, их последующей клинической интерпретацией.

Кроме кодов ИБС у 90,7% пациентов в АПУ зарегистрированы другие заболевания, представленные 4-значными кодами (в среднем на 1 пациента 6,0±4,9). Причины, способствующие смерти (часть II МСС), указаны в 24,3%.

Заключение. МИС обладают значительными возможностями для накопления и последующего клинического анализа данных, но для полноценного использования требуется экспертное согласование критериев применения кодов для различных клинических форм ИБС.

Ключевые слова: регистры, коды МКБ-10, ИБС, инфаркт миокарда, заболеваемость, медицинские информационные системы, первоначальная причина смерти.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; ²ФГБУ Национальный ме-

дицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁴ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва; ⁵ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Самородская И. В.* — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-9320-1503, Какорина Е. П. — д.м.н., профессор, зам. директора; профессор Института лидерства и управления здравоохранением, ORCID: 0000-0001-6033-5564, Ключников И. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0002-8652-9639.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): samor2000@yandex.ru

АПУ — амбулаторно-поликлинические государственные учреждения, ЗАГС — записи актов гражданского состояния, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МИС — медицинские информационные системы, МКБ-10 — Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, МСС — медицинские свидетельства о смерти, ППС — первоначальная причина смерти, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

Рукопись получена 28.05.2024

Рецензия получена 25.06.2024

Принята к публикации 08.10.2024



Для цитирования: Самородская И. В., Какорина Е. П., Ключников И. В. Проблемы применения кодов МКБ-10 в медицинских информационных системах на примере "ишемических болезней сердца". *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):5969. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5969. EDN ZMQORJ

Problems of ICD-10 coding in health information systems using the example of coronary artery disease

Samorodskaya I. V.^{1,2}, Kakorina E. P.^{1,3}, Klyuchnikov I. V.^{4,5}

Aim. To assess the possibilities and problems of using health information systems (HIS) to record disease cases and causes of death using ICD-10 codes using coronary artery disease (CAD) forms as an example.

Material and methods. The study combined data from electronic databases of the Main Civil Registry Office and outpatient clinics of the Moscow Oblast. All cases with CAD codes registered as the underlying cause of death (UCD) in outpatient clinics and in medical certificates of cause of death (MCCD) one year before death were included. A total of 3476 deaths.

Results. On average, 1,4 four-digit ICD codes from the CAD group (I20-I25) per patient were registered in outpatient clinics per year. More than 1 code from the CAD group was registered in 33,3% of patients. For one conditional disease (CAD), 86 unique consecutive combinations of 4-digit CAD codes were identified, which indicates the changes of the patient's condition over time. Myocardial infarction (MI) as a UCD is indicated in 12,1% of the MCCD (9,1% — I21 and 3% — I22); in 83,9% — one of 7 codes of the chronic forms of CAD group (I25.0, 1, 2, 3, 5, 8, 9). Among those who had only codes of the chronic forms of CAD group (I25)

indicated in outpatient clinics, 9,6% died of MI. The problems associated with the use of codes for creating registers and their subsequent clinical interpretation are described. In addition to CAD codes, other diseases represented by 4-digit codes (on average, 6,0±4,9 per patient) were registered in the outpatient clinics in 90,7% of patients. Causes of death (Part II of the MCCD) were indicated in 24,3%.

Conclusion. HIS have significant potential for accumulation and subsequent clinical analysis of data, but for full use, expert approval of the criteria for applying codes for various clinical forms of CAD is required.

Keywords: registries, ICD-10 codes, CAD, myocardial infarction, morbidity, health information systems, underlying cause of death.

Relationships and Activities: none.

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ³I. M. Se-

chenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁴Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow; ⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Samorodskaya I. V.* ORCID: 0000-0001-9320-1503, Kakorina E. P. ORCID: 0000-0001-6033-5564, Klyuchnikov I. V. ORCID: 0000-0002-8652-9639.

*Corresponding author: samor2000@yandex.ru

Received: 28.05.2024 Revision Received: 25.06.2024 Accepted: 08.10.2024

For citation: Samorodskaya I. V., Kakorina E. P., Klyuchnikov I. V. Problems of ICD-10 coding in health information systems using the example of coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):5969. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5969. EDN ZMQORJ

Ключевые моменты

- Медицинские информационные системы (МИС) обладают значительными возможностями для накопления и последующего клинического анализа данных.
- Для полноценного использования МИС требуется экспертное согласование критериев применения кодов МКБ для различных клинических форм ишемической болезни сердца.

Key messages

- Health information systems (HIS) have significant potential for accumulation and clinical analysis of data.
- For full use of HIS, expert approval of criteria for the application of ICD codes for various clinical types of coronary artery disease is required.

Сумма разных форм ишемических болезней сердца (ИБС) входит в число ведущих причин смертности во всем мире [1]. В клинических рекомендациях принципы диагностики инфаркта миокарда (ИМ) и хронических форм ИБС (ХИБС) сформированы, и врачи создают регистры, используя применяемые в них термины [2]. В то же время возможности современных медицинских информационных систем (МИС), содержащих комплексные данные о состоянии здоровья больших групп пациентов, используются не полностью. Причина в том, что существует целый ряд проблем, связанных с "переводом" клинических терминов в термины и коды "Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра" (МКБ-10), которая имеет сложную иерархическую структуру, состоящую из классов, групп и отдельных болезней с 3- и 4-значными кодами. Отсутствие синонимичности между клиническими терминами и терминами/кодами МКБ затрудняет оценку заболеваемости, организации мер первичной и вторичной профилактики, создание и ведение регистров. Тем не менее базы данных на основе кодов МКБ начали использоваться для проведения исследований различных типов [3-5].

В России создалась особенная ситуация, при которой параллельно существует персонифицированный учет заболеваний и причин обращений за медицинской помощью с помощью МИС и обезличенных статистических отчетов о заболеваемости и причин госпитализации (формы 12 и 14). Формы 12 и 14 являются основой "официальной" статистики и, аккумулируя все случаи регистрации заболеваний в медицинских учреждениях системы Минздрава России в течение года, не содержат информацию о числе

больных людей. Всего в 2022г среди взрослых (18 лет и старше) в Российской Федерации зарегистрировано 186126722 случая заболеваний. Таким образом, получается, что у каждого взрослого россиянина в поликлинических учреждениях системы Минздрава России зарегистрировано 1,5 заболевания. То есть зная число зарегистрированных болезней на основе отчетных форм невозможно определить число людей, которые обращались за медицинской помощью и у которых зарегистрировано одно или более заболеваний, провести анализ распространенности мультиморбидности.

Цель исследования: оценка возможностей и проблем использования МИС для учета случаев болезни и причин смерти с помощью кодов МКБ-10 на примере ИБС.

Материал и методы

Дизайн исследования: ретроспективное исследование обезличенных персонифицированных данных МИС. Лабораторные и инструментальные исследования, медицинские вмешательства в данном исследовании не выполнялись и не анализировались. Одобрение этического комитета не требовалось.

На первом этапе исследования из электронной базы данных Главного управления "записи актов гражданского состояния" (ЗАГС) Московской области, основанной на медицинских свидетельствах о смерти (МСС) за 2021г, отобраны все случаи летальных исходов (109126 умерших старше 18 лет), в которых в качестве первоначальной причины смерти (ППС) указаны коды по МКБ-10 заболеваний (исключены все коды внешних причин, травм и отравлений).

На втором этапе данные ЗАГС объединены с электронной базой обращений в амбулаторно-поликлинические государственные учреждения (АПУ)

Московской области за год до наступления смерти в формате Excel. У 86556 человек зарегистрированы обращения по любому поводу. В МИС регистрируется как код, так и число обращений в АПУ с данным кодом.

На третьем этапе отобраны все случаи обращений в АПУ, при которых имелся один или несколько 4-значных кодов из группы ИБС: стенокардия (код МКБ-10: I20), ИМ (код МКБ-10: I21-22), другие острые формы ИБС (I24) и ХИБС (I25). Данному условию соответствовали 12667 пациентов.

На четвертом этапе включены случаи, при которых коды группы ИБС являлись как причинами обращений в АПУ, так и ППС, указанной в МСС. Всего 3476 умерших.

Для статистического анализа использовали пакеты SPSS 26.0 и Excel. Проведена группировка отдельных кодов МКБ-10, оценка частоты использования кодов в зависимости от группы. Учитывая характер исследования, статистические гипотезы по оценке факторов на исходы не выдвигались. Сравнение среднего возраста мужчин и женщин (среднее $\pm$ стандартное отклонение) проведено с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты

Характеристика групп пациентов с ИБС на основе траекторий кодов по данным обращаемости в АПУ

В базе данных обращений в АПУ среди 3476 пациентов было зарегистрировано 86 "траекторий" (последовательностей сочетаний 4-значных кодов из группы ИБС). Так, например, у одного из пациентов в течение 1 года до смерти была зарегистрирована следующая "траектория" (последовательность применения кодов): I25.5 (обращение в поликлинику с данным кодом 1 раз), затем зарегистрирован код I25.8 (1 раз), I20.8 (обращение 3 раза), код I25.9 (4 обращения) и I25.2 (1 раз). Таким образом, всего зарегистрировано за год до смерти 10 обращений по поводу разных форм ИБС, из них 4 разных кода из группы ХИБС (I25) и 1 код из группы стенокардия.

Число обращений свидетельствует о частоте посещения АПУ пациента с конкретным заболеванием в определенный промежуток времени, а изменение кодов о возможной динамике в состоянии пациента. Указанные 86 "траекторий" составили 21 подгруппу по наличию в них комбинаций из пяти (I20, I21, I22, I24 и I25) 3-значных кодов (табл. 1).

ИМ (коды I21, I22) зарегистрирован у 200 пациентов (5,8% от 3476), стенокардия (I20) — у 595 (17,1%),

Таблица 1

Комбинации из пяти 3-значных кодов ИБС (I20, I21, I22, I24 и I25), зарегистрированные в АПУ в течение 1 года до смерти

3-значные коды ИБС и их сочетания при обращении в АПУ	Абс.	% от итога
I20	214	6,2
I21	63	1,8
I22	3	0,1
I24	15	0,4
I25	2685	77,2
I20, I21	9	0,3
I20, I22	1	—
I20, I24	3	0,1
I20, I25	348	10,0
I21, I22	1	—
I21, I24	1	—
I21, I25	87	2,5
I22, I25	12	0,3
I24, I25	10	0,3
I20, I21, I25	14	0,4
I20, I22, I25	2	0,1
I20, I24, I25	1	—
I21, I22, I25	1	—
I21, I24, I25	3	0,1
I20, I21, I22, I25	2	0,1
I20, I21, I24, I25	1	—
Всего	3476	100,0

Сокращения: АПУ — амбулаторно-поликлинические государственные учреждения, ИБС — ишемические болезни сердца.

Таблица 2

Подгруппы ИБС, созданные путем объединения кодов МКБ-10 с клинической терминологией

Номер группы	Клиническое название группы	Коды ИБС I20-25	Всего	
			Абс.	%
1	ХИБС	1 или несколько 4-значных кодов группы I25.0-9	2677	77,0%
2	Стенокардия	I20.0-9	214	6,2%
3	ИМ	I21-22	83	2,4%
4	Стенокардия+ИМ	I20+21+22	9	0,3%
5	ХИБС+ИМ	I25+21+22	112	3,2%
6	Стенокардия+ИМ+ХИБС	I20+21+22+25	21	0,6%
7	Стенокардия+ХИБС	I20+25	360	10,3%
Всего			3476	100,0%

Сокращения: ИБС — ишемические болезни сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ХИБС — хронические формы ишемической болезни сердца.

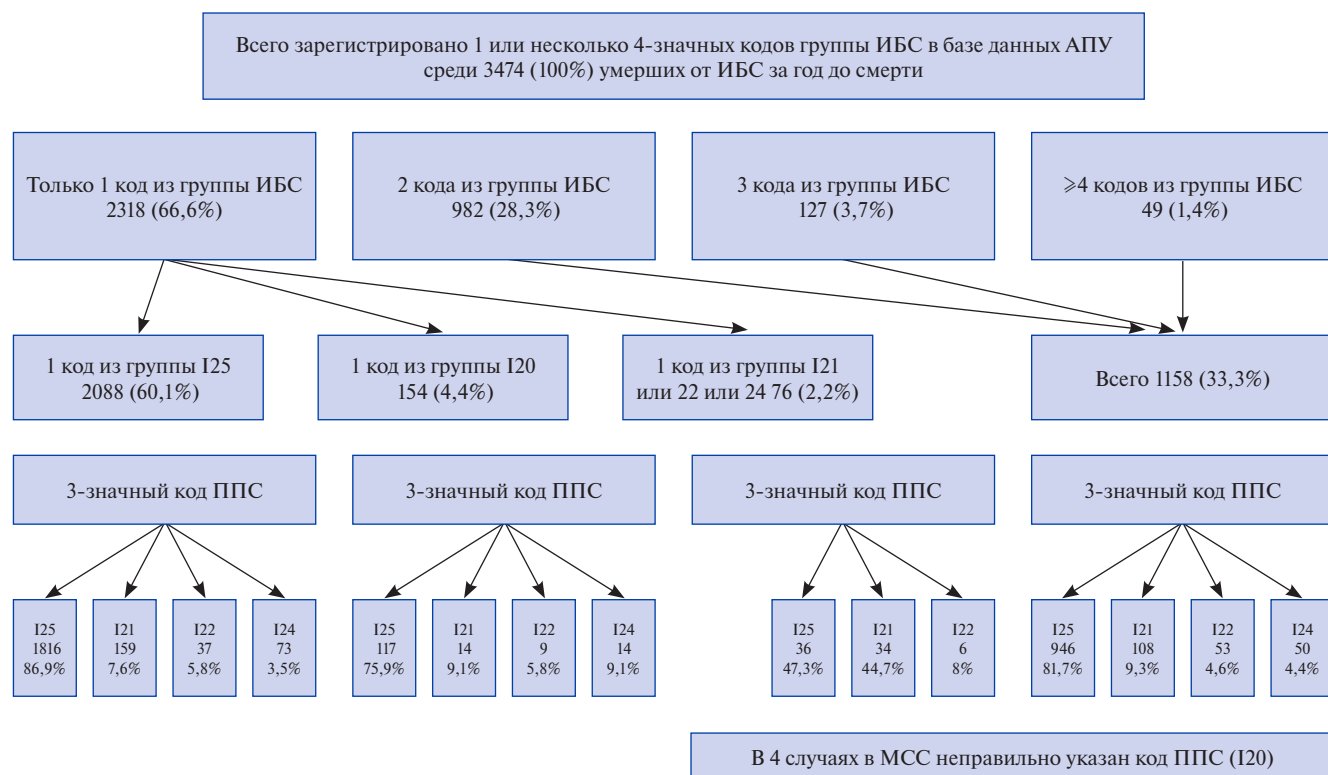


Рис. 1. Трансформация кодов МКБ из группы ИБС среди, обратившихся в АПУ по поводу ИБС и умерших от ИБС.

Сокращения: АПУ — амбулаторно-поликлинические государственные учреждения, ИБС — ишемические болезни сердца, МСС — медицинские свидетельства о смерти, ППС — первоначальная причина смерти.

ХИБС (I25) — у 91,1% пациентов. Средний возраст пациентов составил $75,6 \pm 10,9$ лет (минимум 31 год, максимум 102 года; женщин $79,6 \pm 9,1$ лет; мужчин $71,6 \pm 11,0$ лет; $p < 0,0001$). Доля женщин составила 50,1% (1741), мужчин — 49,9% (1735). В том случае, если коды I21, I22 и I24 учитывать как одну подгруппу (условно острые формы ИБС), то получится 7 условных клинических подгрупп (табл. 2).

Кроме кодов ИБС у 3152 (90,7%) пациентов зарегистрированы другие заболевания, представленные 4-значными кодами, в среднем на одного пациента приходится $6,0 \pm 4,9$ заболеваний с 4-значным кодом (минимум 1, максимум 40). Так, например, у 1436 лиц (41,3%) зарегистрирован один или более 4-значных кодов из группы артериальная гипертензия (I10.0-I15.9), у 390 (11,2%) лиц — злокачественные новообразования (C00.0-C97), у 551 (15,9%) лица — сахарный диабет (E10.0-E14.9), коды группы цереброваскулярных болезней (I60.0-I69.9) у 632 (18,2%) лиц. Однако в части 2 МСС заболевания, способствующие смерти, указаны только в 848 (24,4%) случаях. Так, сахарный диабет указан в 32 МСС (5,8% от зарегистрированных в АПУ случаев диабета).

Соотношение кодов ИБС при обращениях в АПУ и МСС

На рисунке 1 представлена трансформация кодов МКБ, зарегистрированных в МИС АПУ и ЗАГС.

Всего для кодирования ППС было использовано 22 4-значных кода из группы ИБС (I20-25). В 315 МСС (9,1%) в качестве ППС указан 1 из 6 кодов группы острого ИМ (I21.0, 1, 2, 3, 4, 8); в 105 (3%) МСС указан 1 из 4 кодов группы повторного ИМ (I22.0, 3, 4, 9); в 2915 (83,9%) — 1 из 7 кодов группы ХИБС (I25.0, 1, 2, 3, 5, 8, 9) и условно к острому коронарному синдрому можно отнести 141 (4,1%) случай, когда в МСС были указаны коды: I20.8 (4 случая), I24.0 (4 случая), I24.4 (1 случай), I24.9 (3 случая). Среди тех пациентов, у кого в АПУ были указаны коды только группы ХИБС (2685), в качестве ППС был зарегистрирован ИМ у 9,6% (257) лиц. То есть подавляющее большинство больных ХИБС умирают не от ИМ или его не выявляют как причину смерти.

Среди 205 лиц, у кого при обращении в АПУ зарегистрирован код ИМ в качестве единственного или в сочетании с заболеваниями из группы ХИБС/стенокардии, — ИМ вынесен в качестве ППС 15,9% (31). У 83 (40,5%) в качестве ППС указан код I25.8 — другие формы ХИБС (в соответствии с МКБ-10 этот код следует регистрировать через 4 нед. от развития ИМ), у 4 указана в качестве ППС — аневризма сердца (I25.3) и у 1 ишемическая кардиомиопатия (I25.5). Всего у 58% (119) умерших в МСС в качестве ППС были указаны коды, связанные с ИМ, в остальных

случаях в качестве ППС указаны неопределенные коды из группы ХИБС (I25.0, 1, 9).

Всего ИМ в качестве ППС зарегистрирован у 420 умерших; из них у 30 (7,1%) ИМ был единственной причиной обращения в АПУ; 257 (61,2%) в АПУ зарегистрированы только коды группы ХИБС, еще у 23 (5,5%) коды стенокардии и в остальных 110 (26,2%) случаях до регистрации смерти от ИМ в АПУ регистрировались комбинации разных кодов из группы ИБС.

Коды группы ХИБС (I25.0-9) в качестве ППС указаны в 83,9% (2915) МСС.

Как отмечалось выше, у 90,7% пациентов в АПУ зарегистрированы другие заболевания, представленные 4-значными кодами. Однако в части II МСС в качестве причины, способствующей смерти, заболевания указаны только у 846 (24,3%) умерших.

Обсуждение

Данное исследование демонстрирует широкие возможности анализа на основе данных МИС. Так, при корректном внесении кодов МКБ в МИС можно оценивать частоту разных локализаций ИМ, аневризмы сердца, ишемической кардиомиопатии и при наличии шлюзов между информационными системами поликлиник, стационаров и ЗАГСов можно оценивать влияние этих состояний на риск последующих госпитализаций, риск смерти от ИМ и других причин. С помощью МИС можно оценивать динамику состояния пациента, частоту обращений, проводить комплексную характеристику мультиморбидности при ИБС, в т.ч. тех заболеваний, которые не включаются в рандомизированные или когортные исследования [6, 7]. В данном исследовании для примера выделены только 4 "нозологии", но эти "нозологии" представлены более, чем 200 кодами МКБ. Поэтому важным является обсуждение проблем с анализом данных в клинических целях. ИБС в настоящее время рассматривается как одно заболевание, используется единственное число (ишемическая болезнь сердца), несмотря выделение клинических рекомендаций для острых и ХИБС [8-10].

Даже при небольшой выборке за короткий период при условно одном заболевании (ИБС) в МИС внесено 86 "траекторий" (последовательном применении) 4-значных кодов ИБС. Каждая из таких траекторий может отражать динамику состояния пациента (после регистрации кода стенокардии, регистрация кода ИМ, затем, например, кода аневризмы сердца) и иметь прогностическую значимость для критически важных состояний. Вполне вероятно, что такое множество траекторий не потребует для анализа клинических результатов оказания медицинской помощи и вполне будет достаточно нескольких групп, объединенных в условные клинические "сценарии" (например, как в таблице 2). Существующие возмож-

ности МИС используются крайне ограниченно. Так, за 2022г в Российской Федерации по данным статистической формы 12, на основе которой рассчитываются показатели заболеваемости среди населения, зарегистрировано 7603801 случаев ИБС, из них 34,1% стенокардия (группа кодов I20), 63,3% ХИБС (I25) и 2,6% ИМ и другие острые формы ИБС (I21, 22, 24). Нам не удалось найти инструкций, в которых описывались бы правила учета выявленных в нашем исследовании последовательностей.

С нашей точки зрения, полноценному использованию данных МИС в анализе клинических данных препятствуют и недостаточные знания врачей по использованию кодов МКБ, и отсутствие постоянной работы по синонимизации клинических рекомендаций к терминам/кодам МКБ. Так, в пользу недостаточных знаний врачей по использованию кодов МКБ может говорить тот факт, что в части МСС для указания ППС использован код I22, который согласно правилам МКБ не должен применяться для кодирования случаев смерти от ИМ. Кроме того, у части пациентов, обращавшихся в АПУ с острым или перенесенным ИМ (коды I21-22), в МСС указан код ХИБС, но не I25.8 (рекомендовано использовать через 4 нед. после острого ИМ) или I25.5, или I25.3, а "неопределенные" коды из группы ХИБС (I25.0, 1, 9). Это еще раз указывает на необходимость более детального описания единых для всех регионов правил по внесению кодов МКБ в МИС (в МКБ-10 и клинических рекомендациях детализации не предусмотрено). Так, например, обсуждения и согласования на уровне специалистов требует уточнение срока окончания использования кода применения I21. Всегда ли код I25.8 следует использовать через 4 нед. после развития ИМ: как следует поступать, если пациент в связи с осложнениями находится на стационарном лечении >4 нед., в каких ситуациях следует использовать код I25.8, а в каких (и через какое время от развития ИМ) — I25.3 и I25.5; насколько важно для клиницистов учитывать переход от одного состояния к другому и какой подход следует использовать для учета числа перенесенных ИМ (учитывая необходимость соблюдения правил МКБ в отношении кода I22 и отсутствия в МКБ возможностей учета числа перенесенных ИМ).

В клинических рекомендациях допускается диагностировать ИБС и назначать лечение без верификации диагноза, но для полноценного анализа данных о заболеваемости и распространенности ИБС, безусловно, имеет значение раздельный учет случаев "диагностики", основанной только на основе факторов риска (шкал типа "Score") и случаев верифицированного диагноза с помощью стандартизованных критериев. Например, код I25.9 для тех случаев, когда диагноз ИБС поставлен только на основании факторов риска и выявления ишемии при

нагрузочных пробах, а код I25.0 можно "закрепить" для случаев с подтвержденным инструментальными методами мультифокальным атеросклерозом с преимущественным поражением коронарных артерий. Возможны и другие варианты правил использования кодов.

Нельзя не обратить внимание на несоответствие "мультиморбидности", зарегистрированной в МИС (90,7%) при обращениях в АПУ и в части II МСС (24,3%). С одной стороны, это может свидетельствовать о небрежном заполнении МСС, а с другой, о проблеме, связанной с определением понятия "мультиморбидность". В настоящее время нет определённости и единого подхода к выбору термина, описывающему наличие множественной патологии у одного пациента. Достаточно часто в клинических исследованиях по мультиморбидности такие состояния, как хроническая сердечная недостаточность или фибрилляция предсердий относят к мультиморбидности, а при формировании клинического диагноза — к осложнениям основного заболевания. Поэтому распространенность такой патологии составляет по данным разных авторов от 3% до 98% в зависимости от особенностей формирования выборки для исследования (в первую очередь возраста), критериев оценки и источников информации (база данных, скрининг и др.) [11].

В целом нерешенных вопросов в процессе анализа данных МИС достаточно много и необходима совместная работа врачей и программистов. Наue AD, et al. считают возможной разработку такого программного обеспечения, при котором врачи смогут вводить информацию в обычном клиническом формате, затем записи будут трансформироваться в коды МКБ и наоборот [5]. Это в полной мере может обеспечить преимущества системы кодирования над "ручным" вводом данных в регистр.

Ограничения исследования. Ограничением данного исследования является то, что исследование не является в полной мере клиническим или популяционным, выборка относительно небольшая и данные МИС пока не являются историей болезни пациентов, сведения неполные, отсутствует возможность объединения данных АПУ и стационара. Более того, точные правила внесения информации в базу данных не разработаны.

Заключение

В данном исследовании наглядно показано, что в течение даже непродолжительного времени у одного пациента при одном заболевании (ИБС) может регистрироваться несколько разных четырехзначных кодов МКБ, относящихся к данному заболеванию. Доля пациентов, у которых зарегистрировано более 1 кода "одного заболевания" составляет 33,3%, а доля пациентов, у которых в АПУ зарегистрированы коды других классов болезней и причин, связанных со здоровьем по МКБ, — 90%. Это требует создания правил внесения информации в МИС и порядка учета трансформации кодов в динамике в форме 12.

В том случае, если будут описаны и согласованы клинические критерии применения кодов МКБ в МИС, то клиницисты получат возможность применения огромных массивов обезличенной персонализированной информации для решения клинических задач (оценка факторов риска, эффективности лечения, прогноза и т.д.). Ценность изучения данных на основе МИС с применением кодов МКБ перевешивает ограничения и требует сотрудничества между врачами, программистами и учеными.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):e9349. doi:10.7759/cureus.9349.
2. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021; 61(6):41-51. (In Russ.) Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Эрлих А. Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН—ИМ — Российский РЕГИСТР Острого ИНфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
3. Davidson J, Banerjee A, Muzambi R, et al. Validity of Acute Cardiovascular Outcome Diagnoses Recorded in European Electronic Health Records: A Systematic Review. *Clin Epidemiol*. 2020;12:1095-111. doi:10.2147/CLEP.S265619.
4. Nakajima E, Shweiki Alrefae B, Austin PC, et al. Validation of the Use of Discharge Diagnostic Codes for the Verification of Secondary Atrial Fibrillation in Administrative Databases. *CJC Open*. 2023;5(8):597-602. doi:10.1016/j.cjco.2023.05.007.
5. Haue AD, Armenteros JJA, Holm PC, et al. Temporal patterns of multi-morbidity in 570157 ischemic heart disease patients: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):87. doi:10.1186/s12933-022-01527-3.
6. Beridze G, Abbadi A, Ars J, et al. Patterns of multimorbidity in primary care electronic health records: A systematic review. *J Multimorb Comorb*. 2024;14:26335565231223350. doi:10.1177/26335565231223350.
7. Ng SHX, Rahman N, Ang IYH, et al. Characterization of high healthcare utilizer groups using administrative data from an electronic medical record database. *BMC Health Serv Res*. 2019;19:452. doi:10.1186/s12913-019-4239-2.
8. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4076.
9. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al.; Peer Review Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2023;148(9):e9-e119. doi:10.1161/CIR.0000000000001168.
10. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
11. Chowdhury SR, Chandra Das D, Sunna TC, et al. Global and regional prevalence of multimorbidity in the adult population in community settings: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;57:101860. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101860.

Половые различия в 5-летнем риске больших сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и повышенным уровнем липопротеида(a)

Алиева Р.Б.¹, Шек А.Б.¹, Абдуллаев А.А.², Фозилов Х.Г.¹, Хошимов Ш.У.¹, Абдуллаева Г.Д.¹, Закирова Д.², Кан Л.Э.¹, Ким А.Р.¹, Курбанова Р.А.¹, Юсупалиева Д.Б.¹

Цель. Оценить 5-летние большие сердечно-сосудистые события (БСС) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и высоким уровнем липопротеида(a) (Лп(a)) в узбекской популяции.

Материал и методы. В исследование включены 216 пациентов (96 мужчин и 120 женщин), госпитализированных с диагнозом "ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения", у которых в течение 5 лет наблюдения оценивали БСС (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт). Значение 2-ΔΔCt, коррелирующее с количеством повторов KIV-2 в LPA, определяли в геномной ДНК методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qPCR).

Результаты. У больных ИБС с повышенным Лп(a) в 4 квинтиле (Кв) ≥48 мг/дл риск БСС был в 2 раза выше (относительный риск 2,0; 95% доверительный интервал: 1,04-3,87, P<0,05), чем в Кв1 ≤6 мг/дл. При этом среди мужчин он был в 2,6 раз выше (P<0,05), тогда как у женщин в 1,4 раза и различие было незначимым. В отличие от этого в исследуемой когорте риск БСС в Кв1 <3,9 значения 2-ΔΔCt был в 3 раза выше, чем в Кв4 (>6) (P<0,01) у мужчин, а среди женщин в 3,3 раза (P<0,05). Концентрация Лп(a) у обследованных в обратной степени зависела от значения 2-ΔΔCt. Мы также наблюдали снижение риска БСС у женщин при высоком уровне аполипопротеида A-I (apoA) в Кв4 (>175 мг/дл) против Кв1 (<140 мг/дл) — относительный риск 0,30 (95% доверительный интервал: 0,10-0,98, P<0,05).

Заключение: Значение показателя 2-ΔΔCt в нижнем квинтиле, ассоциированное с низким количеством повторов KIV-2 в гене LPA, более точно отражает риск больших сердечно-сосудистых событий у женщин с ИБС. Также относительный риск у женщин был ниже в верхнем квинтиле apoA по сравнению с нижним.

Ключевые слова: высокий уровень липопротеида(a), количественная ПЦР в реальном времени, ишемическая болезнь сердца, большие сердечно-сосудистые события, половые различия.

Отношения и деятельность: нет.

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент; ²Центр передовых технологий Агентства инновационного развития, Министерства Высшего образования и инновационного развития Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Алиева Р.Б.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID:

0000-0003-3936-0815, Шек А.Б. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза, ORCID: 0000-0003-2354-1785, Абдуллаев А.А. — д.б.н., зав. научно-исследовательской лабораторией биотехнологий Центра передовых технологий, ORCID: 0000-0002-8268-7699, Фозилов Х.Г. — к.м.н., директор, ORCID: 0000-0001-9195-7649, Хошимов Ш.У. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ИБС, ORCID: 0000-0003-0510-336X, Абдуллаева Г.Д. — д.м.н. руководитель лаборатории АГ и молекулярно-генетических исследований, ORCID: 0000-0003-3840-5233, Закирова Д. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории биотехнологий Центра передовых технологий, ORCID: 0009-0007-2225-4457, Кан Л.Э. — м.н.с. лаборатории ИБС, ORCID: 0000-0002-5606-6645, Ким А.Р. — м.н.с. лаборатории ИБС, ORCID: 0000-0002-4476-3910, Курбанова Р.А. — зам. главного врача клиники, ORCID: 0009-0009-0952-7136, Юсупалиева Д.Б. — докторант, ORCID: 0009-0009-7116-9755.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
rapoaliev@mail.ru

apoA — аполипопротеин A-I, apoB — аполипопротеин B, БСС — большие сердечно-сосудистые события, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(a) — липопротеид(a), ОР — относительный риск, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, qPCR — количественная ПЦР в реальном времени, 2-ΔΔCt — измеренный методом количественной ПЦР в реальном времени (qPCR), относительный показатель, ассоциированный с количеством повторов KIV-2 в гене LPA.

Рукопись получена 25.06.2024

Рецензия получена 14.08.2024

Принята к публикации 27.10.2024



Для цитирования: Алиева Р.Б., Шек А.Б., Абдуллаев А.А., Фозилов Х.Г., Хошимов Ш.У., Абдуллаева Г.Д., Закирова Д., Кан Л.Э., Ким А.Р., Курбанова Р.А., Юсупалиева Д.Б. Половые различия в 5-летнем риске больших сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и повышенным уровнем липопротеида(a). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6019. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6019. EDN XJJYTK

Sex differences in 5-year risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease and elevated lipoprotein(a) levels

Alieva R.B.¹, Shek A.B.¹, Abdullaev A.A.², Fozilov H.G.¹, Khoshimov Sh.U.¹, Abdullaeva G.D.¹, Zakirova D.², Kan L.E.¹, Kim A.R.¹, Kurbanova R.A.¹, Yusupalieva D.B.¹

Aim. To evaluate 5-year major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary artery disease (CAD) and high lipoprotein(a) (Lp(a)) levels in the Uzbek population.

Material and methods. The study included 216 patients (96 men and 120 women) hospitalized with a diagnosis of "CAD. Progressive angina", in whom MACE (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and stroke) was assessed during 5 years of follow-up. The 2-ΔΔCt value, correlating with the number of LPA KIV-2

repeats, was determined in genomic DNA using quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR).

Results. In patients with CAD with elevated Lp(a) in the quartile 4 ≥48 mg/dL, the MACE risk was 2 times higher (relative risk 2,0; 95% confidence interval 1,04-3,87, P<0,05) than in quartile 1 ≤6 mg/dL. Moreover, among men it was 2,6 times higher (P<0,05), while in women — 1,4 times higher without significant difference. In contrast, in the study cohort, the MACE risk in quartile 1 <3,9 of 2-ΔΔCt was 3 times

higher than in quartile 4 (>6) ($P<0,01$) in men, and 3,3 times higher among women ($P<0,05$). Lp(a) concentration in the examined subjects was inversely dependent on the $2\text{-}\Delta\Delta\text{Ct}$ value. We also observed a decreased MACE risk in women with high Apolipoprotein A-I (apoA) levels in quartile 4 (>175 mg/dL) versus quartile 1 (<140 mg/dL) with relative risk of 0,30 (95% confidence interval 0,10-0,98, $P<0,05$).

Conclusion. The $2\text{-}\Delta\Delta\text{Ct}$ value in the lower quartile associated with a low number of *LPA* KIV-2 repeats more accurately reflects the MACE risk in women with CAD. Also, the relative risk in women was lower in the upper quartile of apoA compared to the lower one.

Keywords: high lipoprotein(a) level, quantitative real-time PCR, coronary artery disease, major cardiovascular events, sex differences.

Relationships and Activities: none.

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent; ²Center for Advanced Technologies, Tashkent, Uzbekistan.

Alieva R. B.* ORCID: 0000-0003-3936-0815, Shek A. B. ORCID: 0000-0003-2354-1785, Abdullaev A. A. ORCID: 0000-0002-8268-7699, Fozilov H. G. ORCID: 0000-0001-9195-7649, Khoshimov Sh. U. ORCID: 0000-0003-0510-336X, Abdullaeva G. D. ORCID: 0000-0003-3840-5233, Zakirova D. ORCID: 0009-0007-2225-4457, Kan L. E. ORCID: 0000-0002-5606-6645, Kim A. R. ORCID: 0000-0002-4476-3910, Kurbanova R. A. ORCID: 0009-0009-0952-7136, Yusupalieva D. B. ORCID: 0009-0009-7116-9755.

*Corresponding author: ranoalieva@mail.ru

Received: 25.06.2024 **Revision Received:** 14.08.2024 **Accepted:** 27.10.2024

For citation: Alieva R. B., Shek A. B., Abdullaev A. A., Fozilov H. G., Khoshimov Sh. U., Abdullaeva G. D., Zakirova D., Kan L. E., Kim A. R., Kurbanova R. A., Yusupalieva D. B. Sex differences in 5-year risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease and elevated lipoprotein(a) levels. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6019. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6019. EDN XJJYTK

Ключевые моменты

- Высокий уровень липопротеида(a) удваивал 5-летний риск больших сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца, в основном у мужчин — в 2,6 раза, тогда как у женщин увеличение носило незначительный характер.
- Оценка показателя $2\text{-}\Delta\Delta\text{Ct}$ методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, ассоциированного с количеством повторов KIV-2 в гене *LPA*, достоверно отражало повышение риска независимо от половых различий.
- Относительный риск больших сердечно-сосудистых событий у женщин с ишемической болезнью сердца был ниже в верхнем квинтиле апопротеина А по сравнению с нижним.

Повышенный липопротеид(a) (Лп(a)) сегодня признан глобальной проблемой [1], т.к. по этой причине каждый пятый оказывается в зоне сердечно-сосудистого риска (ССР) [2]. В Узбекистане, который наряду с другими центральноазиатскими странами согласно статистике ВОЗ отнесён в категорию очень высокого риска, среди 36 млн населения, 7,2 млн могут иметь повышенный уровень Лп(a). Национальной системе здравоохранения поставлена амбициозная задача сократить преждевременную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения на 30% к 2030г, и эта цель тесно связана с решением проблемы дислипидемии.

На современном этапе завершаются исследования 3 фазы антисмыслового олигонуклеотида (пелакарсен) и 2 фазы миРНК (олпасиран), снижающих Лп(a). Одновременно определяются пороговые

Key messages

- High lipoprotein(a) levels doubled the 5-year risk of major cardiovascular events in patients with coronary artery disease, mainly in men — by 2,6 times, while in women the increase was non-significant.
- Quantitative real-time PCR assay of $2\text{-}\Delta\Delta\text{Ct}$ associated with the number of *LPA* KIV-2 repeats reliably reflected an increase in risk regardless of sex differences.
- Relative risk of major cardiovascular events in women with coronary artery disease was lower in the upper quartile of apoprotein A compared with the lower one.

уровни для начала лечения с целью снижения ССР и необходимое целевое уменьшение уровня Лп(a) для достижения клинически значимых преимуществ [3]. Однако результаты недавних исследований Epic-Norfolk [4] и общей популяции Копенгагена [5] подтвердили наличие половых различий в воздействии высоких уровней Лп(a) на ССР.

Целью исследования было изучить большие сердечно-сосудистые события (БСС) в течение 5-летнего периода у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и повышенным уровнем Лп(a) в узбекской популяции.

Материал и методы

Исследование включало 216 пациентов (120 женщин и 96 мужчин) из узбекской популяции, госпитализированных с диагнозом "ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения" в период с 2016 по 2017гг (грант Министерства Высшего образования и инновационного развития Республики Узбекистан

(PZ-202007041)). Пациентки с гормональной терапией в менопаузе и ранней хирургической менопаузой в исследование не включались. Женщины считались находящимися в постменопаузе, при отсутствии менструации в течение 12 мес. или более из-за естественной менопаузы. Базовое лечение для исследуемой группы включало статины или комбинацию статинов с эзетимибом для достижения целевых уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП). БСС, включавшие смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, оценивались в течение 5 лет.

Инструментальные методы. Для подтверждения диагноза ИБС и определения критериев рандомизации обследуемым выполняли: 12-канальную электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий, 24-ч суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, тредмил-тест, компьютерную томографию-ангиографию и коронарографию (при необходимости).

Биохимические исследования. Оценка липидного спектра крови, высокочувствительного С-реактивного белка, аполипопротеина А-I (апоА), аполипопротеина В (апоВ) проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas c311 Roche-Hitachi (Германия) с использованием стандартизованных тест-систем Roche-Hitachi.

Определение концентрации Лп(а) (мг/дл) в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на биохимическом автоматическом анализаторе "Cobas c311" (Hitachi-Roche, Германия) с использованием латексных частиц, покрытых антителами к Лп(а) человека.

Содержание интерлейкина-6, витамина Д, инсулина, тестостерона и эстрадиола определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе "Cobas e411" (Hitachi-Roche, Германия) с использованием стандартных тест-систем Roche.

Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов "Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit" (MULTI SCIENCE, Китай), согласно стандартной методике.

Определение показателя 2-ΔΔCt, ассоциированного с числом копий KIV-2 в гене LPA

Геномная ДНК всех участников (n=216) была выделена из образцов крови с ЭДТА (периферическая кровь) в лаборатории биотехнологии Центра передовых технологий (Ташкент, Узбекистан). Для этого использовали коммерчески доступный набор DNeasy Blood Kit (Qiagen, США) в соответствии с протоколом производителя. После фотометрического измерения концентрации и чистоты готовили аликвоты ДНК с рабочей концентрацией ~10 нг/мкл и хранили при -20 °С для дальнейшей обработки.

Таблица 1

Последовательности праймеров и зондов для идентификации количества копий LPA KIV-2

Цель	Последовательности праймеров и проб	
LPA KIV-2 exon4	forward	5'-GTCAGGTGGGAGTACTGCAA-3'
	reverse	5'-CGACGGCAGTCCCTTCTG-3'
	probe	5'-ROX-CCTGACGCAATGCTCA-BHQ2-3'
LPA KIV-2 exon5	forward	5'-GCACATACTCCACCACTGTCA-3'
	reverse	5'-GCGAGTGTGGTGTCAATAGATGA-3'
	probe	5'-6FAM-CTTGGCAGGTCTTCC-3'
RNAse P	forward	5'-AGATTTGGACCTGCGAGC G-3'
	reverse	5'-GAGCGGCTGTCTCCACAAGT-3'
	probe	5'-CY5-TTCTGACCTGAAGGCTCTGCGCG-BHQ2-3'

Значение 2-ΔΔCt, коррелирующее с количеством повторов KIV-2 в LPA, определяли в геномной ДНК методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (qPCR), в лаборатории биотехнологии Центра передовых технологий (Ташкент, Узбекистан) по методике, описанной Lanktree MB, et al. [6]. Праймеры и зонды для экзонов 4 и 5 LPA KIV-2 и РНКазы как эндогенного однокопийного контрольного гена были сконструированы с помощью программы Primer3 [7] (табл. 1).

Преимуществом описанного метода qPCR является техническая доступность, экономичность и достаточно высокий уровень воспроизводимости [8]. Ограничением является возможность получить относительную величину (2-ΔΔCt), позволяющую сравнивать относительное количество повторов (больше/меньше) в группах случаев и контролей. Для того, чтобы перевести данный показатель в реальное количество повторов KIV-2 (а точнее сумму повторов от двух аллелей) необходимо иметь "эталонный образец" с известным количеством копий [9].

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистического программного обеспечения SPSS версии 29.0 (IBM). Результаты описательного анализа представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и межквартильного интервала (25-й — 75-й процентиля). Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) были рассчитаны с использованием следующей формулы: $ОР = (частота\ случаев\ в\ группе\ с\ воздействием / частота\ случаев\ в\ контрольной\ группе)$ (Группа 1) / (Группа 2)). Значение вероятности $P < 0,05$ считалось указанием на статистическую значимость.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Таблица 2

Исходные клинико-биохимические параметры пациентов и 5-летний риск БСС

Параметры	Все (n=216)	I Мужчины (n=96)	II Женщины (n=120)
Пол, муж/жен, n (%)	96/120 (44,4/55,6%*)	96	120
Средний возраст, лет	60,0±8,7	58,1±11,6	61,6±10,6*
ГБ, n (%)	128 (60,4%)	63 (65,6%)	65 (55,0%)
СД 2, n (%)	55 (26,9%)	27 (28,1%)	28 (23,3%)
ИМ в анамнезе, n (%)	36 (17,0%)	20 (20,8%)	16 (13,3%)
Реваскуляризация (ЧКВ и АКШ в анамнезе), n (%)	25 (11,8%)	15 (15,6%)	10 (8,3%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (2,8%)	4 (4,2%)	2 (1,7%)
ИМТ, кг/м ²	27,3±3,1	27,0±3,3	27,5±5,2
ОХС, мг/дл	206,9±43,1	197,6±52,6	214,3±52,5*
ТГ, мг/дл [^]	155 (107,3-226,5)	158,5 (103,5-228,0)	154,5 (117,5-223,5)
ХС ЛВП, мг/дл	47,9±10,1	42,6±9,1	52,1±14,0**
ХС ЛОНП, мг/дл [^]	31,0 (21,3-45,0)	32,0 (21,0-46,5)	31,0 (23,5-44,5)
ХС ЛНП, мг/дл	120,8±39,3	115,4±48,2	125,1±48,4
апоА, мг/дл	154,4±25,0	138,8±13,5	167,8±32,4**
апоВ, мг/дл	109,3±23,8	107,7±25,3	110,5±26,9
апоВ/апоА	0,73±0,19	0,78±0,18	0,68±0,26**
Лп(а), мг/дл [^]	13,0 (6,0-48,0)	12,0 (5,0-41,5)	14,0 (7,0-51,5)
Глюкоза, ммоль/л [^]	5,4 (5,0-6,3)	5,5 (5,0-6,6)	5,4 (5,0-6,2)
Инсулин, мкЕд/мл [^]	14,8 (10,7-20,9)	16,1 (10,7-23,5)	14,1 (10,8-19,5)
вчСРБ, мг/л [^]	3,5 (1,8-6,7)	2,9 (1,8-6,1)	4,0 (1,8-6,7)
PCSK9, нг/мл	205,0 (143,0-321,5)	178,0 (133,0-254,0)	238,0 (172,0-393,0)**
Витамин Д, нг/мл	20,7 (14,3-27,5)	20,9 (15,1-26,1)	20,1 (11,3-29,3)
Тестостерон, нг/мл [^]	0,4 (0,2-3,9)	4,0 (2,9-4,9)	0,2 (0,1-0,3)**
Эстрадиол, пг/мл [^]	13,7 (5,0-28,9)	27,8 (18,0-40,1)	5,0 (5,0-7,6)**
БСС, n (%)	51 (23,6)	27 (28,1)	24 (20,0); RR 0,71; ДИ 95% 0,44-1,15
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	10 (4,6)	6 (6,3)	4 (3,3)
Инфаркт миокарда, n (%)	33 (15,3)	18 (18,8)	15 (12,5)
Инсульт, n (%)	8 (3,7)	3 (3,1)	5 (4,2)

Примечание: *, ** — $P < 0,05$, $P < 0,01$ между I и II группой. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, [^] — медиана (межквартильный интервал) и категориальные переменные в виде абсолютных значений и процента.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, апоА — аполипопротеин А-I, апоВ — аполипопротеин В, БСС — большие сердечно-сосудистые события, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, Лп(а) — липопротеид(а), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, RR — относительный риск.

Результаты

В когорте пациентов, рандомизированных для исследования (табл. 2), было 96 мужчин и 120 женщин. Хотя женщины с ИБС в среднем были старше на 3,5 года ($P < 0,05$), сравниваемые группы не различались по наличию сопутствующих заболеваний, включая гипертоническую болезнь, индекс массы тела и сахарный диабет 2 типа. Также не было значимых различий в тяжести клинического течения ИБС, таких как анамнез инфаркта миокарда, инсульта или реваскуляризации. У женщин были несколько выше уровни общего ХС ($P < 0,05$), что было связано с более высокими уровнями ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ($P < 0,05$), т.к. уровни ХС ЛНП, триглицеридов и апоВ значительно не раз-

личались между мужчинами и женщинами. Кроме того, у женщин были несколько выше уровни апоА ($P < 0,05$) и PCSK9 ($P < 0,05$) и, соответственно, ниже соотношение апоВ/апоА ($P < 0,01$). Из 120 обследованных женщин 100 (83%) были в постменопаузе по возрасту, а 20 (17%) — в пременопаузе. Это отражалось на уровнях эстрадиола в крови у женщин. Как и ожидалось, уровни тестостерона были выше у мужчин.

В изученной когорте пациентов с ИБС распределение Лп(а) было смещено вправо, с медианным значением 13,0 мг/дл и средним значением 30,2 мг/дл. При этом 5-летний риск БСС не показал значимого различия между женщинами и мужчинами (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,44-1,15).

Значения первого квартиля (Кв1) и четвертого квартиля (Кв4) Лп(а) у обследованных составляли <6 мг/дл и >48 мг/дл, соответственно (табл. 3). Возможно, из-за постменопаузального статуса Кв4 распределения Лп(а) был несколько выше у женщин $>51,5$ мг/дл, в то время как у мужчин $>41,5$ мг/дл. Как и ожидалось, значение 2- $\Delta\Delta\text{Ct}$, ассоциированное с размером изоформ аполипопротеида(а), было значительно ниже в Кв4 по сравнению с Кв1 среди всех пациентов ($P<0,001$), отдельно среди мужчин ($P<0,01$) и женщин ($P<0,01$). Во всех квартилях распределения Лп(а) уровни ХС ЛВП и апоА были выше у женщин, а соотношение апоВ/апоА было ниже по сравнению с мужчинами. Уровень эстрадиола у женщин был ниже, во всех квартилях Лп(а), что может быть связано с постменопаузальным возрастом, а величина тестостерона выше у мужчин.

ОР БСС у всех пациентов с повышенным Лп(а) (рис. 1) составил: ОР 2,0 (95% ДИ: 1,04-3,87, $P<0,05$) в Кв4 (≥ 48 мг/дл) vs Кв1 (≤ 6 мг/дл). Это увеличение в основном наблюдалось за счёт мужчин, с ОР 2,6 (95% ДИ: 1,10-6,16, $P<0,05$), но не было статистически значимым у женщин, где ОР составил 1,4 (95% ДИ: 0,50-3,92).

Когда изучаемые пациенты были разделены на квартили на основании показателя 2- $\Delta\Delta\text{Ct}$, Кв1 включал пациентов со значениями $<3,9$, Кв4 $>6,1$. У женщин эти значения составляли $<3,7$ и $>6,1$, соответственно, а у мужчин $<4,0$ и $>6,3$. При этом величина Лп(а) в Кв1 при низком значении 2- $\Delta\Delta\text{Ct}$ была выше по сравнению с Кв4 у всех пациентов ($P<0,01$), у мужчин ($P<0,01$) и женщин ($P<0,01$). Одновременно уровни ХС ЛВП и апоА во всех квартилях были выше у женщин по сравнению с мужчинами, в то время как уровни эстрадиола и тестостерона ниже.

Таблица 3

Исходные биохимические показатели пациентов в зависимости от квартилей Лп(а)

	Группы	Кв1	Кв2-3	Кв4	P Кв4-Кв1
Лп(а), Квартили	Все (n=216)	<6 (n=54)	6-48 (n=108)	>48 (n=54)	
	Муж (n=96)	<5 (n=24)	5-41,5 (n=48)	$>41,5$ (n=24)	
	Жен (n=120)	<7 (n=30)	7-51,5 (n=60)	$>51,5$ (n=30)	
ОХС, мг/дл	Все	189,9 $\pm$ 50,4	205,8 $\pm$ 50,7	206,1 $\pm$ 55,0	НД
	Муж	202,2 $\pm$ 49,8	192,3 $\pm$ 52,3	203,7 $\pm$ 56,9	НД
	Жен	188,8 $\pm$ 46,1	211,6 $\pm$ 52,0	207,4 $\pm$ 49,5	НД
ТГ, мг/дл [^]	Все	159 (109,0-225,0)	160,5 (120,5-226,0)	130,5 (101,0-236,0)	НД
	Муж	185,5 (108,0-279,5)	160,5 (103,0-228,0)	124,5 (102,0-188,5)	НД
	Жен	149,5 (118,0-222,0)	159,0 (113,0-217,0)	138,5 (107,0-237,0)	НД
ХС ЛВП, мг/дл	Все	44,7 $\pm$ 11,7	47,9 $\pm$ 12,8	47,9 $\pm$ 13,8	НД
	Муж	40,1 $\pm$ 9,3	42,1 $\pm$ 8,9	42,9 $\pm$ 8,7	НД
	Жен	48,8 $\pm$ 11,7**	53,5 $\pm$ 14,0***	52,6 $\pm$ 15,8**	НД
ХС ЛОНП, мг/дл [^]	Все	32,0 (22,0-45,0)	32,0 (24,0-45,5)	26,0 (20,0-47,0)	НД
	Муж	37,5 (21,5-56,0)	32,0 (20,5-47,5)	25,0 (20,5-37,5)	НД
	Жен	29,5 (24,0-44,0)	32,0 (23,0-43,0)	27,5 (21,0-47,0)	НД
ХС ЛНП, мг/дл	Все	114,7 $\pm$ 41,6	119,6 $\pm$ 47,9	119,2 $\pm$ 50,5	НД
	Муж	110,7 $\pm$ 40,1	112,4 $\pm$ 49,8	126,1 $\pm$ 52,5	НД
	Жен	115,4 $\pm$ 38,8	125,7 $\pm$ 48,9	123,4 $\pm$ 46,1	НД
апоА, мг/дл	Все	147,2 $\pm$ 28,8	152,3 $\pm$ 28,5	164,0 $\pm$ 34,2	НД
	Муж	137,1 $\pm$ 22,8	136,4 $\pm$ 15,8	144,2 $\pm$ 20,4	НД
	Жен	165,1 $\pm$ 26,9***	167,1 $\pm$ 35,9***	171,2 $\pm$ 28,9***	НД
апоВ, мг/дл	Все	112,0 $\pm$ 32,3	108,6 $\pm$ 28,4	109,0 $\pm$ 31,7	НД
	Муж	108,4 $\pm$ 28,4	111,7 $\pm$ 37,3	110,9 $\pm$ 28,1	НД
	Жен	116,1 $\pm$ 20,3	106,2 $\pm$ 27,8	111,8 $\pm$ 29,4	НД
апоВ/апоА	Все	0,78 $\pm$ 0,23	0,74 $\pm$ 0,28	0,69 $\pm$ 0,27	НД
	Муж	0,86 $\pm$ 0,21	0,82 $\pm$ 0,26	0,79 $\pm$ 0,20	НД
	Жен	0,72 $\pm$ 0,18*	0,69 $\pm$ 0,29*	0,68 $\pm$ 0,19*	НД
2- $\Delta\Delta\text{Ct}$	Все	5,45 $\pm$ 1,56	5,16 $\pm$ 1,42	4,08 $\pm$ 1,42	$P<0,001$
	Муж	5,65 $\pm$ 1,64	5,19 $\pm$ 1,40	4,27 $\pm$ 1,39	$P<0,01$
	Жен	5,33 $\pm$ 1,43	5,00 $\pm$ 1,43	4,13 $\pm$ 1,68	$P<0,01$
Глюкоза, ммоль/л [^]	Все	5,4 (4,9-6,3)	5,5 (5,0-6,35)	5,4 (4,9-6,1)	НД
	Муж	5,4 (4,9-6,2)	5,5 (5,1-6,8)	5,4 (5,0-5,8)	НД
	Жен	5,4 (5,0-6,3)	5,4 (5,0-6,0)	5,4 (5,0-6,7)	НД

Таблица 3. Продолжение

	Группы	Кв1	Кв2-3	Кв4	Р Кв4-Кв1
Инсулин, мкед/мл [^]	Все	14,9 (11,4-21,3)	14,9 (10,4-23,4)	14,5 (11,0-17,2)	НД
	Муж	16,7 (12,7-21,3)	17,3 (10,6-25,5)	15,7 (10,4-21,9)	НД
	Жен	13,7 (11,4-20,0)	12,7 (10,3-19,5)	14,9 (11,5-18,5)	НД
вчСРБ, мг/л [^]	Все	2,5 (0,9-5,0)	4,5 (2,1-6,8)	3,3 (2,0-6,6)	НД
	Муж	3,0 (1,4-5,3)	2,8 (1,4-6,4)	3,6 (2,0-6,6)	НД
	Жен	2,0 (1,2-6,3)	4,7 (2,5-6,7)	3,5 (2,5-7,5)	НД
PCSK9, нг/мл	Все	224,5 (156,0-343,0)	193,5 (138,5-280,5)	225,0 (148,0-361,0)	НД
	Муж	178,0 (140,0-245,0)	169,0 (133,0-254,0)	219,0 (129,0-270,0)	НД
	Жен	258,0 (147,0-387,0)	238,0 (177,0-330,0)	227,0 (148,0-446,0)	НД
Витамин Д, нг/мл	Все	21,1 (14,4-26,4)	21,3 (15,4-30,2)	18,5 (13,2-26,8)	НД
	Муж	22,7 (16,6-26,8)	21,08 (16,1-25,5)	19,1 (14,6-26,4)	НД
	Жен	21,0 (11,3-25,8)	23,9 (15,2-33,2)	16,4 (11-26,8)	НД
Тестостерон, нг/мл [^]	Все	2,5 (0,3-3,9)	0,3 (0,1-3,7)	0,4 (0,1-4,6)	НД
	Муж	3,6 (2,6-4,4)	4,0 (3,0-4,6)	4,4 (3,0-5,0)	НД
	Жен	0,3 (0,2-0,4)***	0,2 (0,04-0,2)***	0,1 (0,1-2,0)***	НД
Эстрадиол, пг/мл [^]	Все	15,5 (6,7-38,7)	7,0 (5,0-23,0)	19,9 (5,0-38,4)	НД
	Муж	29,2 (15,5-38,7)	23,0 (17,2-35,2)	31,6 (26,7-42,8)	НД
	Жен	5,0 (5,0-6,8)***	5,0 (5,0-7,0)***	5,0 (5,0-15,8)***	НД

Примечание: *, **, *** — $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ — внутриквартильные различия между муж/жен, [^] — медиана (межквартильный интервал) и категориальные переменные в виде абсолютных значений и процента.

Сокращения: апоА — аполипопротеин А-I, ароВ — аполипопротеин В, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, Кв — квартиль, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, 2-ΔΔCt — измеренный методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qPCR), относительный показатель, ассоциированный с количеством повторов KIV-2 в гене LPA, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинаового типа 9.

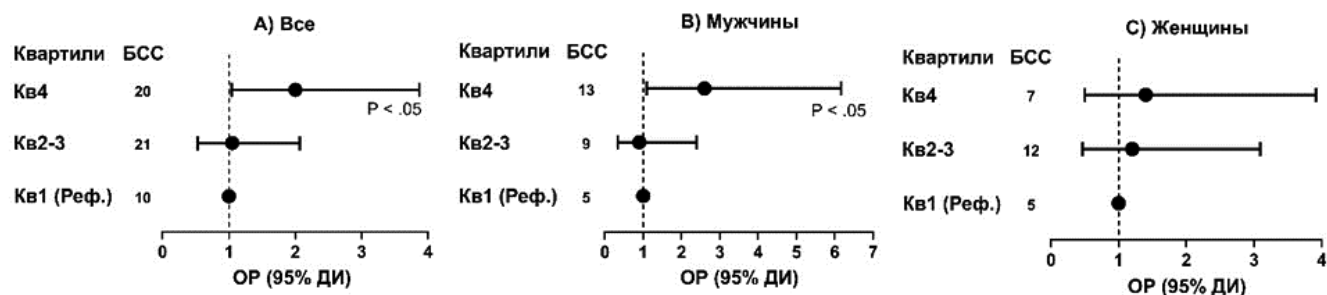


Рис. 1. Риск БСС в зависимости от квартилей Лп(а) у всех пациентов, мужчин и женщин.

Сокращения: БСС — большие сердечно-сосудистые события, ДИ — доверительный интервал, Кв1, Кв2-3, Кв4 — квартили Лп(а), ОП — относительный риск.

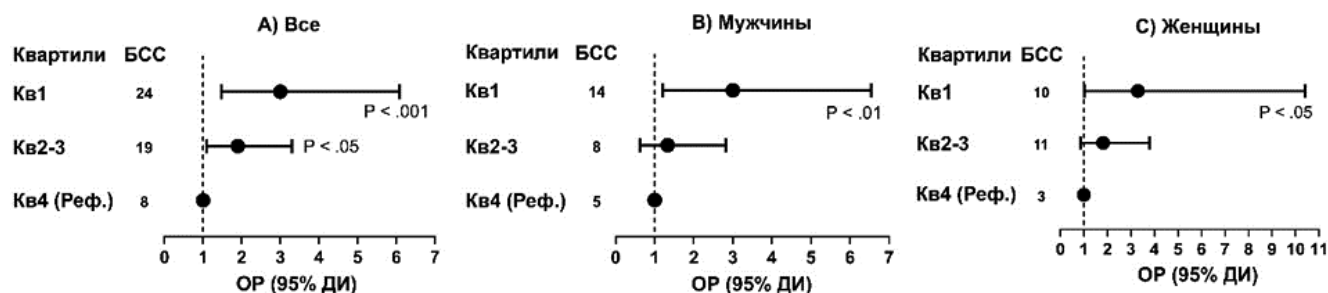


Рис. 2. Риск БСС в зависимости от квартилей показателя 2-ΔΔCt у всех пациентов, мужчин и женщин.

Сокращения: БСС — большие сердечно-сосудистые события, ДИ — доверительный интервал, Кв1, Кв2-3, Кв4 — квартили Лп(а), ОП — относительный риск.

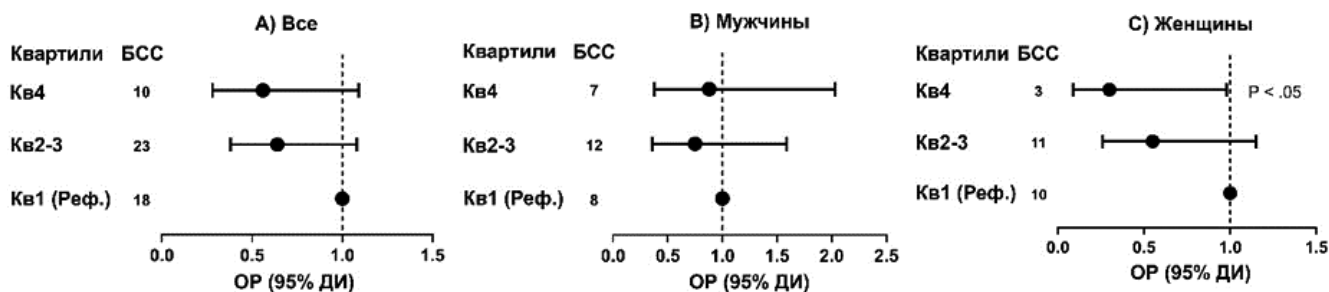


Рис. 3. Риск БСС в зависимости от квартилей apoA у всех пациентов, мужчин и женщин.

Сокращения: БСС — большие сердечно-сосудистые события, ДИ — доверительный интервал, Кв1, Кв2-3, Кв4 — квартили Лп(а), ОР — относительный риск.

ОР БСС для Кв1 vs Кв4 показателя 2-ΔΔCt* был одинаково выше у всех — 3,0 (95% ДИ: 1,48-6,08, $P < 0,001$), у мужчин — 3,0 (95% ДИ: 1,20-6,55, $P < 0,01$) и у женщин — 3,3 (95% ДИ: 1,02-10,4, $P < 0,05$) (рис. 2).

Учитывая корреляцию между ХС ЛВП и apoA, и влияние последнего на соотношение apoB/apoA, мы проанализировали параметры липидного обмена в Кв1 по сравнению с Кв4 apoA для всех пациентов (< 135 vs > 165 мг/дл) и отдельно для мужчин (< 130 vs > 140 мг/дл) и женщин (< 140 vs > 175 мг/дл). У женщин значение apoA ($P < 0,01$) и ХС ЛВП ($P < 0,01$), как и ожидалось, в Кв4 были выше, чем у мужчин.

Снижение ОР БСС в Кв4 по сравнению с Кв1 apoA (рис. 3) составило 0,56 (95% ДИ: 0,28-1,09) у всех пациентов, 0,88 (95% ДИ: 0,38-2,03) у мужчин и статистически значительно ниже — 0,30 (95% ДИ: 0,10-0,98, $P < 0,05$) у женщин.

Обсуждение

Лп(а) является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости, однако результаты 3 когортных исследований (Women's Health Study, Women's Health Initiative и JUPITER) продемонстрировали его ограниченное влияние на ССР у женщин [10].

В проспективном исследовании "ATTICA Cohort Study" [11] при 10-летнем наблюдении у 1890 первоначально здоровых мужчин и женщин было показано, что при уровне Лп(а) ≥ 50 мг/дл риск первого фатального или нефатального БСС в 2 раза повышен у мужчин, но не у женщин. При этом риск повышался у мужчин и женщин при низком ХС ЛВП и apoA ($P < 0,05$). В исследовании общей популяции Копенгагена (CGPS) [5] обнаружено, что уровни Лп(а) увеличивались с возрастом у женщин из-за снижения концентрации эстрадиола. Однако при этом среднее увеличение Лп(а) на 27% не сопровождалось увеличением БСС.

Известно, что из-за половых различий как правило уровни ХС ЛВП и apoA у женщин выше, чем у мужчин, и хотя ХС ЛВП снижается после менопаузы, его средние уровни остаются выше, чем у мужчин [12].

Однако apoA биологически является более эффективным маркером ИБС, чем ХС ЛВП, поскольку не все частицы ХС ЛВП равны по размеру. В исследовании Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) было показано, что через 12 мес. после менопаузы у женщин, несмотря на увеличение общего ХС, ХС ЛНП и apoB, концентрации apoA не уменьшались [13]. Способность повышенных уровней apoA снижать развитие атеросклероза в присутствии повышенного уровня Лп(а) была ранее продемонстрирована в экспериментальном исследовании Liu AC, et al. [14] на мышцах с использованием трансгенной модели.

Размер apo(a), составной части Лп(а) генетически предопределен и преимущественно "малые" изоформы ассоциируются с повышенным ССР [15]. В нашем исследовании в Кв1 распределения 2-ΔΔCt, который коррелирует с количеством повторов KIV-2 LPA [6, 7], и следовательно, "малыми" изоформами apo(a) [8], риск БСС был в одинаковой степени повышен в целом по выборке ($P < 0,001$), у мужчин ($P < 0,01$) и женщин ($P < 0,05$) (рис. 2).

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ограничения. Во-первых, оно включает относительно небольшое количество пациентов с ИБС ($n=216$), 96 мужчин и 120 женщин. Во-вторых, использованный метод qPCR позволяет получить относительную величину (2-ΔΔCt), позволяющую сравнивать относительное количество повторов в группах случаев и контролей. Дальнейшие исследования с большим числом наблюдений необходимы для более полного изучения и понимания наблюдаемых различий.

Заключение

Значение показателя 2-ΔΔCt в нижнем квартиле, ассоциированное с низким количеством повторов KIV-2 в гене LPA, более точно отражает риск БСС у женщин с ИБС. Также ОР у женщин был ниже в верхнем квартиле apoA по сравнению с нижним.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
2. Ezhov MV, Shalnova SA, Yarovaya EB, et al. Lipoprotein(a) in an adult sample from the Russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases. Arch Med Sci. 2023;19(4):995-102 doi:10.5114/aoms/131089.
3. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur. Heart J. 2022;43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
4. Guertin J, Kaiser Y, Manikpurage H, et al. Sex-Specific Associations of Genetically Predicted Circulating Lp(a) (Lipoprotein(a)) and Hepatic LPA Gene Expression Levels with Cardiovascular Outcomes: Mendelian Randomization and Observational Analyses. Circ Genom Precis Med. 2021;14(4):485-94. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003271.
5. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, et al. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: the Copenhagen General Population Study. Atherosclerosis. 2022;355:76-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023.
6. Lanktree MB, Rajakumar C, Brunt JH, et al. Determination of lipoprotein(a) kringle repeat number from genomic DNA: copy number variation genotyping using qPCR. J Lipid Res. 2009;50(4):768-72. doi:10.1194/jlr.D800050-JLR200.
7. Untergasser A, Cutcutache I, Koressaar T, et al. Primer3—new capabilities and interfaces. Nucleic Acids Res. 2012;40(15):2-12. doi:10.1093/nar/gks596.
8. Sticchi E, Magi A, Kamstrup PR, et al. Apolipoprotein(a) Kringle-IV Type 2 Copy Number Variation Is Associated with Venous Thromboembolism. PLoS ONE. 2016;11(2):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0149427.
9. Fogacci F, Di Micoli V, Avagimyan A, et al. Assessment of Apolipoprotein(a) Isoform Size Using Phenotypic and Genotypic Methods. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:1-14. doi:10.3390/ijms241813886.
10. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction among Women. J Am Coll Cardiol. 2018;72(3):287-96. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.060.
11. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, et al. Lipoprotein (a) and 10-year cardiovascular disease incidence in apparently healthy individuals: A sex-based sensitivity analysis from ATTICA Cohort Study. Angiology. 2019;70(9):819-29. doi:10.1177/0003319719854872.
12. Razavi AC, Jain V, Gowtham R, et al. Does Elevated High-Density Lipoprotein Cholesterol Protect Against Cardiovascular Disease? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2024;109(2):321-32. doi:10.1210/clinem/dgad406.
13. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? J Am Coll Cardiol. 2009;54(25):2366-73. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.009.
14. Liu AC, Lawn RM, Verstuyft JG, Rubin EM. Human apolipoprotein A-I prevents atherosclerosis associated with apolipoprotein (a) in transgenic mice. Journal of Lipid Research. 1994;35:2263-67.
15. Afanasieva OI, Ezhov MV, Tmoyan NA, et al. Low Molecular Weight Apolipoprotein(a) Phenotype Rather Than Lipoprotein(a) Is Associated with Coronary Atherosclerosis and Myocardial Infarction. Front. Cardiovasc. Med. 2022;9:1-7. doi:10.3389/fcvm.2022.843602.



Система организации медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Северо-Западном, Северо-Кавказском, Приволжском и Южном федеральных округах Российской Федерации: динамика за последние 6 лет и дальнейшие перспективы

Звартау Н.Э.¹, Виллеваальде С.В.¹, Конради А.О.¹, Туаева И.Б.², Галявич А.С.³, Хрипун А.В.⁴, Соловьева А.Е.¹, Ендубаева Г.В.¹, Медведев А.Э.¹, Ерастов А.М.¹, Дубинина М.В.¹, Недбаева Д.Н.¹, Даутов Д.Р.¹, Шляхто Е.В.¹

В связи с ростом заболеваемости и распространенности сердечной недостаточности актуально развитие систем медицинской помощи пациентам с данным заболеванием в субъектах Российской Федерации. За последние 6 лет в регионах Северо-Западного, Северо-Кавказского, Приволжского и Южного федеральных округов реализованы мероприятия по совершенствованию кардиологической службы под руководством Министерства здравоохранения Российской Федерации в сотрудничестве с Национальными медицинскими исследовательскими центрами. Команды главных внештатных специалистов кардиологов активно участвуют в обновлении нормативной базы, а также расширении программ льготного лекарственного обеспечения в рамках оказания медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью. В некоторых регионах сохраняются организационные барьеры, для устранения которых необходимо провести комплексную модернизацию региональных систем здравоохранения с вовлечением мультидисциплинарных команд.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, система оказания медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью, преемственность, организационные барьеры.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ; ³ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ⁴ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Звартау Н.Э. — к.м.н., зам. генерального директора по работе с регионами, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Виллеваальде С.В. — д.м.н., профессор, начальник службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, зав. кафедрой кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7652-2962, Конради А.О. — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, зам. генерального директора по научной работе, главный внештатный специалист кардиолог Северо-Западного федерального округа, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Туаева И.Б. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой Организации здравоохранения с психологией и педагогикой, главный внештатный специалист кардиолог Северо-Кавказского федерального округа, ORCID: 0000-0001-7508-645X, Галявич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, главный внештатный специалист кардиолог Приволжского федерального округа, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Хрипун А.В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, главный внештатный специалист кардиолог Южного федерального округа, ORCID: 0000-0001-6765-2837, Соловьева А.Е. — к.м.н., зав. отделом научного сопровождения и кадрового обеспечения службы анализа и перспективного планирования Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-0013-0660, Ендубаева Г.В.* — врач-кардиолог, ведущий специалист, руководитель группы мониторинга специальных региональных программ, Службы по развитию регионального здравоохранения,

Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-8514-6436, Медведев А.Э. — аспирант кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, специалист группы мониторинга специальных региональных программ Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-3431-3462, Ерастов А.М. — к.м.н., ведущий специалист отдела мониторинга показателей регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-3218-3502, Дубинина М.В. — врач-кардиолог, специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-7980-4279, Недбаева Д.Н. — специалист отдела мониторинга и анализа показателей регионального здравоохранения Службы по развитию регионального здравоохранения Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0001-7278-6581, Даутов Д.Р. — аспирант кафедры кардиологии Факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования, врач-кардиолог отдела информационного обеспечения и телемедицины Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0003-2428-2375, Шляхто Е.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор, главный внештатный специалист кардиолог Минздрава России Северо-Западного, Северо-Кавказского, Приволжского и Южного федеральных округов, Херсонской и Запорожской областей, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
endubaeva.galina@yandex.ru

ЛЛО — льготное лекарственное обеспечение, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, НМИЦ — Национальный медицинский исследовательский центр, ПФО — Приволжский федеральный округ, РФ — Российская Федерация, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЭКМО — аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации, ЮФО — Южный федеральный округ.

Рукопись получена 29.01.2025

Рецензия получена 09.02.2025

Принята к публикации 17.02.2025



Для цитирования: Звартау Н.Э., Виллеваальде С.В., Конради А.О., Туаева И.Б., Галявич А.С., Хрипун А.В., Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В., Медведев А.Э., Ерастов А.М., Дубинина М.В., Недбаева Д.Н., Даутов Д.Р., Шляхто Е.В. Система организации медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью в Северо-Западном, Северо-Кавказском, Приволжском и Южном федеральных округах Российской Федерации: динамика за последние 6 лет и дальнейшие перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6276. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6276. EDN ZHDPXF

Management of health care for patients with heart failure in the Northwestern, North Caucasian, Volga and Southern Federal Districts of the Russian Federation: 6-year changes and future prospects

Zvartau N. E.¹, Villevalde S. V.¹, Konradi A. O.¹, Tuaeva I. B.², Galyavich A. S.³, Khripun A. V.⁴, Solovieva A. E.¹, Endubaeva G. V.¹, Medvedev A. E.¹, Erastov A. M.¹, Dubinina M. V.¹, Nedbaeva D. N.¹, Dautov D. R.¹, Shlyakhto E. V.¹

In connection with the increase in the prevalence and incidence of heart failure, the development of health care systems for patients with this disease in the constituent entities of the Russian Federation is relevant. Over the past 6 years, measures to improve the cardiology service have been implemented in the regions of the Northwestern, North Caucasian, Volga and Southern Federal Districts under the leadership of the Ministry of Health of the Russian Federation in cooperation with the National Medical Research Centers. Teams of chief non-staff cardiologists continue to actively participate in updating the regulatory framework, as well as expanding the programs of preferential medication provision as part of providing care to patients with heart failure. In some regions, organizational barriers remain, the elimination of which requires a comprehensive modernization of regional healthcare systems with the involvement of multidisciplinary teams.

Keywords: heart failure, health care provision to patients with heart failure, continuity, organizational barriers.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz; ³Kazan State Medical University, Kazan; ⁴Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Villevalde S. V. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Tuaeva I. B. ORCID: 0000-0001-7508-645X, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Khripun A. V. ORCID: 0000-0001-6765-2837, Solovieva A. E. ORCID: 0000-0002-0013-0660, Endubaeva G. V.* ORCID: 0000-0001-8514-6436, Medvedev A. E. ORCID: 0000-0003-3431-3462, Erastov A. M. ORCID: 0000-0003-3218-3502, Dubinina M. V. ORCID: 0000-0001-7980-4279, Nedbaeva D. N. ORCID: 0000-0001-7278-6581, Dautov D. R. ORCID: 0000-0003-2428-2375, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: endubaeva.galina@yandex.ru

Received: 29.01.2025 **Revision Received:** 09.02.2025 **Accepted:** 17.02.2025

For citation: Zvartau N. E., Villevalde S. V., Konradi A. O., Tuaeva I. B., Galyavich A. S., Khripun A. V., Solovieva A. E., Endubaeva G. V., Medvedev A. E., Erastov A. M., Dubinina M. V., Nedbaeva D. N., Dautov D. R., Shlyakhto E. V. Management of health care for patients with heart failure in the Northwestern, North Caucasian, Volga and Southern Federal Districts of the Russian Federation: 6-year changes and future prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6276. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6276. EDN ZHDPXF

Ключевые моменты

- За последние 6 лет в регионах Северо-Западного (СЗФО), Северо-Кавказского (СКФО), Приволжского (ПФО) и Южного федеральных округов (ЮФО) реализованы мероприятия по совершенствованию кардиологической службы под руководством Министерства здравоохранения Российской Федерации в сотрудничестве с Национальными медицинскими исследовательскими центрами.
- В 2024г компоненты медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью (СН) внедрены в СЗФО в 8 из 11 регионов, в СКФО и ПФО — во всех 7 и 14 регионах, соответственно, в ЮФО — в 7 из 8 регионов.
- Требуется дальнейшее развитие программ специализированной медицинской помощи пациентам с СН в регионах СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО с привлечением территориальных мультидисциплинарных команд для преодоления сложившихся барьеров.

Сердечная недостаточность (СН) остается важнейшей проблемой современных систем здравоохранения. Распространенность заболевания увеличивается в связи со старением населения, улучшением выживаемости пациентов после перенесенных ост-

Key messages

- Over the past 6 years, measures to improve cardiology services have been implemented in the regions of the Northwestern (NWFD), North Caucasian (NCFD), Volga (VFD) and Southern Federal Districts (SFD) under the leadership of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation in cooperation with the National Medical Research Centers.
- In 2024, components of health care for patients with heart failure were implemented in 8 out of 11 regions in the NWFD, in all 7 and 14 regions in the NCFD and VFD, respectively, and in 7 out of 8 regions in the Southern Federal District.
- Further development of specialized health care programs for patients with heart failure is required in the regions of the NWFD, NCFD, VFD and SFD with the involvement of territorial multidisciplinary teams to overcome the existing barriers.

рых сердечно-сосудистых событий и внедрением инновационных методов лечения [1]. По данным российских эпидемиологических исследований, распространенность хронической СН в Российской Федерации (РФ) выросла с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения [2], что существенно выше значений данного показателя в других странах [1].

Согласно данным европейского регистра пациентов с СН в странах Европы показатели смертности от хронической СН варьировали от 6,9% до 15,6% [3]. При анализе данных о кодировании СН в электронных медицинских записях региональной информационной медицинской системы г. Санкт-Петербурга в 2019г распространенность заболевания составила 1,4%, с уровнем летальности 15,7% в год, что соотносится с данными зарубежных исследований [4]. По данным структурированного запроса по распространенности и летальности при СН в 15 регионах РФ медиана показателей составила 2,6 и 3,2%, соответственно, при использовании расширенного кодирования СН (при использовании в диагнозе хотя бы одного из кодов международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10): I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5, I42.6, I42.7, I42.8, I42.9, I43.0, I43.1, I43.2, I43.8, I50.x) и 0,21 и 11,3% — по данным стандартного кодирования СН (хотя бы один код I50.x МКБ-10 в диагнозе) [5].

Снижение смертности от СН особенно важно для уменьшения показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которая в наибольшей мере влияет на уровень ожидаемой продолжительности жизни населения. Поэтому развитие специализированных программ медицинской помощи пациентам с СН в рамках формирования системы управления сердечно-сосудистыми рисками является приоритетом для регионов РФ.

В актуализированных клинических рекомендациях "Хроническая сердечная недостаточность" (2024), одобренных научно-практическим советом Минздрава России, рекомендовано формирование специализированной помощи пациентам с хронической СН [6]. Такая стратегия позволяет снизить число повторных госпитализаций и уменьшить затраты системы здравоохранения. Важным шагом для улучшения исходов у пациентов с СН является соблюдение алгоритма выписки из стационара после лечения декомпенсации заболевания, включая формирование "идеального" выписного эпикриза, способного на амбулаторном этапе стать "дорожной картой" для врача и пациента [7]. Кроме того, важно сделать акцент на создании инструментов преемственности ведения пациентов с СН: возможность записи на амбулаторный визит в момент выписки из стационара и необходимость обучения пациента с СН образу жизни, физической активности, алгоритму приема лекарственных препаратов и дальнейшего лабораторно-инструментального обследования, а также плану вакцинации от инфекционных заболеваний. На амбулаторном этапе для пациентов с СН актуальны популяционные стратегии, наблюдение мультидисциплинарной команды, патронаж средним медицинским персоналом маломобильных пациентов, удаленный мониторинг, использование мобиль-

ных приложений для контроля заболевания, формирование "госпиталя на дому" [8].

За последние 6 лет по поручению Минздрава России в регионах в сотрудничестве с Национальными медицинскими исследовательскими центрами (НМИЦ) проработаны регламенты маршрутизации пациентов с ССЗ, в т.ч. для пациентов с СН. Совместно с НМИЦ сформирован отдельный блок мероприятий, касающихся совершенствования медицинской помощи пациентам с СН, в региональных программах "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" субъектов РФ. Ведущими экспертами Российского кардиологического общества опубликованы практические материалы для региональных специалистов по организации медицинской помощи пациентам с СН в системе управления сердечно-сосудистыми рисками, касающиеся диагностики, лечения, обучения пациентов с СН, формирования инструментов преемственности оказания медицинской помощи и дистанционного наблюдения [9].

Целесообразно акцентировать внимание на обновлении ведущими экспертами-кардиологами РФ клинических рекомендации "Хроническая сердечная недостаточность" в 2024г [6]. В них представлена обновленная классификация СН по стадиям (классификация экспертов Российского кардиологического общества), которая согласуется с современными представлениями об эволюции СН, стратегиями ее профилактики и лечения [10]. Совершенствование нормативных документов оказывает непосредственное влияние на качество оказания медицинской помощи пациентам с СН. В 2022г совместно с главными внештатными специалистами Минздрава России обновлен приказ № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми"¹, в котором сформирован алгоритм наблюдения врачом терапевтом и врачом кардиологом за пациентами с СН, учтена возможность стратификации пациентов по сердечно-сосудистому риску. В документе отражена возможность телемедицинского консультирования пациентов врачом-специалистом в случае его отсутствия в медицинской организации. С учетом обновления клинических рекомендаций "Хроническая сердечная недостаточность" (2024) по поручению Минздрава России главными внештатными специалистами ведется работа по совершенствованию данного приказа, принимая во внимание обновленную классификацию СН экспертов Российского кардиологического общества по стадиям и согласованный подход по кратности диагностических исследований [7].

Важнейшим проектом вторичной профилактики ССЗ, включая СН, в РФ является государственная

¹ Приказ Минздрава России от 15.03.2022 № 168н (ред. от 28.02.2024) "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" (Зарегистрировано в Минюсте России 21.04.2022 N 68288).

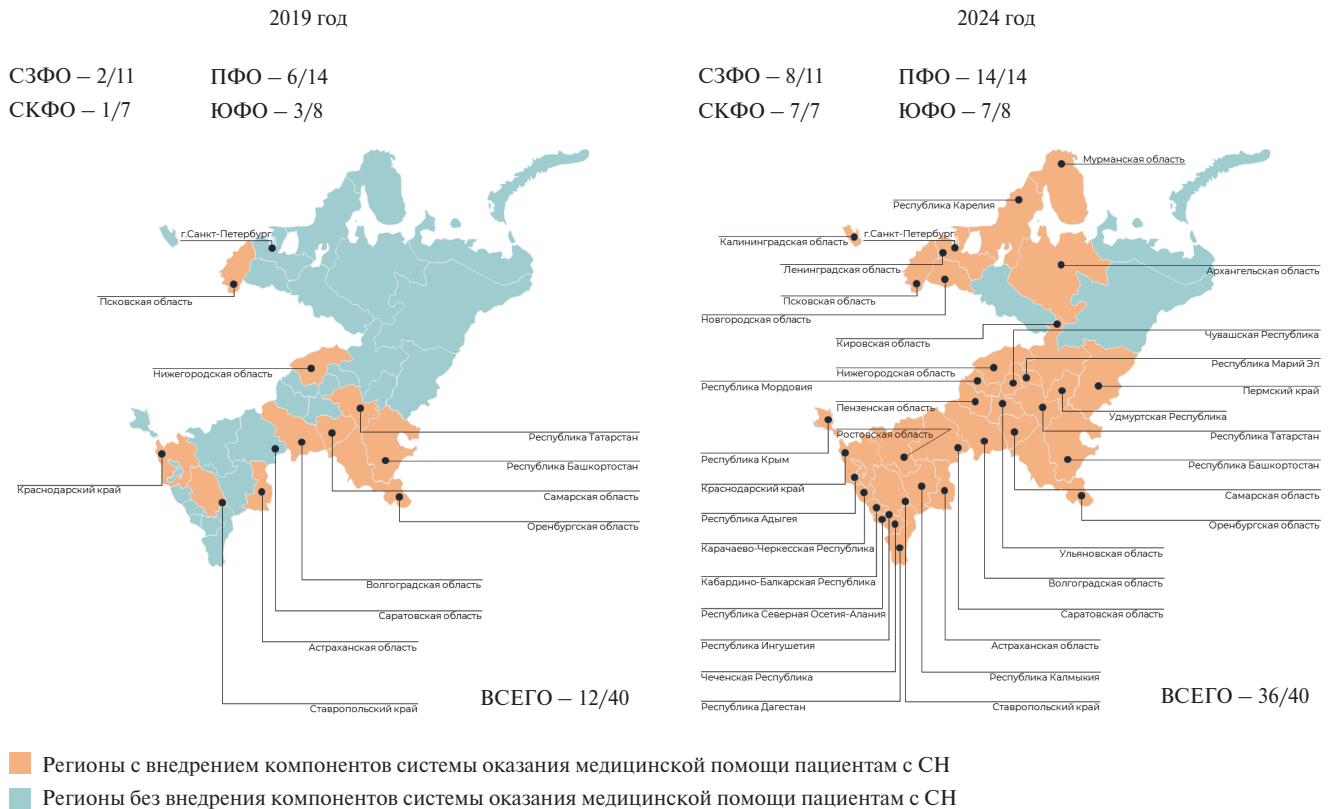


Рис. 1. Развитие компонентов системы оказания медицинской помощи пациентам с СН в регионах СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО в 2019 и 2024гг.

Сокращения: ПФО — Приволжский федеральный округ, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ, СН — сердечная недостаточность, ЮФО — Южный федеральный округ.

программа РФ "Развитие здравоохранения" и включенные в ее состав федеральные проекты, также входящие в состав Национального проекта "Здравоохранение"². В рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" продолжается работа по профилактике ССЗ и осложнений у пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, организована возможность льготного лекарственно обеспечения (ЛЛО) пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события или оперативные вмешательства, которые не имеют право на получение таких препаратов в рамках Федерального закона "О государственной социальной помощи"³. В ходе реализации федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" специалистами НМИЦ сформированы предложения по расширению программы ЛЛО на амбулаторном этапе на группу пациентов с хронической СН, которые были включены в Постановление Правительства РФ № 1640 от 26.12.2017. В 2022г произошло расширение перечня

лекарственных средств в рамках данной программы ЛЛО, куда добавлены 8 международных непатентованных наименований препаратов, применяемых для терапии хронической СН: ацетазоламид, валсартан и сакубитрил, дапаглифлозин, дигоксин, ивабрадин, спиронолактон, фуросемид, эмпаглифлозин⁴. В 2023г предложена новая группа для включения в действующую программу ЛЛО с учетом частоты ассоциированных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и потенциала их предотвращения за счет использования современной многокомпонентной лекарственной терапии — это пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической СН с фракцией выброса левого желудочка <40% и фибрилляцией предсердий.

Таким образом, за последние 6 лет под руководством Минздрава России в сотрудничестве с НМИЦ

² Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 11.11.2024) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения".

³ Федеральный закон от 17.07.1999 № 178-ФЗ (ред. от 29.05.2024) "О государственной социальной помощи".

⁴ Приказ Минздрава России от 29.09.2022 № 639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства" (Зарегистрировано в Минюсте России 27.10.2022 N 70725).

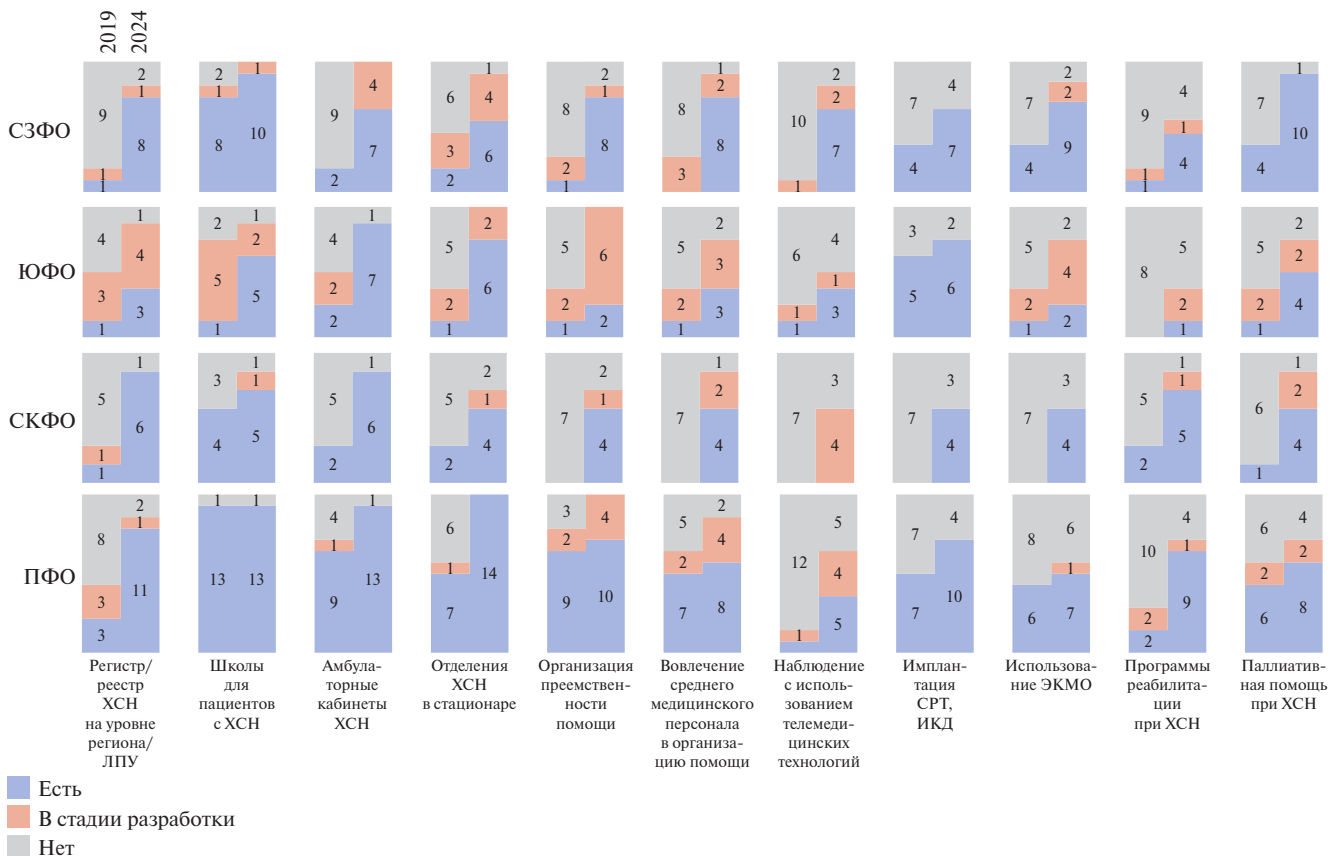


Рис. 2. Оценка степени зрелости системы оказания медицинской помощи пациентам с СН в регионах СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО в 2019 и 2024гг.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение, ПФО — Приволжский федеральный округ, СЗФО — Северо-Западный федеральный округ, СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ, СРТ — устройства ресинхронизирующей терапии (СРТ-Д, СРТ-П), ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКМО — аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации, ЮФО — Южный федеральный округ.

обновлена нормативная база, в регионах организована маршрутизация пациентов с СН, реализованы мероприятия по развитию системы медицинской помощи пациентам с СН в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями", расширены возможности ЛПУ.

Совершенствование организации системы медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в Северо-Западном, Северо-Кавказском, Приволжском и Южном федеральных округах в 2019-2024гг

ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России с 2019г оказывает организационно-методическую поддержку регионам Северо-Западного (СЗФО), Северо-Кавказского (СКФО), Приволжского (ПФО) и Южного (ЮФО) федеральных округов в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями". За время реализации проекта произошли качественные изменения в организации помощи пациентам с СН в курируемых округах. В 2019-2024гг ежегодно в субъекты РФ направлялся структурированный запрос о наличии в регионе следующих компонентов системы оказания медицинской помощи пациентам с СН:

1. Сформированный регистр пациентов с СН на уровне региона или медицинской организации.
2. Организация школы для пациентов с СН.
3. Работа амбулаторного кабинета помощи пациентам с СН.
4. Организация отделения помощи пациентам с СН в стационаре.
5. Организация преемственности оказания медицинской помощи пациентам с СН.
6. Вовлечение среднего медицинского персонала в оказание медицинской помощи пациентам с СН.
7. Наблюдение пациентов с СН с использованием телемедицинских технологий.
8. Возможность имплантации устройств сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), кардиовертера-дефибриллятора в регионе.
9. Использование аппарата экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) для пациентов с СН в регионе.
10. Внедрение программ реабилитации пациентов с СН.
11. Организация паллиативной помощи пациентам с СН.

В 2019г в СЗФО в только в 2 регионах из 11 развивались компоненты системы оказания медицинской помощи пациентам с СН, СКФО — в 1 из 7, в ПФО — в 6 из 14, в ЮФО — в 3 из 8. В 2024г наблюдалась положительная динамика: компоненты медицинской помощи пациентам с СН внедрены в СЗФО в 8 из 11 регионов, в СКФО и ПФО — во всех 7 и 14 регионах, соответственно, в ЮФО — в 7 из 8 регионов (рис. 1). Проанализировано внедрение каждого компонента системы оказания медицинской помощи пациентам с СН в регионах СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО в 2019 и 2024гг (рис. 2). В 2024г в субъектах четырех федеральных округов наиболее часто встречались следующие отдельные компоненты — школы для пациентов с СН — в 33 регионах (82,5%), амбулаторные кабинеты помощи пациентам с СН — в 33 (82,5%), стационарные отделения помощи пациентам с СН — в 30 (75,0%) и регистры пациентов с СН — в 28 (70,0%). Реже были внедрены телемедицинское наблюдение пациентов с СН — в 15 субъектах (37,5%), программы реабилитации при СН — в 19 (47,5%), использование ЭКМО при СН — в 22 (55,0%), вовлечение среднего медицинского персонала в оказание медицинской помощи пациентам с СН — в 23 (57,5%), система преемственности оказания медицинской помощи пациентам с СН — в 24 (60,0%), паллиативная помощь пациентам с СН — 26 (65,0%), возможность имплантации устройств СРТ, кардиовертер-дефибриллятор — в 27 (67,5%). В динамике в 2024г по сравнению с 2019г наблюдался наибольший прирост количества субъектов СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО, в которых организовано телемедицинское наблюдение пациентов с СН (с 2 до 15 регионов, прирост в 7,5 раз), программы реабилитации при СН (с 5 до 19 регионов, прирост в 3,8 раз) и регистры пациентов с СН (с 6 до 28 регионов, прирост в 3,7 раз).

При анализе ответов, полученных на структурированные запросы в субъекты РФ, нередко наблюдалось противоречие в виде отсутствия в регионе одного из звеньев цепи оказания медицинской помощи при СН (стационарного или амбулаторного) при наличии механизмов преемственности между ними.

Таким образом, по итогам 6 лет системного взаимодействия Минздрава России, НМИЦ и регионов СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО наблюдается увеличение количества реализованных компонентов системы оказания медицинской помощи пациентам с СН. Наиболее часто в субъектах четырех федеральных округов представлены школы для пациентов с СН, амбулаторные кабинеты и отделения помощи пациентам с СН и регистры. В меньшей степени реализованы телемедицинское наблюдение пациентов с СН, программы реабилитации и использование ЭКМО при СН.

Барьеры в рамках организации службы помощи пациентам с сердечной недостаточностью в Северо-Западном, Северо-Кавказском, Приволжском и Южном федеральных округах в 2019-2024гг

Несмотря на внедрение компонентов специализированной медицинской помощи пациентам с СН в большинстве регионов СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО, сохраняются барьеры, препятствующие дальнейшему развитию программ. Как правило, они связаны с системой организации медицинской помощи и схожи в различных субъектах. ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России сформирован перечень основных барьеров при организации региональной системы медицинской помощи пациентам с СН:

1. Отсутствие регионального порядка по маршрутизации пациентов с СН.
2. Ограничения регионального порядка по маршрутизации пациентов с СН: наличие только стационарного (в маршрутизацию включены медицинские учреждения только 2 и 3 уровня, либо оказывающие высокотехнологичную медицинскую помощь) или только амбулаторного этапа медицинской помощи; выбор учреждений, участвующих в маршрутизации, без соответствующих диагностических и лечебных технологий, кадрового обеспечения; недостаточное регламентирование процессов мониторинга и контроля маршрутизации пациентов (например, в штате медицинской организации отсутствует врач-кардиолог).
3. Дефекты качества оказания медицинской помощи пациентам с СН даже в специализированных подразделениях (например, недоступность базовых технологий обследования и лечения — определение уровня натрийуретических пептидов, эхокардиографии).
4. Различия подходов к кодированию случаев оказания медицинской помощи пациентам с СН, к сбору, хранению, анализу и представлению статистических данных по пациентам с СН (например, отсутствуют статистические данные по заболеваемости, постановке на диспансерное наблюдение и смертности среди пациентов с СН, т.к. не используется кодирование диагноза-осложнения по МКБ-10).
5. Несовершенства нозологических регистров, недостаточная передача данных в Вертикально-интегрированную медицинскую информационную систему "Сердечно-сосудистые заболевания".
6. Отсутствие преемственности при оказании медицинской помощи пациентам с СН (например, организован только амбулаторный этап оказания помощи пациентам с СН).
7. Отсутствие школ для пациентов с СН.
8. Кадровый дефицит и дисбаланс, недостаточный уровень квалификации врачей, участвующих в специализированных программах медицинской помощи пациентам с СН (например, врачи не прошли обучение по программе повышения квалификации по оказанию помощи пациентам с СН).

9. Отсутствие привлечения среднего медицинского персонала для оказания помощи пациентам с СН (например, средний медицинский персонал не проходил обучение по программе повышения квалификации по оказанию помощи пациентам с СН).

10. Отсутствие дистанционных форм работы с пациентами с СН — не налажен автоматизированный мониторинг параметров жизнедеятельности (частота сердечных сокращений, артериальное давление, сатурация, вес).

11. Недостаточная степень внедрения применения цифровых решений в рамках курации пациентов с СН.

Организационные изменения региональных систем медицинской помощи помогают улучшить исходы у пациентов с СН [6]. Необходим комплексный мультидисциплинарный подход к преодолению сложившихся барьеров. Улучшение координации, повышение качества диагностики и лечения, совершенствование систем учета и анализа данных, а также привлечение новых технологий могут стать ключевыми шагами на пути к улучшению здоровья населения региона.

Заключение

За время реализации федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" в 2019-

2024гг произошли качественные изменения в организации службы медицинской помощи пациентам с СН в регионах СЗФО, СКФО, ПФО и ЮФО. Под руководством Минздрава России в сотрудничестве с НМИЦ обновлена нормативная база, регламентирующая оказание медицинской помощи данной группе больных, а также расширены возможности программ ЛЛО. В большинстве субъектов РФ сформирована маршрутизация и реализованы мероприятия по развитию системы медицинской помощи пациентам с СН в рамках федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями". Однако в ряде регионов сохраняются организационные барьеры. Комплексные изменения региональных систем медицинской помощи и формирование территориальных мультидисциплинарных команд позволят преодолеть сложившиеся барьеры.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shahim B, Kapellos CJ, Savarese G, et al. Global Public Health Burden of Heart Failure: An Updated Review. *Card Fail Rev.* 2023;9:e11. doi:10.15420/cfr.2023.05.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-25. doi:10.1002/ehf.566. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2017;19(3):438. doi:10.1002/ehf.772.
- Soloveva AE, Endubaeva GV, Avdonina NG, et al. ICD-10 code-based definition of heart failure in Saint Petersburg electronic health records: prevalence, health care utilization and outcomes. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3S):4621. (In Russ.) Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В., Авдонина Н.Г. и др. Хроническая сердечная недостаточность согласно кодам МКБ-10 в электронных медицинских записях Санкт-Петербурга: распространенность, нагрузка на систему здравоохранения, исходы. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3S):4621. doi:10.15829/1560-4071-2021-4621.
- Zvartau NE, Solovyova AE, Endubaeva GV, et al. Analysis of the information about the incidence of heart failure, associated mortality and burden on the healthcare system, based on the encoding data in 15 subjects of the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(2S):5339. (In Russ.) Звартау Н.Э., Соловьева А.Е., Ендубаева Г.В. и др. Анализ сведений о распространенности сердечной недостаточности, летальности и нагрузке на систему здравоохранения по данным кодирования в 15 субъектах Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(2S):5339. doi:10.15829/1560-4071-2023-5339. EDN YOUIRD.
- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN WKIDLJ.
- Sitnikova MYu, Fedotov PA, Lyasnikova EA, et al. Modern principles of HF diagnosis and treatment. The training manual. St. Petersburg: Info-ra; 2018. 100 p. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Лясникова Е.А. и др. Современные принципы диагностики и лечения СН. Учебное пособие. СПб.: Инфо-ра; 2018. 100 с.
- Xia J, Brownell NK, Fonarow GC, et al. New models for heart failure care delivery. *Prog Cardiovasc Dis.* 2024;82:70-89. doi:10.1016/j.pcad.2024.01.009.
- Villevalde SV, Soloveva AE, Zvartau NE, et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(3S):4558. (In Russ.) Виллевальде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(3S):4558. doi:10.15829/1560-4071-2021-4558.
- Shlyakhto EV. Classification of heart failure: focus on prevention. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1):5351. (In Russ.) Шляхто Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351. EDN RVHDCY.

Частота развития неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении

Сафроненко В. А., Чесникова А. И.

Цель. Оценить частоту развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. наблюдения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН) и синдрома старческой астении (ССА).

Материал и методы. В исследование было включено 320 пациентов с АГ, которых с учетом наличия ХСН и ССА распределили в группы: 1А группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН ($n=84$), 1Б группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН ($n=77$), 2А группа — пациенты с АГ, ХСН без ССА ($n=84$), 2Б группа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА ($n=75$). ССА выявляли по опроснику "Возраст не помеха" и через 12 мес. анализировали частоту развития неблагоприятных исходов (комбинированную конечную точку и общую смертность). За комбинированную конечную точку считали общее число случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН).

Результаты. При наличии ХСН в 2,9 раза у "хрупких" пациентов с АГ был выше риск развития комбинированной конечной точки ($p=0,028$), при этом не отмечалось статистически значимого влияния на общую смертность ($p=0,526$). У "крепких" пациентов с АГ наличие ХСН сопровождалось повышением риска развития комбинированной конечной точки в 6,6 раза ($p=0,015$) и тенденцией к увеличению частоты развития смерти по любой причине ($p=0,079$). ССА способствовал увеличению риска развития комбинированной конечной точки и общей смерти у пациентов с АГ без ХСН в 4 и 3 раза, соответственно (при сравнении 1Б и 2Б групп), а у пациентов с АГ и ХСН — на 76,4% и 49,4%, соответственно (при сравнении 1А и 2А групп). При сочетании ССА и ХСН у пациентов с АГ отмечалась наиболее высокая частота развития комбинированной конечной точки (в 11,7 раз) и общей смерти (в 3,1 раза) по сравнению с пациентами с АГ без ХСН и без ССА.

Заключение. ХСН способствует значимому увеличению риска развития сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН как у "хрупких", так и у "крепких" пациентов с АГ. Продemonстрирована тенденция к увеличению частоты смерти по любой причине у "хрупких" пациентов с АГ при наличии ХСН. ССА увеличивает частоту развития комбинированной конечной точки и общей смерти у пациентов с АГ независимо от наличия ХСН. Сочетание ССА и ХСН у пациентов с АГ в наибольшей степени повышает риск развития комбинированной конечной точки и смерти по любой причине.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, синдром старческой астении, сердечно-сосудистая смертность, госпитализация по причине сердечной недостаточности, общая смертность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Сафроненко В. А.* — к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-6965-5019, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0002-9323-592X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.chugunova@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СННФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ССА — синдром старческой астении, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 17.01.2025

Рецензия получена 01.02.2025

Принята к публикации 19.02.2025



Для цитирования: Сафроненко В. А., Чесникова А. И. Частота развития неблагоприятных исходов у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия хронической сердечной недостаточности и синдрома старческой астении. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6261. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6261. EDN SQLHPX

Frequency of adverse outcomes in hypertensive patients aged 80 years and older depending on heart failure and frailty syndrome

Safronenko V. A., Chesnikova A. I.

Aim. To assess the frequency of adverse outcomes during 12-month follow-up in hypertensive (HTN) patients depending on heart failure (HF) and frailty syndrome (FS).

Material and methods. The study included 320 patients with HTN, who were divided by HF and FS into following groups: group 1A — patients with HTN, FS and HF ($n=84$), group 1B — patients with HTN, FS without HF ($n=77$), group 2A — patients with HTN, HF without FS ($n=84$), group 2B — patients with HTN and without HF and FS ($n=75$). The FS was identified using the "Age is not a hindrance" questionnaire, and the incidence of adverse outcomes (composite endpoint and all-cause mortality) was analyzed after 12 months. The composite endpoint was cardiovascular mortality and HF-related hospitalization rate.

Results. In HF, the risk of composite endpoint was 2,9 times higher in FS patients with hypertension ($p=0,028$), while there was no significant effect on all-cause mortality ($p=0,526$). In non-FS patients with HTN, HF was accompanied by a 6,6-fold increase in the risk of composite endpoint ($p=0,015$) and a tendency to an increase in all-cause mortality ($p=0,079$). FS contributed to an increase in the risk of composite endpoint and all-cause mortality in non-HF patients with HTN by 4 and 3 times, respectively (when comparing groups 1B and 2B), and in patients with HTN and HF — by 76,4% and 49,4%, respectively (when comparing groups 1A and 2A). With a combination of FS and HF, patients with HTN had the highest incidence of composite endpoint (11,7 times) and all-cause mortality (3,1 times) compared with patients with HTN without HF and FS.

Conclusion. HF contributes to a significant increase in the risk of cardiovascular mortality and hospitalization due to HF in hypertensive patients with and without FS. A tendency towards an increase in all-cause mortality was demonstrated in FS patients with HTN and HF. FS increases the incidence of composite endpoint and all-cause mortality in patients with HTN regardless of HF. The combination of FS and HF in patients with HTN increases the risk of composite endpoint and all-cause death to the greatest extent.

Keywords: heart failure, frailty syndrome, cardiovascular mortality, heart failure-related hospitalization, all-cause mortality.

Relationships and Activities: none.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Safronenko V.A.* ORCID: 0000-0002-6965-5019, Chesnikova A.I. ORCID: 0000-0002-9323-592X.

*Corresponding author:
v.chugunova@mail.ru

Received: 17.01.2025 **Revision Received:** 01.02.2025 **Accepted:** 19.02.2025

For citation: Safronenko V.A., Chesnikova A.I. Frequency of adverse outcomes in hypertensive patients aged 80 years and older depending on heart failure and frailty syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6261. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6261. EDN SQLHPX

Ключевые моменты

- Частота развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. наблюдения у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше при сочетании синдрома старческой астении и хронической сердечной недостаточности сопровождалась наибольшей частотой развития общего числа случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине сердечной недостаточности, а также смерти по любой причине, что, по-видимому, позволяет судить о потенцировании эффектов сопутствующих состояний.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. По данным Американской ассоциации сердца, распространенность ХСН увеличивается с возрастом и достигает у мужчин 6,9% в возрасте от 60 до 79 лет и 12,8% в возрасте 80 лет и старше, а среди женщин — 4,8% и 12,0%, соответственно [1].

С другой стороны, по мере старения увеличивается риск развития синдрома старческой астении (ССА). Так, по данным российского исследования "Хрусталь", включавшего пациентов старше 65 лет, которые наблюдались в поликлинике, распространенность ССА составила от 16,6% до 32,6% в зависимости от примененной модели [2].

Как известно наличие ХСН ухудшает прогноз, особенно у пожилых пациентов. Следует отметить, что ССА также ассоциируется с увеличением риска смертности в 1,8-2,3 раза, риска потери повседневной активности в 1,6-2,0 раза, риска госпитализации в 1,2-1,8 раза, риска инвалидности в 1,5-2,3 раза, а также риска падений и переломов в 1,2-2,8 раза [3].

Важно подчеркнуть, что данные ряда исследований демонстрируют ассоциацию ССА и ХСН [4]. Результаты исследования ARIC четко продемон-

Key messages

- The incidence of adverse outcomes during 12-month follow-up in patients with HTN aged 80 years and older with a combination of frailty syndrome and heart failure was accompanied by the highest cardiovascular mortality and heart failure-related hospitalization rates, as well as all-cause mortality, which apparently makes it possible to consider the potentiation of the effects of concomitant conditions.

стрировали влияние ССА на развитие дисфункции сердечно-сосудистой системы и прогрессирование ХСН, а следовательно, и повышение смертности у данной категории пациентов [5]. Кроме того, Wang X, et al. (2018г) в своей работе показали, что сочетание ССА и ХСН приводит к увеличению риска смерти на 70% [6].

Таким образом, в настоящее время активно изучается прогноз у пациентов старческого возраста при сочетании ХСН и ССА.

Цель исследования — анализ частоты развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. наблюдения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 80 лет и старше в зависимости от наличия ХСН и ССА.

Материал и методы

Дизайн и методика проведения настоящего исследования идентичны таковым в ранее опубликованной нами работе, посвященной изучению особенностей сосудистой ригидности у пациентов с АГ, ХСН и ССА в различных их сочетаниях [7]. Так, в работе приняли участие 320 пациентов с АГ (56,9% женщин и 43,1% мужчин) в возрасте $85,8 \pm 4,5$ лет. Набор пациентов осуществлялся в условиях амбулаторного приема в городских поликлиниках города Ростова-на-Дону.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов 80 лет и старше; наличие АГ, ХСН ПА-

IIБ стадии и II-IV функционального класса (ФК). Критерии невключения: наличие острого нарушения мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаки в течение последних 6 мес., ишемической болезни сердца в анамнезе, гемодинамически значимых пороков сердца, имплантированного электрокардиостимулятора, тяжелой патологии печени (повышение уровня трансаминаз в 5 раз и более нормы) или почек (скорость клубочковой фильтрации ≤ 30 мл/мин), злокачественных новообразований.

С учетом наличия ХСН и ССА все исследуемые были разделены на четыре клинические группы: 1А группа — пациенты с АГ, ССА и ХСН ($n=84$), 1Б группа — пациенты с АГ, ССА без ХСН ($n=77$), 2А группа — пациенты с АГ, ХСН без ССА ($n=84$), 2Б группа — пациенты с АГ без ХСН и без ССА ($n=75$).

По данным амбулаторных карт, анамнеза заболевания, результатов офисного измерения артериального давления (АД) и суточного мониторирования АД определяли наличие АГ.

Диагноз ХСН выставляли на основании клинических симптомов и признаков сердечной недостаточности (СН), данных эхокардиографии, а также уровня маркера СН N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2020) [8]. С помощью шкалы оценки клинического состояния (ШОКС в модификации В. Ю. Мареева, 2000) оценивали степень выраженности клинических признаков ХСН, для оценки толерантности к физической нагрузке использовали тест 6-мин ходьбы.

Диагностика ССА состояла из двух этапов. Для скрининга астении использовали опросник "Возраст не помеха". Если пациент набирал 3-4 балла, то для подтверждения ССА дополнительно выполняли краткую батарею тестов физического функционирования, динамометрию и тест Мини-Ког. Если пациент набирал ≥ 5 баллов по опроснику "Возраст не помеха" или ≤ 7 баллов по краткой батарее тестов физического функционирования и/или < 3 баллов по опроснику Мини-Ког, то с высокой долей вероятности судили о наличии ССА. Далее для подтверждения диагноза выполняли комплексную гериатрическую оценку [4].

Наличие факторов риска, сопутствующей патологии, данные физикального осмотра, а также результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, тестов, шкал и опросников у каждого пациента отражали в анкете.

Оценку приверженности лечению проводили при помощи опросника Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-8).

О частоте неблагоприятных исходов судили по данным опроса и анализа амбулаторных карт. Через 12 мес. наблюдения проводили оценку частоты развития комбинированной конечной точки и общей

смерти. За комбинированную конечную точку считали общее число случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН. С этой целью вызывали больных повторно на амбулаторный прием, а при невозможности самостоятельного визита, выполняли осмотр пациента на дому.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 13/19 от 05.09.2019). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программ STATISTICA 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 21.0, MedCalc (версия 9.3.5.0). Объем репрезентативной выборки, характеризующей генеральную совокупность по распространенности ССА, определяли при помощи формулы:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 p \cdot q}{\Delta^2},$$

где n — количество наблюдений в выборке; z_{α} — ошибка 1-го рода (при $\alpha=0,05$); p — распространенность признака в популяции; q — частота обратного события; Δ — предельная ошибка выборки. Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные показатели описывали с помощью средней выборочной и ошибки средней выборочной величины ($M \pm \sigma$). В случае отсутствия нормальности распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [$Q1$; $Q3$]. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для сравнения количественных показателей при нормальном распределении применялся критерий Стьюдента. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения, в этих случаях для статистического анализа количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни для двух независимых групп. Для сравнения трех и более групп пациентов использовали критерий ANOVA Краскела-Уоллиса. За критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p_{\text{мг}} < 0,05$.

Результаты

В ранее опубликованной нами работе было указано, что у преобладающего большинства пациентов, включенных в исследование, диагностировали III стадию гипертонической болезни (1А и 2А группы в 100% случаев, 1Б группа — в 92,9%,

Таблица 1

Анализ уровня NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов, включенных в исследование

Маркер	Группа	1А группа (АГ + ХСН + ССА) (n=84)	1Б группа (АГ + ССА без ХСН) (n=84)	2А группа (АГ+ХСН без ССА) (n=77)	2Б группа (АГ без ССА и без ХСН) (n=75)	Попарное сравнение групп	$P_{\text{мг}}$
NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q1; Q3]		697,9 [606,2;837,3]	244,5 [187,2;300,2]	460,2 [341,2;531,7]	106,2 [55,7;173,8]	$P_{1A-1B}<0,001$ $P_{2A-2B}<0,001$ $P_{1A-2A}<0,001$ $P_{1B-2B}=0,003$ $P_{1B-2A}<0,001$	$<0,001$

Примечание: P_{1A-1B} — различия между 1А и 1Б группами, P_{2A-2B} — различия между 2А и 2Б группами, P_{1A-2A} — различия между 1А и 2А группами, P_{1B-2B} — различия между 1Б и 2Б группами, P_{1B-2A} — различия между 1Б и 2А группами, $P_{\text{мг}}$ — суммарное межгрупповое сравнение.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ССА — синдром старческой астении, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

Анализ факторов риска и сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование

Показатель	1А группа, АГ + ХСН + ССА (n=84)	1Б группа, АГ + ССА без ХСН (n=84)	2А группа, АГ + ХСН без ССА (n=77)	2Б группа, АГ без ССА без ХСН (n=75)	P_{1A-1B} P_{2A-2B} P_{1A-2A} P_{1B-2B}	$P_{\text{мг}}$
Курение, %	7,1	5,9	10,4	9,3	$P_{1A-1B}=0,853$ $P_{2A-2B}=0,931$ $P_{1A-2A}=0,579$ $P_{1B-2B}=0,639$	0,903
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	23,4±2,1	28,2±0,4	32,1±2,0	30,3±0,4	$P_{1A-1B}=0,062$ $P_{2A-2B}=0,319$ $P_{1A-2A}=0,029$ $P_{1B-2B}=0,823$	0,481
Ожирение, %	9,9	16,7	23,4	14,7	$P_{1A-1B}=0,236$ $P_{2A-2B}=0,563$ $P_{1A-2A}=0,032$ $P_{1B-2B}=0,206$	0,582
СД 2 типа, %	31	17,9	24,7	16	$P_{1A-1B}=0,042$ $P_{2A-2B}=0,199$ $P_{1A-2A}=0,386$ $P_{1B-2B}=0,778$	0,089
ХБП, %	66,7	57,1	40,3	32	$P_{1A-1B}=0,203$ $P_{2A-2B}=0,293$ $P_{1A-2A}<0,001$ $P_{1B-2B}=0,001$	$<0,001$
ФП, %	50	29,8	24,7	17,3	$P_{1A-1B}=0,003$ $P_{2A-2B}=0,313$ $P_{1A-2A}<0,001$ $P_{1B-2B}=0,082$	$<0,001$
Анемия, %	23,8	10,7	15,6	13,3	$P_{1A-1B}=0,033$ $P_{2A-2B}=0,172$ $P_{1A-2A}=0,237$ $P_{1B-2B}=0,341$	0,193

Примечание: P_{1A-1B} — различия между 1А и 1Б группами, P_{2A-2B} — различия между 2А и 2Б группами, P_{1A-2A} — различия между 1А и 2А группами, P_{1B-2B} — различия между 1Б и 2Б группами, P_{1B-2A} — различия между 1Б и 2А группами, $P_{\text{мг}}$ — суммарное межгрупповое сравнение.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССА — синдром старческой астении, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

2Б группа — в 94,7%), II стадию гипертонической болезни — у 7,1% и 5,3% больных 1Б и 2Б групп, соответственно. Все больные имели очень высокий сердечно-сосудистый риск, а длительность АГ составила в среднем 22,1±2,2 года и была сопоставима у пациентов всех групп ($p>0,05$) [9].

Длительность течения ХСН у пациентов, включенных в исследование, составила 8,4±3,6 лет без значимых отличий между группами ($p>0,05$). Характеристики ХСН по стадиям в 1А и 2А группах не выявили статистически значимых отличий ($p>0,05$). Однако у "хрупких" пациентов с АГ и ХСН

значимо чаще регистрировали ХСН III ФК в сравнении с "крепкими" пациентами с АГ и ХСН (61,9% vs 45,5%, $p=0,036$), в то время как "крепкие" пациенты в большем проценте случаев имели ХСН II ФК (41,6% vs 28,6%, $p=0,041$), ХСН IV ФК имели 9,5% (1А группа) и 12,9% (2А группа) больных ($p=0,382$) [9].

По данным эхокардиографии СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) выявляли у 38,1% пациентов 1А группы и 76,6% пациентов 2А группы, СН с умеренно сниженной ФВ (СНунФВ) ЛЖ имели 45,2% и 14,3% больных 1А и 2А групп, соответственно, а у 16,7% пациентов 1А группы и 9,1% пациентов 2А группы регистрировали СН со сниженной ФВ (СНнФВ) ЛЖ ($p<0,001$). Следует отметить, что наименьший показатель ФВ ЛЖ по Симпсону отмечали у пациентов 1А группы (44,0 [42,4;47,32]), который статистически значимо отличался от аналогичного показателя у пациентов 1Б группы (52,8 [50,6;55,4]) и пациентов 2А группы (59,2 [57,79;60,54]), при $p<0,001$ и $p=0,002$, соответственно. Выявлены значимые различия между показателями ФВ ЛЖ больных 1Б и 2Б групп (62,2 [60,55;63,89]), и 1Б и 2А (59,2 [57,79;60,54]) групп, при $p=0,009$ и $p<0,092$, соответственно.

По уровням NT-proBNP также были получены значимые межгрупповые различия ($p<0,001$) (табл. 1). Так, у "крепких" пациентов с АГ без ХСН регистрировали наименьшее значение сывороточной концентрации NT-proBNP, среднее значение — менее порогового уровня 125 пг/мл. Наличие ХСН у "крепких" пациентов с АГ сопровождалось прогнозируемо более высоким уровнем NT-proBNP (в 4,3 раза, $p<0,001$) в сравнении с "крепкими" пациентами с АГ без ХСН. При оценке влияния ССА установили, что у "хрупких" пациентов с АГ без ХСН концентрация NT-proBNP в крови была выше в 2,3 раза ($p=0,003$) по сравнению с показателем у "крепких" пациентов с АГ без ХСН, что позволяет судить о влиянии ССА на уровень данного маркера. Межгрупповой анализ уровня NT-proBNP между пациентами с АГ и ХСН без ССА и АГ и ССА без ХСН свидетельствует о статистически более значимом влиянии ХСН на концентрацию NT-proBNP (460,2 пг/мл против 244,5 пг/мл, $p<0,001$), по сравнению с влиянием ССА. Следует отметить, что при сочетании ССА и ХСН у пациентов с АГ отмечались наибольшие значения концентрации NT-proBNP, которые в 2,9 раза ($p<0,001$) превышали аналогичный показатель в группе пациентов с АГ и ССА без ХСН и в 1,5 раза были выше уровня маркера у пациентов с АГ и ХСН без ССА ($p<0,001$).

Сравнительный анализ факторов риска и сопутствующей патологии позволил установить статистически значимо более высокий процент встречаемости анемии (на 13,1%, $p=0,033$), фибрилляции предсердий (на 20,2%, $p=0,003$) и сахарного диабета

2 типа (на 13,1%, $p=0,042$) у пациентов с АГ, ХСН и ССА в сравнении с пациентами с АГ и ССА без ХСН, а также фибрилляции предсердий (на 25,3%, $p<0,001$) и хронической болезни почек (на 26,4%, $p<0,001$) по сравнению с пациентами с АГ и ХСН без ССА (табл. 2). Следует отметить, что больные АГ и ХСН без ССА имели больший индекс массы тела ($p=0,029$), а также в 2,4 раза больший процент пациентов с ожирением ($p=0,032$) по сравнению с больными АГ и ХСН и наличием ССА [7].

Все больные на момент включения в исследование получали стандартную терапию по поводу АГ и/или ХСН в соответствии с существующими рекомендациями: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — 46,7%, антагонисты рецепторов ангиотензина II типа — 19,5%, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор — 8,4%, бета-адреноблокаторы — 24,8%, диуретики — 38,9%, блокаторы медленных кальциевых каналов — 23,1%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов — 24%, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа — 13,1%, статины — 36,5%. Квадротерапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор + антагонисты минералокортикоидных рецепторов + бета-адреноблокаторы + ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа) принимали 38,6% пациентов с СНнФВ и СНунФВ ЛЖ. Частота назначения различных классов препаратов в сравниваемых группах значимо не отличалась [9].

Анализ офисного измерения АД в исследуемых группах выявил статистически значимые отличия у "хрупких" пациентов с АГ и ХСН в сравнении с "крепкими" пациентами с АГ и ХСН. Так, уровень систолического АД (САД) составил $148\pm6,9$ мм рт.ст. vs $133,6\pm5,7$ мм рт.ст. ($p=0,047$), уровень диастолического АД (ДАД) — $69,9\pm8,4$ мм рт.ст. vs $78,3\pm6,8$ мм рт.ст. ($p<0,001$). В группе "хрупких" пациентов с АГ без ХСН средние значения САД и ДАД были $145,2\pm5,4$ и $72,6\pm5,6$ мм рт.ст., соответственно, у "крепких" пациентов с АГ без ХСН уровень САД и ДАД составил $137,4\pm7,3$ и $76,6\pm7,9$ мм рт.ст., без статистически значимых отличий ($p>0,05$) [9].

По результатам опросника Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-8) пациенты всех четырех исследуемых групп имели среднюю приверженность лечению (1А группа — $6,4\pm1,2$ балла, 1Б группа — $6,6\pm1,1$ балла, 2А группа — $6,4\pm1,1$ балла, 2Б группа — $6,5\pm1,2$ балла), которая статистически значимо не различалась ($p=0,591$).

При оценке частоты развития комбинированной конечной точки в течение 12 мес. наблюдения выявляли статистически значимые различия у пациентов исследуемых групп. Так, через 12 мес. наблюдения во всех исследуемых группах получены статистически

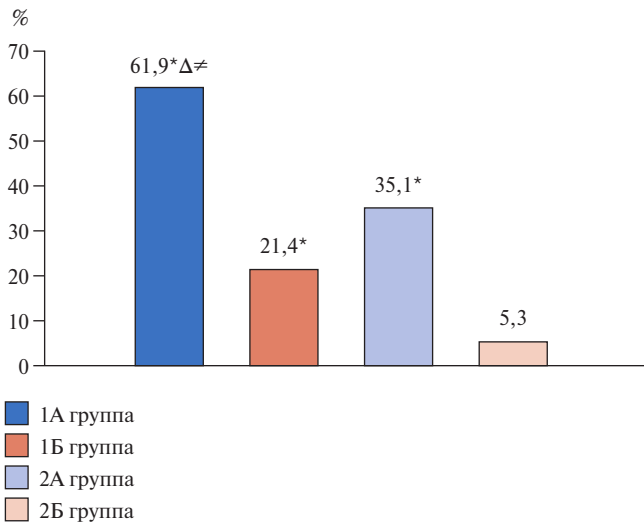


Рис. 1. Частота развития комбинированной конечной точки (общее число случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН) у пациентов клинических групп.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с 2Б группой, Δ — $p < 0,05$ при сравнении с 2А группой, ≠ — $p < 0,05$ при сравнении с 1Б группой.

значимые различия в частоте развития комбинированной конечной точки ($p_{\text{мг}} < 0,001$) (рис. 1).

Так, статистический анализ результатов настоящего исследования продемонстрировал, что у пациентов с АГ при отсутствии ССА и ХСН отмечался наименьший процент достижения комбинированной конечной точки при сравнении со всеми исследуемыми группами.

Следует отметить, что наличие ХСН как у "крепких" пациентов с АГ, так и "хрупких" пациентов с АГ сопровождалось прогнозируемо более высоким процентом развития общего числа случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН. Так, у "крепких" пациентов с АГ и ХСН в течение 12 мес. наблюдения в 6,6 раз чаще развивалась комбинированная конечная точка в сравнении с "крепкими" пациентами с АГ без ХСН ($p = 0,015$). У "хрупких" пациентов с АГ и ХСН частота развития комбинированной конечной точки регистрировалась в 2,9 раза чаще в сравнении с "хрупкими" пациентами с АГ без ХСН ($p = 0,028$).

При оценке влияния ССА на частоту развития комбинированной конечной точки также были выявлены статистически значимые различия. Установили, что у больных АГ и ХСН наличие сопутствующего ССА приводило к увеличению случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН со статистически значимым различием между 1А и 2А группами (на 76,4%, $p = 0,042$). Также у больных АГ без ХСН наличие ССА приводило к статистически значимому повышению частоты развития комбинированной конечной точки в 4 раза ($p = 0,003$) при сравнении 1Б с 2Б группой, преимущественно за счет сердечно-сосудистой смертности.

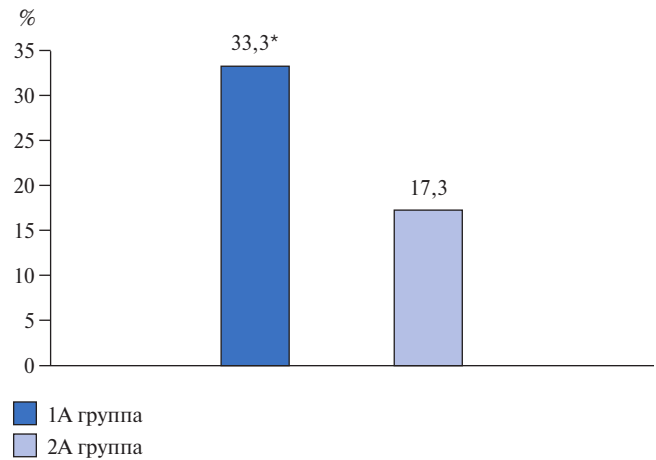


Рис. 2. Частота госпитализаций по причине декомпенсации СН у пациентов изучаемых групп.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с 2А группой.

С целью оценки степени влияния ССА или ХСН на частоту развития комбинированной конечной точки выполнили сравнительный анализ показателей между группой пациентов с АГ и ССА без ХСН (1Б группа) и группой с АГ и ХСН без ССА (2А группа). Полученные результаты продемонстрировали отсутствие достоверной разницы ($p = 0,731$), что позволяет судить о сопоставимом влиянии ХСН и ССА на риск развития сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН в течение 12 мес. наблюдения.

Следует отметить, что при сочетании ССА и ХСН у пациентов с АГ отмечалась наибольшая частота развития комбинированной конечной точки (61,9%, $p < 0,001$). Статистический анализ продемонстрировал, что сердечно-сосудистая смертность и госпитализация по причине СН в 1,8 раз чаще регистрировалась в сравнении с пациентами с АГ и ХСН без ССА ($p = 0,042$), в 2,9 раз чаще в сравнении с пациентами с АГ и ССА без ХСН ($p = 0,028$) и в 11,7 раз в сравнении с пациентами с АГ без ХСН и без ССА ($p < 0,001$), что отражает сочетанное влияние ХСН и ССА на частоту развития комбинированной конечной точки.

Далее был проведен анализ отдельных составляющих комбинированной конечной точки. Так, у пациентов с АГ, ССА и ХСН был выявлен статистически значимо больший процент госпитализаций по причине декомпенсации ХСН по сравнению с "крепкими" пациентами с АГ и ХСН (на 92,5%, $p = 0,017$) (рис. 2).

Анализ сердечно-сосудистой смертности продемонстрировал наименьший процент в группе пациентов с АГ без ХСН и без ССА (рис. 3). Однако увеличение риска смертности по сердечно-сосудистой причине сопровождалось при развитии ХСН у "крепких" пациентов с АГ в 3,4 раза ($p = 0,015$), а у "хрупких" пациентов без ХСН при наличии ССА — в 4 раза

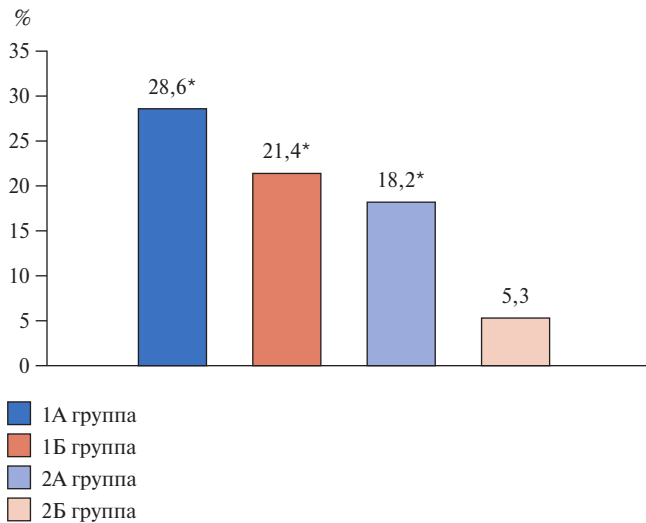


Рис. 3. Частота развития сердечно-сосудистой смерти у пациентов изучаемых групп.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с 2Б группой, $p_{\text{M}} = 0,002$.

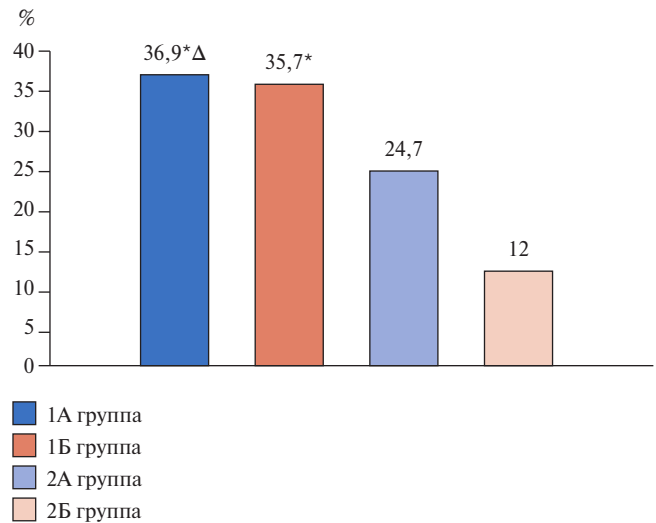


Рис. 4. Частота развития общей смертности у пациентов изучаемых групп.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с 2Б группой, Δ — $p < 0,05$ при сравнении с 2А группой, $p_{\text{M}} = 0,001$.

($p = 0,003$) по сравнению с пациентами с АГ без ХСН и без ССА. Следует отметить, что у "хрупких" пациентов (при сравнении 1А и 1Б групп) статистически значимой разницы выявлено не было ($p = 0,286$), т.е. развитие ХСН не приводило к дополнительному значимому увеличению риска сердечно-сосудистой смерти. А сочетание ССА и ХСН у пациентов с АГ дает наибольший процент сердечно-сосудистой смерти в сравнении с пациентами с АГ без ХСН и без ССА (в 5,4 раза, $p < 0,001$).

При анализе общей смертности наименьший процент регистрировали у пациентов с АГ без ХСН и без ССА (2Б группа) (рис. 4). У "хрупких" пациентов с АГ не было выявлено значимого влияния ХСН на риск развития смерти по любой причине ($p = 0,526$). В то время как у "крепких" пациентов с АГ отмечалась отчетливая тенденция к увеличению частоты развития общей смертности при наличии ХСН ($p = 0,079$). Однако пациентов с АГ и ХСН сопровождалось увеличением общей смертности на 49,4% ($p = 0,034$) (при сравнении 1А и 2А групп), а наличие ССА у больных АГ приводило к повышению в 3 раза риска общей смертности ($p < 0,001$) (при сравнении 1Б и 2Б групп). Следует отметить, что статистический анализ позволяет судить о сопоставимости вклада ХСН и ССА в общую смертность в изучаемых группах ($p = 0,129$). Важно подчеркнуть, что на фоне комбинации ХСН и ССА в 3,1 раза ($p < 0,001$) чаще регистрировали общую смертность, по сравнению с пациентами с АГ без ХСН и без ССА.

Обсуждение

По данным литературы, распространенность ХСН у лиц пожилого и старческого возраста достигает 80% [10]. В течение последних десятилетий достигнуты

значительные успехи в лечении ХСН. Однако несмотря на все достижения в области медицины, данная патология по-прежнему сопровождается крайне высокой смертностью [8]. Так, по данным исследования ЭПОХА-ХСН, смертность по любой причине у пациентов с ХСН в 10 раз выше в сравнении с общей популяцией, а средняя продолжительность жизни пациентов с ХСН I-II ФК составила 8,1 года, а у пациентов с ХСН III-IV ФК — 3,7 года [11]. Следует отметить, что среди ССЗ именно ХСН является основной причиной смертности у лиц пожилого и старческого возраста [12]. Декомпенсация ХСН является доминирующей причиной госпитализации пожилых пациентов в лечебные учреждения [13]. Следует отметить, что каждая повторная госпитализация пациента в связи с декомпенсацией ХСН еще больше увеличивает риск неблагоприятного исхода. Согласно отечественным данным, до 80% пациентов с СН в течение 2 лет повторно госпитализируются по причине декомпенсации ХСН [14]. В Соединенных Штатах Америки в связи с декомпенсацией ХСН ежегодно госпитализируются >1 млн больных [13]. А результаты метаанализа 60 исследований с участием 1,5 млн пациентов с СНнФВ продемонстрировали 86,5% суммарной однолетней выживаемости [15].

Вместе с тем наличие ССА у больных с ХСН неблагоприятно влияет на течение различных заболеваний, приводя к более тяжелому течению и усугубляя прогноз. Так, по данным литературы, частота встречаемости ССА у пациентов с ХСН отмечается в 87% случаев, причем с наибольшим преобладанием среди пациентов старческого возраста [16].

Имеются данные о том, что у госпитализированных пациентов по причине декомпенсации ХСН уровень госпитальной летальности значимо увеличи-

вается при наличии ССА [16]. Так, среди пациентов с декомпенсацией ХСН и не имеющих ССА уровень госпитальной летальности составил примерно 2,5%. В то время как госпитальная летальность у пациентов, имеющих ССА, составила в зависимости от степени тяжести астении от 13% до 70%.

Результаты нашего исследования продемонстрировали влияние ХСН на повышение риска развития общего числа случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН у пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше независимо от наличия ССА при наблюдении в течение 12 мес.

В свою очередь, и наличие ССА у пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше сопровождалось значимым увеличением риска развития комбинированной конечной точки как у пациентов с ХСН, так и без ХСН. Причем у "хрупких" пациентов с ХСН в подавляющем большинстве случаев показатель увеличивался за счет госпитализации по причине декомпенсации ХСН, а у "хрупких" пациентов без ХСН — преимущественно по причине сердечно-сосудистой смерти.

При сравнении результатов исследования между пациентами с АГ и ССА и без ХСН (1Б группа) и пациентами с АГ и ХСН и без ССА (2А группа) была выявлена сопоставимость влияния ХСН и ССА на риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с АГ 80 лет и старше.

Важно отметить, что как у "хрупких", так и у "крепких" пациентов с АГ наличие ХСН не приводило к статистически значимой разнице по частоте развития общей смерти.

Вместе с тем наличие ССА как у пациентов с АГ и ХСН, так и у пациентов с АГ без ХСН приводило к статистически значимо большему риску развития общей смертности, что позволяет судить о большем влиянии именно ССА на риск смерти по любой причине у пациентов в возрасте 80 лет и старше.

Сочетание ССА и ХСН, преимущественно СНунФВ и СНнФВ, у пациентов с АГ приводило к наибольшей частоте развития как комбинированной конечной точки и ее составляющих (сердечно-сосудистая смерть и госпитализация по причине СН), так и общей смерти, что свидетельствует о потенцировании эффектов сопутствующих состояний.

Ограничения исследования. Относительно небольшой объем выборки, обусловленный прежде всего возрастом пациентов (≥ 80 лет), включением в исследование больных со стабильным течением ХСН не ишемического генеза в условиях амбулаторного приема. При оценке частоты развития неблагоприятных исходов у "хрупких" пациентов с АГ и ХСН поправка на ФВ ЛЖ не проводилась. Предметом дальнейших исследований может служить выявление предикторов развития неблагоприятного исхода и разработка прогностической модели риска развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. у пациентов в возрасте 80 лет и старше с АГ и ХСН с учетом наличия ССА.

Заключение

Через 12 мес. наблюдения у пациентов с АГ при отсутствии ССА и ХСН отмечался наименьший риск развития как комбинированной конечной точки, так и отдельных ее составляющих, а также общей смертности.

Наличие ХСН значимо увеличивало риск развития комбинированной конечной точки и не влияло на развитие общей смерти у "хрупких" пациентов с АГ. Выявлена тенденция к увеличению частоты смерти по любой причине у "крепких" пациентов с АГ при развитии ХСН.

Следует отметить, что наличие ССА сопровождалось увеличением частоты развития не только комбинированной конечной точки, но и общей смерти у пациентов с АГ независимо от развития ХСН.

Выявлена сопоставимость влияния ХСН и ССА на риск развития неблагоприятных исходов у пациентов с АГ 80 лет и старше.

При сочетании ССА и ХСН у пациентов с АГ отмечалась наибольшая частота развития комбинированной конечной точки, ее составляющих (общего числа случаев сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН) и общей смерти, что позволяет судить о потенцировании эффектов сопутствующих состояний.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, et al. Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*. 2020;22(8):1342-56. doi:10.1002/ehfj.1858.
- Turusheva AV, Frolova EV, Bogdanova TA. The prevalence of senile asthenia syndrome and its effect on functional status, depending on the diagnostic model used: the results of the "Hrustal" study. *Rossiiskij semejnyj vrach*. 2021;25(1):35-43. (In Russ.) Турушева А.В., Фролова Е.В., Богданова Т.А. Распространенность синдрома старческой астении и его влияние на функциональный статус в зависимости от используемой диагностической модели: результаты исследования "Хрусталь". *Российский семейный врач*. 2021;25(1):35-43. doi:10.17816/RFD61632.
- Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1163.e1-1163.e17. doi:10.1016/j.jamda.2016.09.010.
- Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020;(1):11-46. (In Russ.) Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации "Старческая астения". *Российский журнал гериатрической медицины*. 2020;(1):11-46. doi:10.37586/2686-8636-1-2020-11-46.
- Orlova YA, Tkacheva ON, Arutyunov GP, et al. Features of diagnosis and treatment of chronic heart failure in elderly and senile patients. Expert opinion from the Society of Heart Failure Specialists, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the Eurasian Association of Therapists. *Kardiologia*. 2018;58(12S):42-72. (In Russ.) Орлова Я.А., Ткачева О.Н., Арутюнов Г.П. и др. Особенности диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности у пациентов пожилого и старческого возраста. Мнение экспертов Общества специалистов по сердечной недостаточности,

- Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Евразийской ассоциации терапевтов. Кардиология. 2018;58(12S):42-72. doi:10.18087/cardio.2560.
6. Wang X, Zhou C, Li Y, et al. Prognostic Value of Frailty for Older Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. Biomed Res Int. 2018;2018:8739058. doi:10.1155/2018/8739058.
7. Safronenko VA, Chesnikova AI, Sementsova NA. Features of vascular rigidity in patients with arterial hypertension in combination with chronic heart failure and senile asthenia syndrome. Arterial Hypertension. 2022;28(6):659-68. (In Russ.) Сафроненко В.А., Чесникова А.И., Семенцова Н.А. Особенности сосудистой ригидности у пациентов с артериальной гипертензией при сочетании с хронической сердечной недостаточностью и синдромом старческой астении. Артериальная гипертензия. 2022; 28(6):659-68. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-6-659-668.
8. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галаявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN WKIDLJ.
9. Safronenko VA, Chesnikova AI. Treatment of comorbid patients over 80 years old: Focus at arterial hypertension (analysis of real clinical practice). Therapy. 2023;9(8):38-46. (In Russ.) Сафроненко В.А., Чесникова А.И. Лечение коморбидных пациентов старше 80 лет: фокус на артериальную гипертензию (анализ реальной клинической практики). Терапия. 2023;9(8):38-46. doi:10.18565/therapy.2023.8.38-46.
10. Krivoshepova KE, Vegner EA, Barbarash OL. Frailty syndrome as an independent predictor of adverse prognosis in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2022; 62(3):89-96. (In Russ.) Кривошапова К.Е., Вегнер Е.А., Барбараш О.Л. Синдром старческой астении как независимый предиктор неблагоприятного прогноза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2022;62(3): 89-96. doi:10.18087/cardio.2022.3.n1206.
11. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА—ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
12. Bottle A, Dani K, Benedict H, et al. Frailty and co-morbidity predict first hospitalisation after heart failure diagnosis in primary care: population-based observational study in England. Age Ageing. 2019;48(3):347-54. doi:10.1093/ageing/afy194.
13. Virani S, Alonso A, Benjamin E, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2020;141(9):e139-e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
14. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV. The risks of re-hospitalization of patients with heart failure with prolonged follow-up in a specialized center for the treatment of heart failure and in real clinical practice. Kardiologiya. 2020;60(3):59-69. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В. Риски повторной госпитализации пациентов с ХСН при длительном наблюдении в специализированном центре лечения ХСН и в реальной клинической практике. Кардиология. 2020;60(3):59-69. doi:10.18087/cardio.2020.3.n1002.
15. Jones N, Roalfe A, Adoki I, et al. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2019;21(11):1306-25. doi:10.1002/ehf.1594.
16. Podobed IV, Proshchayev KI, Akhmedov TA, et al. Geriatric aspects of the course of chronic heart failure. Modern Problems of Health Care and Medical Statistics. 2021;(1):303-25. (In Russ.) Подобед И.В., Прошчаев К.И., Ахмедов Т.А. и др. Гериатрические аспекты течения хронической сердечной недостаточности. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2021;(1):303-25. doi:10.24411/2312-2935-2021-00022.



Определение нуждаемости в паллиативной медицинской помощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состава тела

Шевцова В. И., Пашкова А. А., Красноруцкая О. Н.

Цель. Определение потребности в паллиативной медицинской помощи (ПМП) пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от состава тела.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 298 человек (115 мужчин и 183 женщины, средний возраст — 61 [53;69] год), которые были разделены на 5 групп в зависимости от состава тела — наличия ожирения и саркопении. Определялись фракция выброса левого желудочка, значения маркеров N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и галектина-3. Для оценки выживаемости проводился анализ методом Каплана-Майера, для оценки влияния факторов — регрессия Кокса.

Результаты. При анализе потребности в ПМП у пациентов с ХСН в зависимости от состава тела установлено, что максимальные значения срока возникновения потребности в паллиативной помощи характерны для пациентов без нарушения состава тела, а минимальные — для пациентов с саркопеническим ожирением. По результатам регрессии Кокса выявлено статистически значимое увеличение отношения рисков возникновения показаний к ПМП при увеличении отношения индекса мышечной массы к индексу массы тела (ИММ/ИМТ) на 1 — в 22,9 раз ($p<0,001$), при увеличении ФК на 1 — в 1,99 раз ($p<0,001$), при увеличении уровня галектина на 1 нг/мл — в 1,02 раза ($p=0,002$), при снижении индекса Бартела на 1 — в 0,96 раз ($p<0,001$) и при наличии саркопении — в 3,71 раз ($p<0,001$).

Заключение. Состав тела пациентов с ХСН влияет на функциональную активность пациента, а значит и на потребность пациентов в оказании ПМП.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, паллиативная помощь, состав тела, саркопения, саркопеническое ожирение.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия.

Шевцова В. И.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, ORCID: 0000-0002-1707-436X, Пашкова А. А. — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой поликлинической терапии, ORCID: 0009-0002-9026-7763, Красноруцкая О. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии, ORCID: 0000-0003-4796-7334.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
shevvi17@yandex.ru

ИММ/ИМТ — отношение индекса мышечной массы к индексу массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ПМП — паллиативная медицинская помощь, РФ — Российская Федерация, СОЖ — саркопеническое ожирение, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 10.09.2024

Рецензия получена 10.10.2024

Принята к публикации 27.11.2024



Для цитирования: Шевцова В. И., Пашкова А. А., Красноруцкая О. Н. Определение нуждаемости в паллиативной медицинской помощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от состава тела. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6126. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6126. EDN SZAESC

Assessment of the need for palliative care in patients with heart failure depending on body composition

Shevtsova V. I., Pashkova A. A., Krasnorutskaya O. N.

Aim. To assess the need for palliative care (PC) in patients with heart failure (HF) depending on body composition.

Material and methods. The study involved 298 people (115 men and 183 women, mean age — 61 [53;69] years), who were divided into 5 groups depending on body composition — obesity and sarcopenia. Left ventricular ejection fraction, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and galectin-3 markers were determined. Kaplan-Meier analysis was performed to assess survival, while Cox regression — the influence of factors.

Results. The maximum values of the time of need for PC are characteristic of patients without body composition disorders, and the minimum ones are for patients with sarcopenic obesity. According to Cox regression, a significant increase in hazard ratio for PC indications occurrence was revealed as 22,9 times ($p<0,001$) with an increase in muscle mass index to body mass index ratio (MMI/BMI) by 1; 1,99 times ($p<0,001$) with an increase in functional class by 1; 1-1,02 times ($p=0,002$) with an increase in the galectin level by 1 ng/mL; 0,96 times ($p<0,001$) with a decrease in the Barthel index by 1; and 3,71 times ($p<0,001$) in the presence of sarcopenia.

Conclusion. The body composition of patients with HF affects the functional activity of the patient, and therefore the need for PC in patients.

Keywords: heart failure, palliative care, body composition, sarcopenia, sarcopenic obesity.

Relationships and Activities: none.

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Shevtsova V. I.* ORCID: 0000-0002-1707-436X, Pashkova A. A. ORCID: 0009-0002-9026-7763, Krasnorutskaya O. N. ORCID: 0000-0003-4796-7334.

*Corresponding author:
shevvi17@yandex.ru

Received: 10.09.2024 Revision Received: 10.10.2024 Accepted: 27.11.2024

For citation: Shevtsova V. I., Pashkova A. A., Krasnorutskaya O. N. Assessment of the need for palliative care in patients with heart failure depending on body composition. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6126. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6126. EDN SZAESC

Ключевые моменты

- Нарушения состава тела влияют на потребность пациентов с хронической сердечной недостаточностью в паллиативной медицинской помощи; у пациентов без саркопении она в 4 раза меньше по сравнению с пациентами с саркопенией.
- Отношение индекса мышечной массы к индексу массы тела, функциональный класс, уровень галектина, индекс Бартела, а также наличие саркопении вошли в модель пропорциональных рисков возникновения показаний к паллиативной медицинской помощи.

Key messages

- Body composition disorders affect the need for palliative care in patients with heart failure; in patients without sarcopenia, it is 4 times less than in patients with sarcopenia.
- Muscle mass index to body mass index ratio, functional class, galectin level, Barthel index, and sarcopenia were included in the proportional hazards model for indications for palliative care.

Паллиативная медицинская помощь (ПМП) оказывается пациентам на терминальном этапе заболевания. В актуальной версии федерального закона об основах охраны здоровья граждан является отдельным видом медицинской помощи и представляет собой триаду — медицинские вмешательства, уход и психологическая поддержка¹.

В мире в ПМП нуждается >40 млн человек, при этом структура нозологий представлена как онкологическими, так и соматическими заболеваниями [1].

В Российской Федерации (РФ) паллиативная медицина является молодым, развивающимся направлением медицины. При этом большая часть исследований потребности в ПМП проводилась на онкологических пациентах [2].

Однако пациенты с соматической патологией также нуждаются в этом виде медицинской помощи. С учетом распространённости сердечно-сосудистых заболеваний в РФ, пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) представляют собой достаточно большой пул претендентов на оказание ПМП [3].

Согласно Приказу Минздрава России и Министерства труда и социальной защиты РФ 345н/372н от 31.05.2019 для определения нуждаемости в ПМП необходимо, чтобы заболевание пациента входило в группы нозологий. Далее для присвоения паллиативного статуса пациенту необходимо иметь не менее 2 из 3 общих показаний (ухудшение состояния, похудение на 10% за полгода, снижение функциональной активности). При наличии 2 общих показаний требуется оценка показаний по группам заболеваний. Для пациентов с ХСН такими показаниями будут являться 3-4 функциональный класс (ФК) заболевания, фракция выброса (ФВ) <25%, >3 госпитализаций за последний год.

Известно, что на функциональное состояние пациента влияет саркопения. Саркопения — заболевание поперечно-полосатой мускулатуры, при котором снижается мышечная сила, функция и масса [4]. Исследования показывают, что распространенность саркопении у пациентов с ХСН достаточно высока [5-7]. В связи с этим целью настоящего исследования было определение потребности в ПМП пациентов с ХСН в зависимости от состава тела.

Материал и методы

В поперечном описательном обсервационном исследовании приняли участие 298 человек (115 мужчин и 183 женщины, средний возраст — 61 [53;69] год), давшие согласие на участие в исследовании. Протокол и дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследования являлись: подтвержденная, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, ХСН, вследствие сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонической болезни, отсутствие выраженных отеков. Критериями исключения были наличие у пациента ХСН другой этиологии, декомпенсированная ХСН, выраженный отечный синдром, невозможность пройти биоимпедансометрию.

С целью оценки состава тела всем пациентам было проведено анкетирование по опроснику SARC-F, выполнена кистевая динамометрия (с помощью электронного ручного медицинского динамометра ДМЭР-120-0,5), биоимпедансометрия (использовался анализатор Tanita BC-731), тест "скорость ходьбы на 4 м". Критерием диагностики саркопении являлись: >4 баллов по опроснику SARC-F, снижение скорости ходьбы <0,8 м/с, а также снижение мышечной массы по результатам проведения биоимпедансометрии. Критерием диагностики ожирения являлся индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Для определения клинического состояния пациента

¹ Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011г № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений					Уровень значимости различий (p)
		1 (сниженная масса + саркопения)	2 (нормальная масса + саркопения)	3 (нормальная масса без саркопениии)	4 (ожирение + саркопениии)	5 (ожирение без саркопениии)	
Возраст, лет	Me	60	61	65	59	59	0,369
	Q1-Q3	53-69	54-68	53-71	52-66	51-67	
ИМТ, кг/м ²	Me	16,7	26,6	24,9	33,2	33,5	<0,001* P ₁₋₂ <0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₁₋₄ <0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₄ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₃₋₅ <0,001*
	Q1-Q3	15,7-17,9	24,3-28,0	21,6-26,8	31,7-35,0	32,1-35,4	
SARC-F, баллы	Me	8	7	2	7	1	<0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₃ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₄₋₅ <0,001*
	Q1-Q3	6-9	5-9	1-2	5-8	1-2	
Скорость ходьбы, м/с	Me	0,4	0,3	1,6	0,4	1,5	<0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₃ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₄₋₅ <0,001*
	Q1-Q3	0,2-0,6	0,2-0,6	1,2-1,9	0,2-0,6	1,1-1,8	
Динамометрия (среднее), кг	Me	11	11	29	10	30	<0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₃ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₄₋₅ <0,001*
	Q1-Q3	8-15	8-14	23-33	7-14	24-37	
ИММ/ИМТ	Me	0,51	0,45	0,81	0,44	0,80	<0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₃ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₄₋₅ <0,001*
	Q1-Q3	0,41-0,59	0,34-0,50	0,69-0,87	0,37-0,52	0,67-0,84	
Мышечная масса, %	Me	20	15	25	17	26	<0,001* P ₁₋₂ =0,001* P ₁₋₃ =0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₃ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₄₋₅ <0,001*
	Q1-Q3	16-24	12-18	23-28	14-21	23-28	
Фракция выброса левого желудочка, %	Me	30	38	39	59,5	57	<0,001* P ₁₋₂ <0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₁₋₄ <0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₄ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₃₋₅ <0,001*
	Q1-Q3	27-36	37-45	37-49	53-64	52-61	

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Статистические показатели	Группы наблюдений					Уровень значимости различий (p)
		1 (сниженная масса + саркопения)	2 (нормальная масса + саркопения)	3 (нормальная масса без саркопии)	4 (ожирение + саркопения)	5 (ожирение без саркопии)	
ФК	Me	3	3	2	3	3	<0,001*
	Q1-Q3	3-4	2-3	2-3	2-3	2-3	P ₁₋₂ <0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₁₋₄ <0,001* P ₁₋₅ <0,001*
ТШХ, м	Me	153	279	400	192	288	<0,001*
	Q1-Q3	68-170	226,5-380,5	285-413	159,5-319,5	267-369	P ₁₋₂ <0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₁₋₄ <0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₃ =0,006* P ₂₋₄ =0,032* P ₃₋₄ <0,001* P ₃₋₅ =0,046* P ₄₋₅ =0,027*
NT-proBNP, пг/мл	Me	2171	1282,5	1299,5	641,6	482,8	<0,001*
	Q1-Q3	1206,2-2605	707,05-2015,1	657,3-2038,6	394,75-890,95	386,6-642,8	P ₁₋₂ =0,009* P ₁₋₃ =0,048* P ₁₋₄ <0,001* P ₁₋₅ <0,001* P ₂₋₄ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₃₋₅ <0,001*
Индекс Бартела, баллы	Me	32	60	52	34,5	36	<0,001*
	Q1-Q3	21-41	51-68,5	44-62	28-40	28-44	P ₁₋₂ <0,001* P ₁₋₃ <0,001* P ₂₋₄ <0,001* P ₂₋₅ <0,001* P ₃₋₄ <0,001* P ₃₋₅ <0,001*

Примечание: * — различия между группами статистически значимы при p<0,05.

Сокращения: ИММ/ИМТ — отношение индекса мышечной массы к индексу массы тела, ИМТ — индекс массы тела, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

с ХСН и ФК была использована шкала, утвержденная клиническими рекомендациями и одобренная Минздравом России — шкала оценки клинического состояния (ШОКС), и тест с 6-минутной ходьбой, а также — измерение ФВ левого желудочка (ЛЖ) при помощи УЗИ-аппарата "Vivid E95" ("General Electric", США). Помимо этого, в группах проводилась оценка маркера N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Показатели NT-proBNP определялись методом иммуноферментного анализа с помощью наборов ELISA Kit for NT-ProBNP (Cloud-Clone Corp., КНР).

Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от состава тела — наличия ожирения и саркопии. 1 группа: сниженная масса + саркопения (n=45); 2 группа: нормальная масса + саркопения (n=79); 3 группа: нормальная масса без саркопии (n=49); 4 группа: ожирение + саркопения (n=72); 5 группа: ожирение без саркопии (n=53).

В течение 4 лет проводилось динамическое ежеквартальное наблюдение за пациентами с оценкой точки нуждаемости в ПМП. Точка нуждаемости в ПМП — это время, когда у пациента регистрировались не менее 2 общих и не менее 1 частного показателя к оказанию ПМП. В этом случае пациенту оформлялось медицинское заключение и присваивался статус паллиативного.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excell 2010. Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 25.0. С целью определения целесообразности применения методов параметрического анализа, каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет ее соответствия закону нормального распределения, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Данные во всех группах,

Таблица 2

Вероятность возникновения необходимости в ПМП в течение 4 лет с момента начала наблюдения

Временной интервал, мес.	Число пациентов, оставшихся под наблюдением к началу интервала (которым пока не понадобилась ПМП)	Число пациентов, выбывших в течение интервала	Риск наступления конечной точки (необходимости в ПМП)		Безрецидивная выживаемость (вероятность, что к концу периода ПМП не понадобится)
			Абс.	%	
У всех пациентов					
В момент начала наблюдения	298	119	119	39,9	60,1
42-45	23	1	276	92,6	7,4
≥45	22	наблюдение прекращено			
У пациентов без саркопении					
В момент начала наблюдения	102	33	33	32,4	67,6
42-45	15	1	88	86,3	13,7
≥45	14	наблюдение прекращено			
У пациентов с саркопенией					
В момент начала наблюдения	196	86	86	43,9	56,1
42-45	8	0	188	95,9	4,1
≥45	8	наблюдение прекращено			
2 группа (пациенты с саркопенией и нормальной массой тела)					
В момент начала наблюдения	79	0	0	0,0	100,0
42-45	5	0	74	93,7	6,3
≥45	5	наблюдение прекращено			
3 группа (пациенты без саркопении и нормальной массой тела)					
В момент начала наблюдения	49	0	86	0,0	100,0
42-45	14	1	188	73,5	26,5
≥45	13	наблюдение прекращено			
4 группа (пациенты с саркопеническим ожирением)					
В момент начала наблюдения	72	41	41	56,9	43,1
42-45	3	0	69	95,8	4,2
≥45	3	наблюдение прекращено			
5 группа (пациенты без саркопении и ожирением)					
В момент начала наблюдения	53	33	33	62,3	37,7
42-45	1	0	52	98,1	1,9
≥45	1	наблюдение прекращено			

Сокращение: ПМП — паллиативная медицинская помощь.

Таблица 3

Срок наступления показаний к ПМП в зависимости от состава тела

Группа	Количество пациентов	Медиана срока наступления показаний к ПМП	Среднее время наступления показаний к ПМП
Все пациенты	179	19,0±0,9 мес. (95% ДИ: 17,3-20,7)	22,1±0,9 мес. (95% ДИ: 20,3-23,9)
Пациенты без саркопении	69	25,0±1,6 мес. (95% ДИ: 22,0-28,1)	27,9±1,4 мес. (95% ДИ: 25,2-30,6)
Пациенты с саркопенией	110	17,0±0,9 мес. (95% ДИ: 15,3-18,7)	18,5±1,1 мес. (95% ДИ: 16,4-20,6)
2 группа (пациенты с саркопенией с нормальной массой тела)	79	18,0±1,0 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 16-20)	20,2±1,2 мес. (95% ДИ: 17,9-22,5)
3 группа (пациенты без саркопении и нормальной массой тела)	49	28,0±2,8 мес. (95% ДИ: 22,5-33,5)	30,1±1,7 мес. (95% ДИ: 26,9-33,4)
4 группа (пациенты с саркопеническим ожирением)	31	11,0±3,2 мес. (95% ДИ: 4,8-17,2)	14,2±2,2 мес. (95% ДИ: 9,8-18,5)
5 группа (пациенты с ожирением и без саркопении)	20	20,0±0,7 мес. (95% ДИ: 18,6-21,4)	22,1±0,9 мес. (95% ДИ: 20,3-23,9)

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ПМП — паллиативная медицинская помощь.

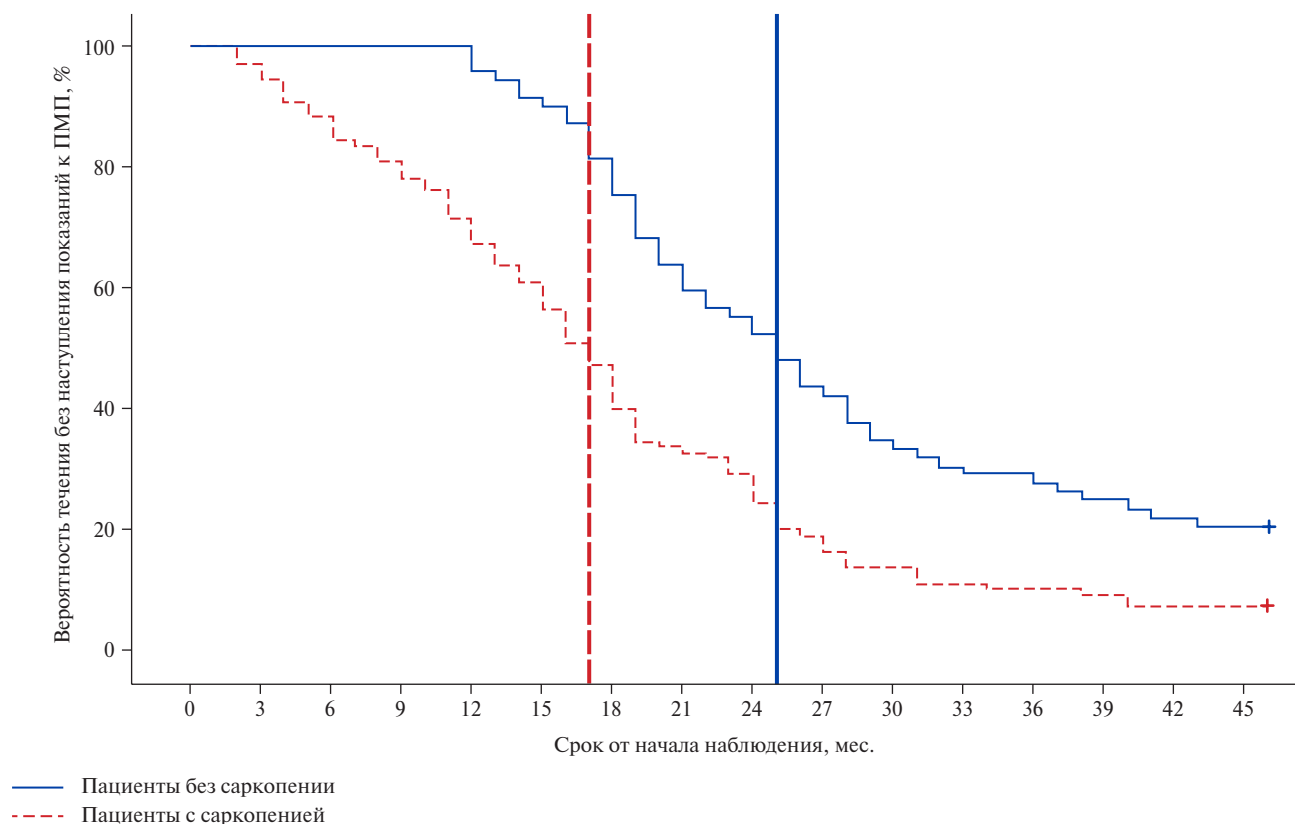


Рис. 1. Кривая Каплана-Мейера в зависимости от наличия саркопении.

Сокращение: ПМП — паллиативная медицинская помощь.

Таблица 4
Значение базового риска наступления точки
нуждаемости в ПМП для разных временных периодов
(максимальный срок — 45 мес.)

Временные периоды, мес.	Значение базового риска $h_0(t)$
3	2,3
6	2,8
9	3,1
12	3,8
15	4,6
18	6,4
21	8,1
24	9,6
27	12,1
30	13,9
33	15,5
36	16,1
38	17,1
42	18,6
45	19,0

включенных в работу, имели распределение, отличное от нормального, поэтому материалы исследования были статистически обработаны с использо-

ванием методов непараметрического анализа. В качестве меры центральной тенденции указывалась медиана (Me), а меры изменчивости — межквартильный интервал (Q1-Q3).

Для анализа половой структуры в различных группах использован точный критерий Фишера. Для оценки наличия статистически значимых различий между изучаемыми параметрами в 5 группах на каждом этапе использовался Н-критерий Краскера-Уоллиса. При наличии значимых межгрупповых различий выполнялись апостериорные парные сравнения групп между собой попарно с помощью критерия Данна. Для снижения вероятности возникновения ошибок первого рода уровень значимости межгрупповых различий корректировался с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки выживаемости проводился анализ методом Каплана-Мейера, для оценки влияния факторов — регрессия Кокса.

Результаты

Пациенты, принявшие участие в исследовании, в 100% случаях страдали гипертонической болезнью,

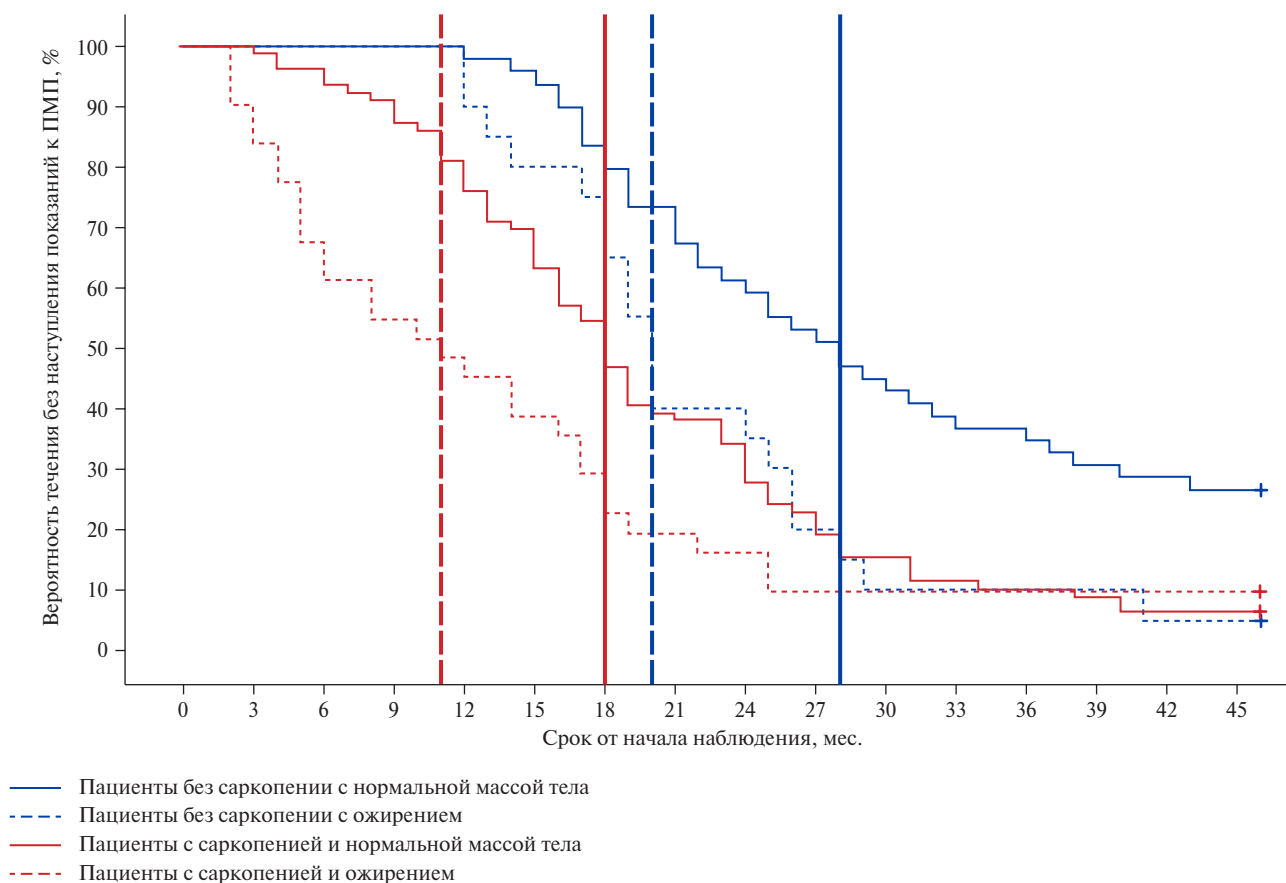


Рис. 2. Кривая Каплана-Мейера для пациентов с разным составом тела.

Сокращение: ПМП — паллиативная медицинская помощь.

у 75% была ишемическая болезнь сердца, 45% перенесли инфаркт миокарда. Все пациенты получали лечение согласно актуальным клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, статистически значимых различий по принимаемой терапии выявлено не было. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

На первом этапе оценивался срок возникновения так называемой точки нуждаемости в ПМП.

Определялась вероятность того, что показания к ПМП не возникнут в течение срока наблюдения (табл. 2). Для пациентов первой группы анализ не проводился, поскольку они нуждались в ПМП на момент начала наблюдения.

На втором этапе оценивали зависимость доли пациентов, у которых ожидается появление показаний к ПМП, в зависимости от длительности наблюдения. При выполнении анализа с помощью метода Каплана-Мейера из расчета были исключены пациенты, которые сразу же имели показания к ПМП. Аналогично первому этапу анализ не проводился для пациентов первой группы. Срок наступления показаний представлен в таблице 3.

На рисунках 1 и 2 представлены кривые Каплана-Мейера для пациентов в зависимости от наличия саркопении и по группам.

На третьем этапе была проведена оценка зависимости изменений вероятности наступления показаний к ПМП от изучаемых в работе параметров.

При оценке комплексного влияния факторов на риск возникновения показаний к ПМП с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) * \exp(3,133 * X_1 + 0,686 * X_2 + 0,024 * X_3 - 0,044 * X_4 + 1,311 * X_5),$$

где $h_i(t)$ — прогнозируемый риск наступления точки нуждаемости в ПМП для i -го пациента за определенный период времени (в %), $h_0(t)$ — базовый риск наступления точки нуждаемости в ПМП за определенный временной период t (в %), X_1 — индекс мышечной массы (ИММ)/ИМТ, %, X_2 — ФК, X_3 — уровень галектина, нг/мл, X_4 — индекс Бартела, баллы, X_5 — наличие саркопении (0 — нет, 1 — есть).

Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Значения базового риска наступления точки нуждаемости в ПМП для разных временных периодов наблюдения представлены в таблице 4.

Таблица 5

Изменение вероятности возникновения показаний к ПМП в зависимости от влияния показателей, изучаемых в работе

Фактор риска	Изменение рисков при наличии фактора или при увеличении его на 1 ед.		p
	Отношение рисков	95% доверительный интервал	
ИММ/ИМТ	22,946	7,145-73,691	<0,001*
ФК	1,986	1,642-2,4	<0,001*
Уровень галектина	1,024	1,008-1,04	0,002
Индекс Бартела	0,957	0,947-0,967	<0,001*
Наличие саркопении	3,710	2,337-5,89	<0,001*

Примечание: * — влияние фактора статистически значимо.

Сокращения: ИММ/ИМТ — отношение индекса мышечной массы к индексу массы тела, ФК — функциональный класс.

Изменение рисков наступления точки нуждаемости в ПМП в зависимости от увеличения значения фактора указано в таблице 5.

В соответствии с результатами проведенного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение отношения рисков возникновения показаний к ПМП при увеличении ИММ/ИМТ на 1 — в 22,9 раз ($p < 0,001$), при увеличении ФК на 1 — в 1,99 раз ($p < 0,001$), при увеличении уровня галектина на 1 нг/мл — в 1,02 раза ($p = 0,002$), при снижении индекса Бартела на 1 — в 0,96 раз ($p < 0,001$) и при наличии саркопении — в 3,71 раз ($p < 0,001$).

Обсуждение

ХСН является исходом сердечно-сосудистой патологии, которой в настоящий момент отводится первое место среди причин смертности населения. РФ относится к странам с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В настоящий момент ХСН встречается у 7% популяции [8]. В связи с этим вопрос потребности пациентов с ХСН в оказании ПМП является актуальным. Однако, несмотря на это, исследования, посвященные аспектам оказания ПМП пациентам с ХСН, единичны [9].

Согласно Положению об организации оказания ПМП, снижение функциональной активности пациента является показанием к оказанию ПМП. Саркопения определяет функциональную активность пациента, в связи с чем в настоящей работе рассмотрен вопрос прогнозирования возникновения точки нуждаемости в ПМП в зависимости от состава тела пациентов. Определено, что без саркопении без рецидивная выживаемость (т.е. потребность в ПМП) пациентов в 4 раза меньше по сравнению с пациентами с саркопенией. При анализе потребности в ПМП у пациентов с ХСН в зависимости от состава тела установлено, что максимальные значения без рецидивной выживаемости характерны для пациентов без нарушения состава тела — с нормальной массой тела и без саркопении. В то же время минимальный показатель характерен для пациентов с саркопеническим ожирением (СОж). При оценке срока наступле-

ния показаний к оказанию ПМП вызывают интерес также минимальные значения в группе пациентов с СОж. Следует отметить, что для пациентов с СОж характерны более высокие показатели ФВ ЛЖ, соответствующие ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ). ХСНсФВ — фенотип ХСН, характерный для пациентов пожилого возраста и встречающийся чаще у женщин [10]. Таким образом, можно прогнозировать более высокую потребность в ПМП у пациентов с ХСНсФВ.

При этом обращает на себя внимание факт, что в нашем исследовании пациенты с ХСНнФВ имели лучший прогноз, а параметр ФВ ЛЖ не был включен в прогностическую модель. Мы предлагаем связать это с ограничениями исследования — в исследуемой выборке не было пациентов с ФВ ЛЖ $< 25\%$, а именно это значение является показанием к ПМП согласно актуальной нормативной базе. Рубаненко О.А. и др. изучались пациенты ХСН III-IV ФК, удовлетворяющие критериям включения в программу оказания паллиативной помощи [11]. Авторы получили схожие с нашими результаты: ХСНнФВ встречалась менее, чем у 40% исследуемых. Shiga T, et al. изучили 1245 пациентов с ХСН, из которых ФВ ЛЖ была $< 40\%$ только у 36% исследуемых [12]. Авторы указывают на отсутствие значимых различий в показателях смертности в группах пациентов с разной ФВ ЛЖ. Подобные результаты требуют дальнейшего изучения пациентов с фенотипом ХСНсФВ.

При оценке комплексного влияния факторов на риск возникновения показаний к ПМП в модель пропорциональных рисков вошли следующие параметры: ИММ/ИМТ, %, ФК, уровень галектина, индекс Бартела, а также наличие саркопении. Следует отметить, что ФК и индекс Бартела являются факторами, определяющими потребность в ПМП. Уровень галектина изучен в предыдущих работах [13]. Определены статистически значимые различия в уровне маркера галектина у пациентов с разным составом тела, определяющие различное течение ХСН.

При этом в модель вошли 2 параметра, определяющих состав тела — индекс ИММ/ИМТ и наличие

саркопении. Показано, что наличие саркопении почти в 4 раза увеличивает вероятность наступления показаний к ПМП у пациентов с ХСН.

В работах Драпкиной О. М., Гуляева Н. И., Микаелян А. А. показано, что саркопения отягощает течение ХСН и ассоциирована с ухудшением прогноза таких пациентов [5, 14, 15].

Ограничениями исследования является малый размер выборки пациентов, что требует увеличения количества респондентов в дальнейших исследованиях. Включение только пациентов вне декомпенсации сердечной недостаточности не позволяет экстраполировать полученные данные на всю популяцию лиц с ХСН. Ограничение периода наблюдения не позволяет сделать окончательные выводы по вопросу перехода к ПМП у пациентов с ХСН.

Заключение

Потребность в ПМП пациентов без саркопении в 4 раза меньше по сравнению с пациентами с сар-

копенией. При этом максимальные значения без рецидивной выживаемости характерны для пациентов без нарушения состава тела, а минимальный показатель характерен для пациентов с СОЖ.

При оценке комплексного влияния факторов на риск возникновения показаний к ПМП в модель пропорциональных рисков вошли следующие параметры: ИММ/ИМТ, ФК, уровень галектина, индекс Бартела, а также наличие саркопении.

Таким образом, состав тела пациентов с ХСН следует учитывать при прогнозировании течения заболевания и потребности пациентов в оказании ПМП. Полученная в ходе исследования модель может послужить основой для инструмента принятия врачебных решений и определения тактики ведения пациентов с ХСН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Rashid MA, Novikov GA, Vajzman MA, et al. Palliative care for chronic heart failure: relevance, tasks and problems. Palliative medicine and rehabilitation. 2022;3:14-24. (In Russ.) Рашид М. А., Новиков Г. А., Вайсман М. А. и др. Паллиативная медицинская помощь при хронической сердечной недостаточности: актуальность, задачи и проблемы. Паллиативная медицина и реабилитация. 2022;3:14-24.
- Novikov GA, Vvedenskaya ES, Zelenova OV, et al. The results of the first epidemiological study in Russia of the needs of cancer patients in palliative care and evaluation of the effectiveness and safety of diagnostic methods for pathological symptoms. Palliative medicine and rehabilitation. 2018;4:5-10. (In Russ.) Новиков Г. А., Введенская Е. С., Зеленова О. В. и др. Результаты первого в России эпидемиологического исследования потребности онкологических пациентов в паллиативной медицинской помощи и оценка эффективности и безопасности методов диагностики патологических симптомов. Паллиативная медицина и реабилитация. 2018;4:5-10.
- Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М., Шлякхто Е. В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
- Grigorieva II, Raskina TA, Letaeva MV, et al. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. Fundamental and Clinical Medicine. 2019;4(4):105-16. (in Russ.) Григорьева И. И., Раскина Т. А., Летаева М. В. и др. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(4):105-16. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116.
- Mikaelyan AA, Varaeva YuR, Liskova YuV, et al. Sarcopenia and chronic heart failure. Part 1. Lechebnoe delo. 2023;2:51-6. (In Russ.) Микаелян А. А., Вараева Ю. Р., Лискова Ю. В. и др. Саркопения и хроническая сердечная недостаточность. Часть 1. Лечебное дело. 2023;2:51-6. doi:10.24412/2071-5315-2023-12879. EDN LRAULA.
- Formiga F, Moreno-Gonzalez R, Corsonello A, et al.; SCOPE Investigators. Prevalence of Sarcopenia in Chronic Heart Failure and Modulating Role of Chronic Kidney Disease. Gerontology. 2024;70(5):507-16. doi:10.1159/000536465.
- Kılıç R, Güzel T, Aktan A, et al. Prevalence of sarcopenia in heart failure with mildly reduced ejection fraction and its impact on clinical outcomes. Acta Cardiol. 2024;1-9. doi:10.1080/00015385.2024.2410604.
- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologiya. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Larina VN, Chukaeva II, Larin VG. Current Trends and Possibilities of Providing Medical Palliative Care in Chronic Heart Failure. Kardiologiya. 2019;59(1):84-92. (In Russ.) Ларина В. Н., Чукаева И. И., Ларин В. Г. Современные тенденции и возможности оказания паллиативной медицинской помощи при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(1):84-92. doi:10.18087/cardio.2019.110219.
- Serezghina EK, Obrezan AG. Features of phenotyping patients with heart failure with preserved ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(3S):5348. (In Russ.) Серезгина Е. К., Обрезан А. Г. Особенности фенотипирования пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3S):5348. doi:10.15829/1560-4071-2023-5348. EDN ONOGLD.
- Rubanenko OA, Skripnik IV, Matyukhina KV, et al. Short Registry of Terminal Forms of Chronic Heart Failure in the Samara Region. Kardiologiya. 2024;64(3):46-54. (In Russ.) Рубаненко О. А., Скрипник И. В., Матюхина К. В. и др. Короткий регистр тяжелых форм хронической сердечной недостаточности в Самарской области. Кардиология. 2024;64(3):46-54.
- Shiga T, Suzuki A, Haruta S. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. ESC Heart Fail. 2019;6(3):475-86. doi:10.1002/ehf2.12418.
- Shevcova VI, Pashkova AA, Kolpacheva MG, et al. The level of the biomarker galectin-3 in patients with chronic heart failure. Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya. 2024;96:75-81. (In Russ.) Шевцова В. И., Пашкова А. А., Колпачева М. Г. и др. Уровень биомаркера галектин-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2024;96:75-81.
- Drapkina OM, Skripnikova IA, Yaraliev EK, et al. Body composition in patients with heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(12):3451. (In Russ.) Драпкина О. М., Скрипникова И. А., Яралиев Э. К. и др. Состав тела у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(12):3451. doi:10.15829/1728-8800-2022-3451.
- Gulyaev NI, Adamov AA, Ahmetshin IM. The effect of sarcopenia on the course and prognosis in patients with chronic heart failure. Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Puls". 2023;25(2):124-33. (In Russ.) Гуляев Н. И., Адамов А. А., Ахметшин И. М. Влияние саркопении на течение и прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2023;25(2):124-33.

Влияние статуса вакцинации на клиническое течение и исходы острого периода инфекции COVID-19 по данным международного регистра АКТИВ-4 "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицирование SARS-CoV-2-4"

Арутюнов Г. П.^{1,2}, Тарловская Е. И.^{1,3}, Арутюнов А. Г.^{1,4}, Поляков Д. С.^{3,5}, Лопатин Ю. М.⁶, Чесникова А. И.⁷, Балыкова Л. А.⁸, Вайсберг А. Р.³, Галевич А. С.^{9,10}, Григорьева Н. Ю.⁵, Гриневич В. Б.¹¹, Губарева И. В.¹², Демко И. В.^{13,14}, Жарков А. В.¹⁵, Зайцев Д. Н.¹⁶, Ким З. Ф.^{9,17}, Коробка В. Л.^{7,18}, Ларёва Н. В.¹⁶, Макарова Е. В.^{3,19}, Мальчикова С. В.²⁰, Недогода С. В.⁶, Обрезан А. Г.^{21,22}, Овакимян А. Г.²³, Переверзев С. В.²⁴, Петрова М. М.¹³, Починка И. Г.^{3,25}, Протасов К. В.²⁶, Проценко Д. Н.^{2,27}, Ребров А. П.²⁸, Рубаненко О. А.¹², Рузанов Д. Ю.²⁹, Сваровская А. В.²⁴, Селезнева Н. М.⁸, Смирнова Е. А.³⁰, Сугралиев А. Б.³¹, Хлынова О. В.³², Шапошник И. И.³³, Шукарев Д. А.¹⁵, Абдрахманова А. К.^{31,34}, Абдуалимов Т. П.³⁵, Агафонов А. В.³², Аюпджанян В. Г.²³, Аллахкулиева Л. Н.³, Апаркина А. В.²⁸, Барышева О. Ю.³⁶, Батлук Т. И.¹, Батчаева А. С.², Башкинов Р. А.^{1,37,38}, Беленикина Я. А.³⁰, Бикушова И. В.³⁰, Ботабекова А. Ж.³¹, Ботова С. Н.²⁵, Бочкарева В. О.³⁹, Быкова Г. А.³², Вагапова К. Р.⁴⁰, Васильев В. В.⁴¹, Везикова Н. Н.³⁶, Викторов К. С.^{3,25}, Генкель В. В.³³, Гиривенко А. И.³⁰, Гирич О. П.⁴², Годунко Е. С.^{7,18}, Гордеева Н. В.¹³, Гордейчук Е. Д.^{1,2}, Горшенина Е. И.⁸, Григорьева Е. В.²⁸, Губарева Е. Ю.¹², Давыдкин И. Л.¹², Дуйсенова А. К.³¹, Евдокимов Д. С.³⁷, Евдокимова Л. С.³⁷, Желдыбаева А. Е.³¹, Зимина Ю. Д.^{43,44,45}, Золотовская И. А.¹², Иванченко Е. Ю.^{3,5}, Ижанова А. К.³¹, Казаковцева М. В.²⁰, Казарян С. Ф.²³, Кайдарбек М. К.³¹, Каретников И. А.⁴⁶, Кароли Н. А.²⁸, Каскаева Д. С.¹³, Ким Е. С.¹⁷, Козлов Е. В.³⁹, Колиев В. И.^{33,47}, Колядич М. И.^{33,47}, Константинов Д. Ю.¹², Константинова Е. А.¹², Конусова А. К.³¹, Коробка А. В.¹⁸, Королев А. А.³, Косачева Н. Б.³², Кравчук Ю. А.¹¹, Крапошина А. Ю.^{13,14}, Крюкова Т. В.¹, Кузнецова А. С.³³, Кузмичёв К. В.³, Кучияш О. Ю.¹⁵, Лебедева Ю. И.³², Левина Т. М.⁸, Левченко К. В.²⁹, Левшин А. В.⁴⁸, Ледяева А. А.⁶, Лисун Т. В.⁴⁹, Любавина Н. А.³, Любимов М. В.⁵⁰, Магдеева Н. А.²⁸, Мажара О. А.⁵¹, Майсеенко В. И.²⁹, Макарова А. С.²⁶, Ма-Ван-дэ В. Д.¹⁶, Матускова А. А.³, Машкунова О. В.³¹, Мельников Е. С.^{1,37,38}, Моисеенко Н. Б.⁵, Муха Н. В.¹⁶, Никитина Н. М.²⁸, Облавацкий Д. В.³⁷, Обухова И. А.³⁹, Обухова О. В.³², Оспанова Ш. О.³¹, Пластинина С. С.³, Погребельская В. А.⁵², Поляков Д. В.², Пономаренко Е. В.⁵³, Попова Л. Л.¹², Попов М. В.¹⁵, Рубаненко А. О.¹², Русинова О. А.¹¹, Рустамова Ф. Е.³¹, Садыкова А. М.³¹, Селивёрстов П. В.¹¹, Серикболкызы С.³¹, Синкевич Д. А.⁵⁴, Соловьева И. А.^{13,14}, Степина Е. А.³², Сучкова Е. И.³⁰, Токмин Д. С.⁵⁵, Толмачева А. А.^{44,45}, Трофимов Д. А.^{9,17}, Трубникова М. А.^{1,56}, Туличев А. А.^{3,57}, Тучин И. А.⁵⁸, Уалиева С. Т.³⁴, Уланова Н. Д.³, Федоришина О. В.²⁶, Халецкая А. И.⁵, Хамидов С. Х.⁵⁹, Хохлова Л. Н.⁸, Хусаинова Л. Н.⁶⁰, Цома В. В.⁶, Чудиновских Т. И.²⁰, Шабельский А. О.⁴⁸, Швидко А. О.¹⁸, Шишкина Е. А.³², Шостак-Крицкий С. С.¹⁵, Щербаков С. Ю.^{9,17}, Ярыгина М. И.⁵

Цель. Оценка эффективности вакцинации против штаммов Omicron и Delta по данным международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицирование SARS-CoV-2-4" (АКТИВ-4).

Материал и методы. В регистр АКТИВ-4 включались мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител к вирусу SARS-CoV-2, типичная картина по данным компьютерной томографии) с сохранением анонимности, находящиеся на лечении в стационаре. Всего в регистр АКТИВ-4 включено 3543 пациента из 25 медицинских центров в 7 странах (Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан).

Результаты. Клинический статус пациентов из регистра АКТИВ-4 был тяжелее, чем в регистрах АКТИВ-1 и АКТИВ-2. Пациенты регистра АКТИВ-4 были старше пациентов регистра АКТИВ-1. Уровень госпитальной летальности у пациентов регистра АКТИВ-4 был выше (8,41%, $p < 0,001$), чем в популяции пациентов регистра АКТИВ-1 (7,60%) и АКТИВ-2 (4,80%). Из 3543 пациентов, включенных в АКТИВ-4, были вакцинированы 36%, среди вакцин при первичной и повторной вакцинации лидировала вакцина Спутник V (Gam-COVID-Vac), которая применялась в 77,8% и 61,0%, соответственно. В популяции не вакцинированных пациентов, чаще чем среди вакцинированных, встречались пациенты с высоким риском неблагоприятного прогноза: более старший возраст, наличие ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности 3-4 функциональных классов, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и анемии. У не вакцинированных пациентов имел место более высокий объем поражения легких в сравнении с вакцинированными, чаще развивалась бактериальная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром. Среди умерших в стационаре преобладали не вакцинированные пациенты (89,14%). Госпитальная летальность для не вакцинированных пациентов составила 9,9%, для вакцинированных — 3,3% (отношение шансов (ОШ) 0,31 [0,20;0,45], $p < 0,001$). Для пациентов, у которых прошло ≤ 3 мес. от момента вакцинации, летальность составила 3,12% (ОШ 0,30 [0,16;0,51], $p < 0,001$), для пациентов, у которых прошло 4-6 мес., летальность — 4,00% (ОШ 0,39 [0,20;0,67], $p < 0,001$), для пациентов, у которых прошло ≥ 7 мес., госпитальная летальность составила 2,96% (ОШ 0,29 [0,09;0,70],

$p < 0,001$). Госпитальная летальность вакцинированных пациентов не различалась статистически значимо в зависимости от вида вакцины.

Заключение. Вакцинация, преимущественно вакциной Спутник V, является независимым предиктором выживания госпитализированных с COVID-19 пациентов и способствует снижению риска смерти на 62% по данным многофакторного анализа.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT 05226416 (clinicaltrials.gov).

¹Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов", Москва, Россия;

²ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

⁴Национальный Институт Здравоохранения им. академика С.Авдалбекяна, Ереван, Армения;

⁵ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия;

⁶ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁷ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁸ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия;

¹⁰ГАОУЗ Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань, Россия;

¹¹ФГБ ВОУ ВО ВМедА им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

¹²ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия;

¹³ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия;

¹⁴КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия;

¹⁵ГБУЗ ЛО Кировская клиническая межрайонная больница, Кировск, Россия;

¹⁶ФГБОУ

ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия; ¹⁷ГБУЗ Городская клиническая больница № 7 г. Казани, Казань, Россия; ¹⁸ГБУ РО Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия; ¹⁹ФБУН Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия; ²⁰ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия; ²¹ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ²²Группа компаний "Мой медицинский центр", Санкт-Петербург, Россия; ²³Медицинский центр им. святого Григория Просветителя, Ереван, Армения; ²⁴НИИ кардиологии, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия; ²⁵ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; ²⁶ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия; ²⁷ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; ²⁸ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; ²⁹УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь; ³⁰ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия; ³¹Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан; ³²ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия; ³³ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия; ³⁴Городская клиническая инфекционная больница им. И. С. Жекеновой, Алматы, Казахстан; ³⁵Международный медицинский центр "СОГАЗ", Санкт-Петербург, Россия; ³⁶ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия; ³⁷ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ³⁸СПб ГБУЗ Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия; ³⁹КГБУЗ Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича, Красноярск, Россия; ⁴⁰ФГБУ Поликлиника 1 УДП РФ, Москва, Россия; ⁴¹СПб ГБУЗ Городская поликлиника № 38, Санкт-Петербург, Россия; ⁴²СПб ГБУЗ Детская городская поликлиника № 49, Санкт-Петербург, Россия; ⁴³Российское научное медицинское общество терапевтов, Москва, Россия; ⁴⁴ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия; ⁴⁵ГБУЗ НСО Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3, Новосибирск, Россия; ⁴⁶ГБУЗ Иркутская областного "Знак почета" областная клиническая больница, Иркутск, Россия; ⁴⁷ГБУЗ ОТКЗ Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск, Челябинск, Россия; ⁴⁸ОГБУЗ Асиновская районная больница, Томская обл., Россия; ⁴⁹ГБУЗ Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; ⁵⁰ГБУЗ ЛО Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург, Россия; ⁵¹ГБУЗ НО "Инфекционная больница № 2", Нижний Новгород, Россия; ⁵²ГБУЗ НО Городская клиническая больница № 38, Нижний Новгород, Россия; ⁵³ООО "Формула здоровья", Краснодар, Россия; ⁵⁴ООО Клиника "Эксперт", Иркутск, Россия; ⁵⁵Аналитическое агентство АльфаСтат, Москва, Россия; ⁵⁶ООО "Клиника доктора Фомина", Сочи, Россия; ⁵⁷ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 3, Нижний Новгород, Россия; ⁵⁸СПб ГБУЗ Городская больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия; ⁵⁹СПб ГБУЗ Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия; 60 ООО "СОГАЗ" ПРОФМЕДИЦИНА", Свободный, Россия.

Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, председатель приволжского отделения ЕАТ, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., член совета Правления Евразийской Ассоциации Терапевтов, FEFIM, FESC, профессор Национального Института Здоровья им. акад. С. Авдалбекяна, почетный профессор Национального медицинского университета Казахстана, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Поляков Д. С. — д.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, профессор кафедры экспериментальной и ядерной медицины, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии

и функциональной диагностики ФУВ, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Балыкова Л. А. — д.м.н., профессор, директор Медицинского института, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-2290-0013, Вайсберг А. Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Галевич А. С. — д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Татарстан, зав. кафедрой кардиологии, главный внештатный кардиолог ПФО, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., профессор, директор Института клинической медицины, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Гриневич В. Б. — д.м.н., профессор, зав. 2 кафедрой (терапии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0002-1095-8787, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Демко И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, зав. легочно-аллергологическим центром, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0001-8982-5292, Жарков А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-6649-0928, Зайцев Д. Н. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-2741-3783, Ким З. Ф. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части; главный внештатный кардиолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Коробка В. Л. — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 4, ORCID: 0000-0002-6519-0162, Ларёва Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета ДПО, ORCID: 0000-0001-9498-9216, Макарова Е. В. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гериатрии им. К. Г. Никулина, с.н.с., ORCID: 0000-0003-4394-0687, Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Недогода С. В. — д.м.н., проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Обрезан А. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, зам. генерального директора, главный врач, ORCID: 0000-0001-6115-7923, Овакимян А. Г. — директор, ORCID: нет, Перевезев С. В. — аспирант, ORCID: нет, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Починка И. Г. — д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Проценко Д. Н. — д.м.н., доцент, директор клинического центра, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-5166-3280, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Рубаненко О. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0001-9351-6177, Рузанов Д. Ю. — к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе, профессор кафедры физиотерапии и пульмонологии, ORCID: 0000-0001-5291-4937, Сваровская А. В. — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Селезнева Н. М. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3004-2063, Смирнова Е. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-0334-6237, Сугралиев А. Б. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Хлынова О. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4860-0112, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Щукарев Д. А. — зав. инфекционным отделением, ORCID: нет, Абдрахманова А. К. — к.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней, главный врач, ORCID: 0000-0002-6332-9503, Абдуалимов Т. П. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3158-8500, Агафонов А. В. — профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-2108-9051, Аюпджанян В. Г. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: нет, Аллахкулиева Л. Н. — аспирант, ORCID: нет, Апаркина А. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8463-2379, Барышева О. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-2133-4849, Батлук Т. И. — к.м.н., ведущий медицинский советник, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Батчаева А. С. — врач КЛД, ORCID: нет, Башкинов Р. А. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда

- 2019-2022, врач-ревматолог, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Беленикина Я. А. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7325-5448, Бикушова И. В. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4152-4885, Ботабекова А. Ж. — ассистент, ORCID: 0000-0001-6694-2664, Ботова С. Н. — зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-7085-2207, Бочкарева В. О. — врач-пульмонолог, ORCID: нет, Быкова Г. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0003-0823-4605, Вагапова К. Р. — врач-эндокринолог, ORCID: нет, Васильев В. В. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0001-7895-227X, Везикова Н. Н. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Викторов К. С. — сотрудник кафедры эндокринологии и внутренних болезней, врач приемного отделения, эндокринолог, ORCID: 0000-0002-4203-6138, Генкель В. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Гиривенко А. И. — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-6882-7501, Гирич О. П. — главный врач, ORCID: нет, Годунко Е. С. — к.м.н., ассистент кафедры, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7528-9468, Гордеева Н. В. — доцент, ORCID: 0000-0002-0586-8349, Гордейчук Е. Д. — медицинский советник, ординатор первого года, ORCID: 0000-0002-6334-907X, Горшенина Е. И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: нет, Григорьева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6064-560X, Губарева Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Давыдкин И. Л. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0000-0002-4318-4247, Дуйсенова А. К. — д.м.н., зав. кафедрой, профессор, ORCID: нет, Евдокимов Д. С. — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Евдокимова Л. С. — врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0002-7731-0109, Желдыбаева А. Е. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: 0000-0002-5347-3229, Зимина Ю. Д. — научный секретарь Новосибирского регионального отделения Российского научного медицинского общества терапевтов, врач-терапевт, врач-кардиолог, старший лаборант кафедры факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-9027-6884, Золотовская И. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ORCID: 0009-0006-8541-9100, Иванченко Е. Ю. — к.м.н., доцент, ORCID: 0000-0003-4506-1053, Ижанова А. К. — доцент, ORCID: 0000-0003-0589-0148, Казаковцева М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-0981-3601, Казарян С. Ф. — зав. клиникой Covid-19, ORCID: нет, Кайдарбек М. К. — ассистент, ORCID: 0000-0003-4253-9138, Каретников И. А. — зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-0922-6925, Кароли Н. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7464-826X, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-0794-2530, Ким Е. С. — администратор отделения "Кардиология 1", ORCID: нет, Козлов Е. В. — врач-пульмонолог, зав. отделением, ORCID: нет, Колиев В. И. — ассистент кафедры, зав. отделением медицинской реабилитации поликлиники, ORCID: 0000-0003-2936-6404, Колядич М. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Первый зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-0168-1480, Константинов Д. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой и клиникой инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-6177-8487, Константинова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом по эпидемиологии, ORCID: 0000-0002-6022-0983, Конусова А. К. — ассистент, ORCID: 0000-0002-0360-0584, Коробка А. В. — врач-хирург, ORCID: 0000-0002-8204-401X, Королев А. А. — студент, ORCID: 0009-0008-8924-7312, Косачева Н. Б. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-5178-4851, Кравчук Ю. А. — д.м.н., профессор 2 кафедры терапии усовершенствования врачей, ORCID: 0000-0001-8347-0531, Крапошина А. Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0001-6896-877X, Крюкова Т. В. — специалист проектов, ORCID: нет, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Кузьмичев К. В. — ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: нет, Кучияш О. Ю. — медицинская сестра палатная, ORCID: 0000-0002-9177-3388, Лебедева Ю. И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3512-2214, Левина Т. М. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7578-9160, Левченко К. В. — ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, ORCID: 0000-0002-0368-0473, Левшин А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-3855-969X, Ледяева А. А. — доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0003-4771-6025, Лисун Т. В. — врач-методист, ORCID: 0000-0002-1616-4750, Любавина Н. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8914-8268, Любимов М. В. — врач судебно-медицинский эксперт/патологоанатом, ORCID: нет, Магдеева Н. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6397-3542, Мажара О. А. — главный врач, ORCID: нет, Майсеенко В. И. — ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, ORCID: 0000-0003-2133-4360, Макарова А. С. — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0486-9657, Ма-Ван-дэ В. Д. — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0001-6539-802X, Матузкова А. А. — студент, ORCID: 0009-0000-3893-4026, Машкунова О. В. — к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8548-8281, Мельников Е. С. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2020-2023, врач-ревматолог, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Моисеенко Н. Б. — студент, ORCID: 0000-0003-2072-6370, Муха Н. В. — доцент, ORCID: 0000-0001-8128-636X, Никитина Н. М. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0313-1191, Облавацкий Д. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач-кардиолог клиники кардиологии для лечения больных инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0003-1628-0193, Обухова И. А. — врач-пульмонолог, ORCID: нет, Обухова О. В. — доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0001-9122-279X, Оспанова Ш. О. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, докторант, ORCID: 0000-0003-2335-7232, Пластилина С. С. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0534-5986, Погребещкая В. А. — главный врач, ORCID: 0000-0001-9407-3507, Поляков Д. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-8738-6924, Пономаренко Е. В. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Попова Л. Л. — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-0549-361X, Попов М. В. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-2560-5204, Рубаненко А. О. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-3996-4689, Русина О. А. — врач-терапевт, клинический ординатор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), ORCID: 0009-0009-8956-2985, Рустамова Ф. Е. — доцент, ORCID: 0000-0002-5259-6171, Садыкова А. М. — доцент, ORCID: 0000-0003-4502-552X, Селиверстов П. В. — к.м.н., доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей), ORCID: 0000-0001-5623-4226, Серикболкызы С. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, докторант, ORCID: 0000-0002-6355-2617, Синкевич Д. А. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3246-1357, Соловьева И. А. — д.м.н., доцент, проректор по учебной работе, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0002-1999-9534, Степина Е. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-6176-4026, Сучкова Е. И. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7997-0338, Токмин Д. С. — основатель и директор, ORCID: нет, Толмачева А. А. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского, врач-кардиолог, зав. отделением медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-1687-4100, Трофимов Д. А. — студент лечебного факультета, медицинский брат отделения "Кардиология 4", ORCID: 0000-0001-7613-7132, Трубникова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X, Туличев А. А. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, зав. приемным отделением, ORCID: 0000-0002-3157-2218, Тучин И. А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-8253-4625, Уалиева С. Т. — врач, ORCID: 0000-0003-1384-5785, Уланова Н. Д. — аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-5107-6051, Федоришина О. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0155-676X, Халецкая А. И. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9730-8308, Хамидов С. Х. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9452-1776, Хохлова Л. Н. — доцент кафедры госпитальной терапии,

ORCID: 0000-0002-3903-5652, Хусаинова Л. Н. — зам. главного врача по медицинскому делу, ORCID: 0000-0002-5590-7270, Цома В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО ВолГМУ, главный внештатный пульмонолог КЗ Волгоградской области, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Чудиновских Т. И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7515-2215, Шабельский А. О. — зам. главного врача, терапевт, ORCID: 0000-0001-6041-3331, Швидко А. О. — врач-гастроэнтеролог, ORCID: 0000-0002-3484-1241, Шишкина Е. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-6965-7869, Шостак-Крицкий С. С. — зам. главного врача, врач-инфекционист, ORCID: 0000-0002-8901-6353, Щербак С. Ю. — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, врач-анестезиолог-реаниматолог, ORCID: нет, Ярыгина М. И. — студент, ORCID: 0000-0002-2437-3608.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arut@ossn.ru

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИПК — индивидуальные регистрационные карты, КТ — компьютерная томография, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОШ — отношение шансов, РФ — Российская Федерация, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 26.06.2024
Рецензия получена 25.08.2024
Принята к публикации 08.09.2024



Для цитирования: Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Поляков Д. С., Лопатин Ю. М., Чесникова А. И., Балькова Л. А., Вайсберг А. Р., Галевич А. С., Григорьева Н. Ю., Гриневич В. Б., Губарева И. В., Демко И. В., Жарков А. В., Зайцев Д. Н., Ким З. Ф., Коробка В. Л., Ларёва Н. В., Мака-

ва Е. В., Мальчикова С. В., Недогода С. В., Обрезан А. Г., Овакимян А. Г., Переверзев С. В., Петрова М. М., Починка И. Г., Протасов К. В., Проценко Д. Н., Ребров А. П., Рубаненко О. А., Рузанов Д. Ю., Сваровская А. В., Селезнева Н. М., Смирнова Е. А., Сугралиев А. Б., Хлынова О. В., Шапошник И. И., Шукарев Д. А., Абдрахманова А. К., Абдуалимов Т. П., Агафонов А. В., Аюпджанян В. Г., Аллахкулиева Л. Н., Апаркина А. В., Барышева О. Ю., Батлук Т. И., Батчаева А. С., Башкинов Р. А., Беленикина Я. А., Бикушова И. В., Ботабекова А. Ж., Ботова С. Н., Бочкарева В. О., Быкова Г. А., Вагапова К. Р., Васильев В. В., Везикова Н. Н., Виктор К. С., Генкель В. В., Гиривенко А. И., Гирч О. П., Годунко Е. С., Гордеева Н. В., Гордейчук Е. Д., Горшенина Е. И., Григорьева Е. В., Губарева Е. Ю., Давыдкин И. Л., Дуйсенова А. К., Евдокимов Д. С., Евдокимова Л. С., Желдыбаева А. Е., Зиминова Ю. Д., Золотовская И. А., Иванченко Е. Ю., Ижанова А. К., Казаковцева М. В., Казарян С. Ф., Кайдарбек М. К., Каретников И. А., Кароли Н. А., Каскаева Д. С., Ким Е. С., Козлов Е. В., Колиев В. И., Колядич М. И., Константинов Д. Ю., Константинова Е. А., Конусова А. К., Коробка А. В., Королев А. А., Косачева Н. Б., Кравчук Ю. А., Крапошина А. Ю., Крюкова Т. В., Кузнецова А. С., Кузьмичев К. В., Кучияш О. Ю., Лебедева Ю. И., Левина Т. М., Левченко К. В., Левшин А. В., Ледяева А. А., Лисун Т. В., Любавина Н. А., Любимов М. В., Магдеева Н. А., Мажара О. А., Майсеенко В. И., Макарова А. С., Ма-Вандэ В. Д., Матузкова А. А., Машкунова О. В., Мельников Е. С., Моисеенко Н. Б., Муха Н. В., Никитина Н. М., Облыватский Д. В., Обухова И. А., Обухова О. И., Оспанова Ш. О., Пластинина С. С., Погребельская В. А., Поляков Д. В., Пономаренко Е. В., Попова Л. Л., Попов М. В., Рубаненко О. О., Русинова О. А., Рустамова Ф. Е., Садыкова А. М., Селиверстов П. В., Серикболкызы С., Синкевич Д. А., Соловьева И. А., Степина Е. А., Сучкова Е. И., Токмин Д. С., Толмачева А. А., Трофимов Д. А., Трубникова М. А., Туличев А. А., Тучин И. А., Уалиева С. Т., Уланова Н. Д., Федоришина О. В., Халецкая А. И., Хамидов С. Х., Хохлова Л. Н., Хусаинова Л. Н., Цома В. В., Чудиновских Т. И., Шабельский А. О., Швидко А. О., Шишкина Е. А., Шостак-Крицкий С. С., Щербак С. Ю., Ярыгина М. И. Влияние статуса вакцинации на клиническое течение и исходы острого периода инфекции COVID-19 по данным международного регистра АКТИВ-4 "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2-4". Российский кардиологический журнал. 2025;30(3):6010. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6010. EDN MSNBEJ

Impact of vaccination status on the clinical course and outcomes of acute COVID-19 period: data from the international registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV-4)

Arutyunov G. P.^{1,2}, Tarlovskaya E. I.^{1,3}, Arutyunov A. G.^{1,4}, Polyakov D. S.^{3,5}, Lopatin Y. M.⁶, Chesnikova A. I.⁷, Balykova L. A.⁸, Vaisberg A. R.³, Galyavich A. S.^{9,10}, Grigorieva N. Y.⁵, Grinevich V. B.¹¹, Gubareva I. V.¹², Demko I. V.^{13,14}, Zharkov A. V.¹⁵, Zaitsev D. N.¹⁶, Kim Z. F.^{9,17}, Korobka V. L.^{7,18}, Lareva N. V.¹⁶, Makarova E. V.^{3,19}, Malchikova S. V.²⁰, Nedogoda S. V.⁶, Obrezan A. G.^{21,22}, Hovakimyan A. G.²³, Pereverzev S. V.²⁴, Petrova M. M.¹³, Pochinka I. G.^{3,25}, Protasov K. V.²⁶, Protchenko D. N.^{2,27}, Rebrov A. P.²⁸, Rubanenko O. A.¹², Ruzanov D. Yu.²⁹, Svarovskaya A. V.²⁴, Selezneva N. M.⁸, Smirnova E. A.³⁰, Sygraliev A. B.³¹, Khlynova O. V.³², Shaposhnik I. I.³³, Shchukarev D. A.¹⁵, Abdrakhmanova A. K.^{31,34}, Abdualimov T. P.³⁵, Agafonov A. V.³², Hakobjanyan V. G.²³, Allahkuliyeva L. N.³, Aparkina A. V.²⁸, Barysheva O. Yu.³⁶, Batluk T. I.¹, Batchayeva A. S.², Bashkinov R. A.^{1,37,38}, Belenikina Ya. A.³⁰, Bikushova I. V.³⁰, Botabekova A. Zh.³¹, Botova S. N.²⁵, Bochkareva V. O.³⁹, Bykova G. A.³², Vagapova K. R.⁴⁰, Vasilev V. V.⁴¹, Vezikova N. N.³⁶, Viktorov K. S.^{3,25}, Genkel V. V.³³, Givirvenko A. I.³⁰, Girich O. P.⁴², Godunko E. S.^{7,18}, Gordeeva N. V.¹³, Gordeychuk E. D.^{1,2}, Gorshenina E. I.⁸, Grigorieva E. V.²⁸, Gubareva E. Yu.¹², Davydkin I. L.¹², Duisenova A. K.³¹, Evdokimov D. S.³⁷, Evdokimova L. S.³⁷, Zheldybayeva A. E.³¹, Zimina Yu. D.^{43,44,45}, Zolotovskaya I. A.¹², Ivanchenko E. Yu.^{3,5}, Izhanova A. K.³¹, Kazakovtseva M. V.²⁰, Ghazaryan S. F.²³, Kaidarbek M. K.³¹, Karetnikov I. A.⁴⁶, Karoli N. A.²⁸, Kaskaeva D. S.¹³, Kim E. S.¹⁷, Kozlov E. V.³⁹, Koliev V. I.^{33,47}, Koliadich M. I.^{33,47}, Konstantinov D. Yu.¹², Konstantinova E. A.¹², Konusova A. K.³¹, Korobka A. V.¹⁸, Korolev A. A.³, Kosacheva N. B.³², Kravchuk Yu. A.¹¹, Kraposhina A. Yu.^{13,14}, Kryukova T. V.¹, Kuznetsova A. S.³³, Kuzmichev K. V.³, Kuchiyash O. Yu.¹⁵, Lebedeva Yu. I.³², Levina T. M.⁸, Levchenko K. V.²⁹, Levshin A. V.⁴⁸, Ledyeva A. A.⁶, Lisun T. V.⁴⁹, Lyubavina N. A.³, Lyubimov M. V.⁵⁰, Magdeyeva N. A.²⁸, Mazhara O. A.⁵¹, Maisenenko V. I.²⁹, Makarova A. S.²⁶, Ma-Van-de V. D.¹⁶, Matuzkova A. A.³, Mashkunova O. V.³¹, Melnikov E. S.^{1,37,38}, Moiseenko N. B.⁵, Mukha N. V.¹⁶, Nikitina N. M.²⁸, Oblavatskii D. V.³⁷, Obukhova I. A.³⁹, Obukhova O. V.³², Ospanova Sh. O.³¹, Plastinina S. S.³, Pogrebetskaya V. A.⁵², Polyakov D. V.², Ponomarenko E. V.⁵³, Popova L. L.¹², Popov M. V.¹⁵, Rubanenko A. O.¹², Rusinova O. A.¹¹, Rustamova F. E.³¹, Sadykova A. M.³¹, Seliverstov P. V.¹¹, Serikbolkyzy S.³¹, Sinkevich D. A.⁵⁴, Solovieva I. A.^{13,14}, Stepina E. A.³², Suchkova E. I.³⁰, Tokmin D. S.⁵⁵, Tolmacheva A. A.^{44,45}, Trofimov D. A.^{9,17}, Trubnikova M. A.^{1,56}, Tulichev A. A.^{3,57}, Tuchin I. A.⁵⁸, Ualiev S. T.³⁴, Ulanova N. D.³, Fedorishina O. V.²⁶, Khaletskaya A. I.⁵, Hamidov S. H.⁵⁹, Khokhlova L. N.⁸, Khusainova L. N.⁶⁰, Tsoma V. V.⁶, Chudinovskikh T. I.²⁰, Shabelsky A. O.⁴⁸, Shvidko A. O.¹⁸, Shishkina E. A.³², Shostak-Kritskii S. S.¹⁵, Sherbakov S. Yu.^{9,17}, Yarina M. I.⁵

Aim. To assess the effectiveness of vaccination against Omicron and Delta variants according to the international registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV-4).

Material and methods. The AKTIV-4 registry included men and women over 18 years of age with a diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) (oropharyngeal and nasopharyngeal swabs, SARS-CoV-2 antibody titers, typical

computed tomography performance), undergoing hospital treatment. A total of 3543 patients from 25 medical centers in 7 countries (the Russian Federation, the Republic of Armenia, the Republic of Belarus, the Republic of Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, the Republic of Moldova, and the Republic of Uzbekistan) were included in the AKTIV-4 registry.

Results. The clinical status of patients from the AKTIV-4 registry was more severe than in the AKTIV-1 and AKTIV-2 registries. Patients in the AKTIV-4 registry were older than patients in the AKTIV-1 registry. The inhospital mortality rate in patients in the AKTIV-4 registry was higher (8,41%, $p < 0,001$) than in the population of patients in the AKTIV-1 (7,60%) and AKTIV-2 (4,80%) registries. Of the 3543 patients included in AKTIV-4, 36% were vaccinated. Among the vaccines, Sputnik V (Gam-COVID-Vac) was the leader in primary and repeated vaccination, used in 77,8% and 61,0%, respectively. In the population of unvaccinated patients, there were more patients with a high risk of an unfavorable prognosis than in the vaccinated as follows: older age, coronary artery disease, class 3-4 heart failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease, and anemia. Unvaccinated patients had a higher volume of lung damage compared to vaccinated patients, and bacterial pneumonia and acute respiratory distress syndrome developed more often. Among those who died in hospital, unvaccinated patients predominated (89,14%). Inhospital mortality for unvaccinated patients was 9,9%, while for vaccinated ones — 3,3% (odds ratio (OR) 0,31 [0,20;0,45], $p < 0,001$). In patients within 3, 4-6, and ≥ 7 months after vaccination, the mortality rate was 3,12% (OR 0,30 [0,16;0,51], $p < 0,001$), 4,00% (OR 0,39 [0,20;0,67], $p < 0,001$), and 2,96% (OR 0,29 [0,09;0,70], $p < 0,001$). Inhospital mortality of vaccinated patients did not differ significantly depending on the type of vaccine.

Conclusion. Vaccination, primarily with Sputnik V, is an independent predictor of survival in hospitalized COVID-19 patients and reduces the risk of death by 62% according to multivariate analysis.

Keywords: COVID-19, vaccination.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT 05226416 (clinicaltrials.gov).

¹Association "Eurasian Association of Therapists", Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia; ⁵Lobachevsky National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁶Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ⁷Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ⁸Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia; ⁹Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ¹⁰Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia; ¹¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; ¹²Samara State Medical University, Samara, Russia; ¹³V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical University, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁴Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia; ¹⁵Kirovsk clinical interdistrict hospital, Kirovsk, Russia; ¹⁶Chita State Medical Academy, Chita, Russia; ¹⁷City Clinical Hospital № 7, Kazan, Russia; ¹⁸Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russia; ¹⁹Nizhny Novgorod Research Institute of Hygiene and Occupational Pathology of Rosпотребнадзор, Nizhny Novgorod, Russia; ²⁰Kirov State Medical University, Kirov, Russia; ²¹Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia; ²²My Medical Center Group, St. Petersburg, Russia; ²³Saint Gregory The Illuminator Medical Center, Yerevan, Armenia; ²⁴Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia; ²⁵Nizhny Novgorod Region City Clinical Hospital № 13, Nizhny Novgorod, Russia; ²⁶Irkutsk State Medical Academy — a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia; ²⁷Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Healthcare of the City of Moscow, Moscow, Russia; ²⁸V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; ²⁹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus; ³⁰Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia; ³¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan; ³²E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ³³South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; ³⁴I. Zhekenova Clinical Infectious Diseases Hospital, Almaty, Kazakhstan; ³⁵International Medical Center "SOGAZ", St. Petersburg, Russia; ³⁶Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia; ³⁷I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; ³⁸Clinical Rheumatology

Hospital № 25, St. Petersburg, Russia; ³⁹N. S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk, Russia; ⁴⁰Polyclinic № 1 of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia; ⁴¹City Polyclinic № 38, St. Petersburg, Russia; ⁴²Children's polyclinic № 49, St. Petersburg, Russia; ⁴³Russian Scientific Medical Society of Therapists, Moscow, Russia; ⁴⁴Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; ⁴⁵Novosibirsk Regional Clinical Hospital for War Veterans № 3, Novosibirsk, Russia; ⁴⁶Irkutsk regional clinical hospital of Conferred Order of Merit, Irkutsk, Russia; ⁴⁷City Clinical Hospital № 1, Chelyabinsk, Russia; ⁴⁸Asinovskaya District Hospital, Tomsk region, Russia; ⁴⁹City Clinical Hospital № 40 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia; ⁵⁰Forensic Medical Examination Bureau of the Leningrad Region, St. Petersburg, Russia; ⁵¹Nizhny Novgorod Infectious Disease Hospital № 2, Nizhny Novgorod, Russia; ⁵²City Clinical Hospital № 38, Nizhny Novgorod, Russia; ⁵³LLC "Formula of Health", Krasnodar, Russia; ⁵⁴LLC Clinic "Expert", Irkutsk, Russia; ⁵⁵Alphastat analytic agency, Moscow, Russia; ⁵⁶LLC "Dr. Fomin's clinic", Sochi, Russia; ⁵⁷Nizhny Novgorod region City Clinical Hospital № 3, Nizhny Novgorod, Russia; ⁵⁸St. George City Hospital, St. Petersburg, Russia; ⁵⁹Alexander hospital, St. Petersburg, Russia; ⁶⁰International Medical Center "SOGAZ" PROFMEDICINA", Svobodny, Russia.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Tarlovskaya E. I.* ORCID: 0000-0002-9659-7010, Arutyunov A. G. ORCID: 0000-0003-1180-3549, Polyakov D. S. ORCID: 0000-0001-8421-0168, Lopatin Y. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Balykova L. A. ORCID: 0000-0002-2290-0013, Vaisberg A. R. ORCID: 0000-0003-3658-5330, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Grigorieva N. Y. ORCID: 0000-0001-6795-7884, Grinevich V. B. ORCID: 0000-0002-1095-8787, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X, Demko I. V. ORCID: 0000-0001-8982-5292, Zharkov A. V. ORCID: 0000-0001-6649-0928, Zaitsev D. N. ORCID: 0000-0002-2741-3783, Kim Z. F. ORCID: 0000-0003-4240-3329, Korobka V. L. ORCID: 0000-0002-6519-0162, Lareva N. V. ORCID: 0000-0001-9498-9216, Makarova E. V. ORCID: 0000-0003-4394-0687, Malchikova S. V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Obrezan A. G. ORCID: 0000-0001-6115-7923, Hovakimyan A. G. ORCID: none, Pereverzev S. V. ORCID: none, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Pochinka I. G. ORCID: 0000-0001-5709-0703, Protasov K. V. ORCID: 0000-0002-6516-3180, Protchenko D. N. ORCID: 0000-0002-5166-3280, Rebrov A. P. ORCID: 0000-0002-3463-7734, Rubanenko O. A. ORCID: 0000-0001-9351-6177, Ruzanov D. Yu. ORCID: 0000-0001-5291-4937, Svarovskaya A. V. ORCID: 0000-0001-7834-2359, Selezneva N. M. ORCID: 0000-0002-3004-2063, Smirnova E. A. ORCID: 0000-0003-0334-6237, Syrgaliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Khlynova O. V. ORCID: 0000-0003-4860-0112, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Shchukarev D. A. ORCID: none, Abdrakhmanova A. K. ORCID: 0000-0002-6332-9503, Abdualimov T. P. ORCID: 0000-0002-3158-8500, Agafonov A. V. ORCID: 0000-0003-2108-9051, Hako-bjanyan V. G. ORCID: none, Allahkuliyeva L. N. ORCID: none, Aparkina A. V. ORCID: 0000-0001-8463-2379, Barysheva O. Yu. ORCID: 0000-0002-2133-4849, Batluk T. I. ORCID: 0000-0002-0210-2321, Batchayeva A. S. ORCID: none, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Belenikina Ya. A. ORCID: 0000-0002-7325-5448, Bikushova I. V. ORCID: 0000-0002-4152-4885, Botabekova A. Zh. ORCID: 0000-0001-6694-2664, Botova S. N. ORCID: 0000-0001-7085-2207, Bochkareva V. O. ORCID: none, Bykova G. A. ORCID: 0000-0003-0823-4605, Vagapova K. R. ORCID: none, Vasilev V. V. ORCID: 0000-0001-7895-227X, Vezikova N. N. ORCID: 0000-0002-8901-3363, Viktorov K. S. ORCID: 0000-0002-4203-6138, Genkel V. V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Girivenko A. I. ORCID: 0000-0002-6882-7501, Girich O. P. ORCID: none, Godunko E. S. ORCID: 0000-0001-7528-9468, Gordeeva N. V. ORCID: 0000-0002-0586-8349, Gordyuchuk E. D. ORCID: 0000-0002-6334-907X, Gorshenina E. I. ORCID: none, Grigorieva E. V. ORCID: 0000-0001-6064-560X, Gubareva E. Yu. ORCID: 0000-0001-6824-3963, Davydkin I. L. ORCID: 0000-0002-4318-4247, Duisenova A. K. ORCID: none, Evdokimov D. S. ORCID: 0000-0002-3107-1691, Evdokimova L. S. ORCID: 0000-0002-7731-0109, Zheldybayeva A. E. ORCID: 0000-0002-5347-3229, Zimina Yu. D. ORCID: 0000-0001-9027-6884, Zolotovskaya I. A. ORCID: 0009-0006-8541-9100, Ivanchenko E. Yu. ORCID: 0000-0003-4506-1053, Izhanova A. K. ORCID: 0000-0003-0589-0148, Kazakovtseva M. V. ORCID: 0000-0002-0981-3601, Ghazaryan S. F. ORCID: none, Kaidarbek M. K. ORCID: 0000-0003-4253-9138, Karetnikov I. A. ORCID: 0000-0002-0922-6925, Karoli N. A. ORCID: 0000-0002-7464-826X, Kaskaeva D. S. ORCID: 0000-0002-0794-2530,

Kim E. S. ORCID: none, Kozlov E. V. ORCID: none, Koliev V. I. ORCID: 0000-0003-2936-6404, Koliadich M. I. ORCID: 0000-0002-0168-1480, Konstantinov D. Yu. ORCID: 0000-0002-6177-8487, Konstantinova E. A. ORCID: 0000-0002-6022-0983, Konusova A. K. ORCID: 0000-0002-0360-0584, Korobka A. V. ORCID: 0000-0002-8204-401X, Korolev A. A. ORCID: 0009-0008-8924-7312, Kosacheva N. B. ORCID: 0000-0001-5178-4851, Kravchuk Yu. A. ORCID: 0000-0001-8347-0531, Kraposhina A. Yu. ORCID: 0000-0001-6896-877X, Kryukova T. V. ORCID: none, Kuznetsova A. S. ORCID: 0000-0002-1136-7284, Kuzmichev K. V. ORCID: none, Kuchiyash O. Yu. ORCID: 0000-0002-9177-3388, Lebedeva Yu. I. ORCID: 0000-0002-3512-2214, Levina T. M. ORCID: 0000-0002-7578-9160, Levchenko K. V. ORCID: 0000-0002-0368-0473, Levshin A. V. ORCID: 0000-0002-3855-969X, Ledyeva A. A. ORCID: 0000-0003-4771-6025, Lisun T. V. ORCID: 0000-0002-1616-4750, Lyubavina N. A. ORCID: 0000-0002-8914-8268, Lyubimov M. V. ORCID: none, Magdeyeva N. A. ORCID: 0000-0002-6397-3542, Mazhara O. A. ORCID: none, Maisenko V. I. ORCID: 0000-0003-2133-4360, Makarova A. S. ORCID: 0000-0002-0486-9657, Ma-Van-de V. D. ORCID: 0000-0001-6539-802X, Matuzkova A. A. ORCID: 0009-0000-3893-4026, Mashkunova O. V. ORCID: 0000-0002-8548-8281, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Moiseenko N. B. ORCID: 0000-0003-2072-6370, Mukha N. V. ORCID: 0000-0001-8128-636X, Nikitina N. M. ORCID: 0000-0002-0313-1191, Oblavatkii D. V. ORCID: 0000-0003-1628-0193, Obukhova I. A. ORCID: none, Obukhova O. V. ORCID: 0000-0001-9122-279X, Ospanova Sh. O. ORCID: 0000-0003-2335-7232, Plastinina S. S. ORCID: 0000-0002-0534-5986, Pogrebetskaya V. A. ORCID: 0000-0001-9407-3507, Polyakov D. V. ORCID: 0000-0002-8738-6924, Ponomarenko E. V. ORCID: none, Popova L. L. ORCID: 0000-0003-0549-361X, Popov M. V. ORCID: 0000-0002-2560-5204, Rubanenko A. O. ORCID: 0000-0002-3996-4689, Rusinova O. A. ORCID: 0009-0009-8956-2985, Rustamova F. E. ORCID: 0000-0002-5259-6171, Sadykova A. M. ORCID: 0000-0003-4502-552X, Seliverstov P. V. ORCID: 0000-0001-5623-4226, Serikbolkyzy S. ORCID: 0000-0002-6355-2617, Sinkevich D. A. ORCID: 0000-0003-3246-1357, Solovieva I. A. ORCID: 0000-0002-1999-9534, Stepina E. A. ORCID: 0000-0002-6176-4026, Suchkova E. I. ORCID: 0000-0002-7997-0338, Tokmin D. S. ORCID: none, Tolmacheva A. A. ORCID: 0000-0003-1687-4100, Trofimov D. A. ORCID: 0000-0001-7613-7132, Trubnikova M. A. ORCID: 0000-0003-4116-096X, Tulichev A. A. ORCID: 0000-0002-3157-2218, Tuchin I. A. ORCID: 0000-0002-8253-4625, Ualieva S. T. ORCID: 0000-0003-1384-5785, Ulanova N. D. ORCID: 0000-0002-5107-6051, Fedorishina O. V. ORCID: 0000-0002-0155-676X, Khaletskaya A. I. ORCID: 0000-0001-9730-8308, Hamidov S. H. ORCID: 0000-0002-9452-1776, Khokhlova L. N. ORCID: 0000-0002-3903-5652, Khusainova L. N. ORCID: 0000-0002-5590-7270, Tsoma V. V. ORCID: 0000-0002-0662-1217, Chudinovskikh T. I. ORCID: 0000-0002-7515-2215, Shabelsky A. O. ORCID: 0000-0001-6041-3331, Shvidko A. O. ORCID: 0000-0002-3484-1241, Shishkina E. A. ORCID: 0000-0001-6965-7869, Shostak-Kritskii S. S. ORCID: 0000-0002-8901-6353, Sherbakov S. Yu. ORCID: none, Yarigina M. I. ORCID: 0000-0002-2437-3608.

*Corresponding author:
arut@ossn.ru

Received: 26.06.2024 Revision Received: 25.08.2024 Accepted: 08.09.2024

For citation: Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G., Polyakov D. S., Lopatin Y. M., Chesnikova A. I., Balykova L. A., Vaisberg A. R., Galyavich A. S., Grigorieva N. Y., Grinevich V. B., Gubareva I. V., Demko I. V., Zharkov A. V., Zaitsev D. N., Kim Z. F., Korobka V. L., Lareva N. V., Makarova E. V., Malchikova S. V., Nedogoda S. V., Obreza A. G., Hovakimyan A. G., Pereverzev S. V., Petrova M. M., Pochinka I. G., Protasov K. V., Protchenko D. N., Rebrov A. P., Rubanenko O. A., Ruzanov D. Yu., Svarovskaya A. V., Selezneva N. M., Smirnova E. A., Sygrialiev A. B., Khlynova O. V., Shaposhnik I. I., Shchukarev D. A., Abdrakhmanova A. K., Abdullimov T. P., Agafonov A. V., Hakobjanyan V. G., Allahkuliyeva L. N., Aparkina A. V., Barysheva O. Yu., Batluk T. I., Batchayeva A. S., Bashkinov R. A., Belenikina Ya. A., Kaidarbek M. K., Botabekova A. Zh., Botova S. N., Bochkareva V. O., Bykova G. A., Vagapova K. R., Vasilev V. V., Vezikova N. N., Viktorov K. S., Genkel V. V., Girenko A. I., Girich O. P., Godunko E. S., Gordeeva N. V., Gordeychuk E. D., Gorshechina E. I., Grigorieva E. V., Gubareva E. Yu., Davydkin I. L., Duisenova A. K., Evdokimov D. S., Evdokimova L. S., Zheldybayeva A. E., Zimina Yu. D., Zolotovskaya I. A., Ivanchenko E. Yu., Izhanova A. K., Kazakovtseva M. V., Ghazaryan S. F., Kaidarbek M. K., Karetnikov I. A., Karoli N. A., Kaskaeva D. S., Kim E. S., Kozlov E. V., Koliev V. I., Koliadich M. I., Konstantinov D. Yu., Konstantinova E. A., Konusova A. K., Korobka A. V., Korolev A. A., Kosacheva N. B., Kravchuk Yu. A., Kraposhina A. Yu., Kryukova T. V., Kuznetsova A. S., Kuzmichev K. V., Kuchiyash O. Yu., Lebedeva Yu. I., Levina T. M., Levchenko K. V., Levshin A. V., Ledyeva A. A., Lisun T. V., Lyubavina N. A., Lyubimov M. V., Magdeyeva N. A., Mazhara O. A., Maisenko V. I., Makarova A. S., Ma-Van-de V. D., Matuzkova A. A., Mashkunova O. V., Melnikov E. S., Moiseenko N. B., Mukha N. V., Nikitina N. M., Oblavatkii D. V., Obukhova I. A., Obukhova O. V., Ospanova Sh. O., Plastinina S. S., Pogrebetskaya V. A., Polyakov D. V., Ponomarenko E. V., Popova L. L., Popov M. V., Rubanenko A. O., Rusinova O. A., Rustamova F. E., Sadykova A. M., Seliverstov P. V., Serikbolkyzy S., Sinkevich D. A., Solovieva I. A., Stepina E. A., Suchkova E. I., Tokmin D. S., Tolmacheva A. A., Trofimov D. A., Trubnikova M. A., Tulichev A. A., Tuchin I. A., Ualieva S. T., Ulanova N. D., Fedorishina O. V., Khaletskaya A. I., Hamidov S. H., Khokhlova L. N., Khusainova L. N., Tsoma V. V., Chudinovskikh T. I., Shabelsky A. O., Shvidko A. O., Shishkina E. A., Shostak-Kritskii S. S., Sherbakov S. Yu., Yarigina M. I. Impact of vaccination status on the clinical course and outcomes of acute COVID-19 period: data from the international registry "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors" (AKTIV-4). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6010. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6010. EDN MSNBEJ

Несмотря на то, что пандемия была объявлена прекращенной 11 мая 2023г, по данным Чрезвычайного комитета Международных медико-санитарных правил Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), она продолжает иметь серьезные медицинские, экономические и социальные последствия во всем мире¹. Эксперты ВОЗ считают, что для того, чтобы иметь возможность управлять такими пандемиями в будущем, необходимо разработать правильные стратегии лечения и профилактики, прежде всего создание эффективных и безопасных вакцин [1].

По данным ВОЗ, согласно официально зарегистрированным случаям смерти от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вакцинация предотвратила 19,8 млн смертей от COVID-19 в 185 странах с 08.12.2020 по 08.12.2021. Это глобальное сокращение на 63% общего числа смертей (19,8 млн из 31,4 млн) в течение 1-го года вакцинации против COVID-19 [2]. В Российской Федерации (РФ) первая вакцина для профилактики COVID-19 Спутник V (Gam-COVID-Vac), разработанная Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России², была зарегистрирована 11 августа 2020г. 13 октября 2020г в РФ была зарегистрирована вторая вакцина — "ЭпиВакКорона", раз-

¹ Statement on the Fifteenth Meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 Pandemic. [accessed on 29 May 2023]. Available online: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(COVID-19\)-pandemic?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjwmtGjBhDhARIsAEqfDefx3ABO8vnrA5v_oZMuDPL7GkxwtT_jnl2owNdujJfxbZ88TG7wa5caAkZSEALw_wcB](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(COVID-19)-pandemic?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjwmtGjBhDhARIsAEqfDefx3ABO8vnrA5v_oZMuDPL7GkxwtT_jnl2owNdujJfxbZ88TG7wa5caAkZSEALw_wcB).

² Вакцина "СпутникV" (2021). Ссылка на сайт разработчика "СпутникV" <https://sputnikvaccine.com/rus/>. Дата обращения — 04.06.2024.

Ключевые моменты

- Течение острого периода COVID-19 у вакцинированных пациентов более легкое, чем у невакцинированных, у них наблюдается меньший объем поражения паренхимы легких, реже развиваются осложнения, такие как бактериальная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром.
- Положительное влияние вакцинации на прогноз и пациентов сохраняется и по прошествии 7 мес. после вакцинации.
- В популяции невакцинированных пациентов, чаще чем среди вакцинированных, встречаются пациенты с высоким риском неблагоприятного прогноза: более старший возраст, наличие ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности 3-4 функциональных классов, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и анемии.

Key messages

- The acute period of COVID-19 in vaccinated patients is milder than in unvaccinated patients with a smaller volume of lung parenchyma damage, and complications such as bacterial pneumonia and acute respiratory distress syndrome develop less frequently.
- The positive effect of vaccination on the prognosis and patients persists 7 months after vaccination.
- In the population of unvaccinated patients, more often than among vaccinated patients, there are patients with a high risk of an unfavorable prognosis: older age, coronary artery disease, class 3-4 heart failure, atrial fibrillation, chronic kidney disease and anemia.

работанная ФБУН "ГНЦ ВБ "Вектор". 20 февраля 2021г зарегистрирована третья российская вакцина — "КовиВак", разработчиком которой являлся ФГБНУ "Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН"³.

По данным на конец декабря 2021г новый штамм коронавируса Omicron B.1.1.529 быстро вытеснял Delta вариант в тех странах, где начал распространение [3]. В РФ, по информации, обнародованной 20 января 2022г оперативным штабом по борьбе с COVID-19, на Omicron штамм приходилось 42,8% от выявленных в стране случаев заболевания COVID-19, на Delta штамм — 56,2%⁴. В дальнейшем штамм Omicron практически вытеснил другие штаммы на территории РФ. По информации Роспотребнадзора от 7 июня 2022г, на Omicron приходилось 98,29% от выявленных в стране случаев заболевания COVID-19, на Delta вариант — 0,43%, на прочие варианты — 1,28%⁵.

Это делает актуальной оценку эффективности вакцинации против штаммов Omicron и Delta по данным международного регистра "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенес-

ших инфицирование SARS-CoV-2-4" (АКТИВ-4)⁶, созданного для оценки особенностей течения COVID-19 в Евразийском регионе в период февраля-марта 2022г.

Материал и методы

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России и зарегистрировано в базе данных ClinicalTrials.gov как "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients — 4 (ACTIV-4)", идентификатор NCT 05226416. Информация о Регистре располагается на сайте "Евразийской Ассоциации Терапевтов" или по прямой ссылке: <https://ACTIV.euat.ru>.

В регистр АКТИВ-4 включались мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 (данные анализа мазка из носо- и ротоглотки, титр антител к вирусу SARS-CoV-2, типичная картина по данным компьютерной томографии (КТ)) с сохранением анонимности, находящиеся на лечении в стационаре. Всего в регистр АКТИВ-4 включено 3543 пациента, из них были вакцинированы 36%. Вакцинированные пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от сроков вакцинации: у 16,04% пациентов прошло ≤3 мес. от момента вакцинации, у 12,50% прошло 4-6 мес. и у 7,46% прошло ≥7 мес.

Начало набора пациентов в регистр АКТИВ-4 21.02.2022, завершение набора 31.03.2022. Регистр АКТИВ-4 является многоцентровым, в котором был запланирован анализ данных медицинского

³ Регистрационное удостоверение КовиВак (Вакцины коронавирусной инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной). Доступен по ссылке: <https://lekmos.ru/girls/956ad8ef-fb1c-4652-bec4-027afe7169fa.pdf>. Дата обращения — 16.03.2025.

⁴ РБК: <https://www.rbc.ru/society/20/01/2022/61e956b19a79470971cd04d1>. Дата обращения — 03.06.2024.

⁵ <https://tass.ru/obschestvo/14841875>. Дата обращения — 03.06.2024.

⁶ Регистр называется АКТИВ 4, т.к. в него включены данные о пациентах в период 4-й волны инфекции COVID-19. По аналогии с АКТИВ 1 и АКТИВ 2 в период первой и второй волн пандемии, соответственно.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика и осложнения острого периода у пациентов, включенных в регистры АКТИВ-1, АКТИВ-2, АКТИВ-4

Параметр	Пациенты регистра АКТИВ-1, n=5397	Пациенты регистра АКТИВ-2, n=2665	Пациенты регистра АКТИВ-4, n=3549	p. overall	p. activ1 vs activ2	p. activ1 vs activ4	p. activ2 vs activ4
Мужчины, %	45,97	48,33	45,20%	0,041	0,073	0,486	0,046
Возраст, годы	56,88±15,05	60,68±14,25	60,76±14,99	<0,001	<0,0001	<0,0001	0,931
КТ 0, %	8,12	6,13	5,60	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
КТ 1-2, %	76,47	79,52	75,40				
КТ 3-4, %	15,41	14,35	19,07				
Госпитальная летальность, %	7,60	4,80	8,41	<0,001	<0,001	0,183	<0,001
Бактериальная пневмония, %	4,14	32,22	18,90	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ОРДС, %	1,00	5,58	4,51	<0,001	<0,001	<0,001	0,060
Цитокиновый шторм, %	75,43	14,11	16,1	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,035
ТГВ, %	0,37	0,04	0,86	<0,001	0,011	0,005	<0,001
ТЭЛА, %	0,18	0,28	0,43	0,110	0,650	0,182	0,605
НМК, %	0,18	0,24	0,26	0,786	1,000	1,000	1,000
ОПП, %	1,30	1,32	1,51	1,000	0,644	1,000	0,847
Миокардит, %	0,16	1,99	0,20	<0,001	<0,001	0,938	<0,001
Сепсис, %	0,06	0,24	0,36	0,004	0,101	0,005	0,444

Сокращения: КТ — компьютерная томография, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое почечное повреждение, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, p. overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в регистры АКТИВ-1, АКТИВ-2, АКТИВ-4

Параметр	Пациенты регистра АКТИВ-1, n=5397	Пациенты регистра АКТИВ-2, n=2665	Пациенты регистра АКТИВ-4, n=3549	p. overall	p. activ1 vs activ2	p. activ1 vs activ4	p. activ2 vs activ4
Сопутствующие заболевания				<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
— Нет СЗ, %	30,39	19,59	30,50				
— 1 СЗ, %	24,55	23,54	33,10				
— 2-3 СЗ, %	29,39	35,58	27,90				
— ≥4 СЗ, %	15,67	21,28	8,57				
АГ, %	54,31	63,34	68,30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Курение, %	5,22	4,79	10,60	<0,001	0,449	<0,001	<0,001
Ожирение с ИМТ ≥30 кг/м ² , %	31,63	34,75	34,80	0,002	0,008	0,006	0,988
ФП, %	6,75	7,59	7,93	0,092	0,273	0,119	0,657
ИБС, %	20,34	27,30	31,00	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
ХСН, %	14,22	23,27	26,80	<0,001	<0,001	<0,001	0,002
ХСН 1-2 ФК, %	64,7	77,9	81,3	<0,001	<0,001	<0,001	0,116
ХСН 3-4 ФК, %	35,3	22,1	18,7				
Инсульт в анамнезе, %	3,66	5,67	6,87	<0,001	<0,001	<0,001	0,060
СД 2 типа, %	16,77	18,94	20,10	<0,001	0,025	<0,001	0,276
СД 1 типа, %	0,48	0,54	0,68	0,468	0,926	0,832	0,832
ХБП, %	7,99	8,28	10,30	<0,001	0,666	0,001	0,012
ХОБЛ, %	4,56	4,06	4,03	0,387	0,487	0,487	1,000
Рак в настоящее время, %	5,09	7,44	8,07	<0,001	<0,001	<0,001	0,386
Анемия, %	22,08	24,08	23,20	0,115	0,140	0,347	0,425

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, СЗ — сопутствующие заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, p. overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий.

обследования пациента во время пребывания в стационаре (первичным документом является история болезни). Демографические (возраст, пол), клинические (история болезни, принимаемые лекарства

при поступлении, признаки и симптомы при госпитализации и физикальное обследование при госпитализации), лабораторные данные, данные КТ, клинического течения в больнице и осложнений

Таблица 3

Сравнительный анализ предикторов летального исхода в госпитале у пациентов, включенных в регистры АКТИВ-1, АКТИВ-2, АКТИВ-4 (ОШ [95% ДИ], р) (однофакторный анализ)

Параметр	Пациенты регистра АКТИВ-1, n=5397	Пациенты регистра АКТИВ-2, n=2665	Пациенты регистра АКТИВ-4, n=3549
Возраст ≥60 лет	2,258 [1,786-2,854], p=0,0001	3,073 [1,901-4,968], p=0,0001	3,65 [2,71-5,01], p<0,0001
ФП	6,072 [4,564-8,079], p=0,0001	3,469 [2,172-5,539], p=0,0001	4,59 [3,33-6,26], p<0,0001
≥4 СЗ	5,727 [4,446-7,376], p=0,0001	4,903 [3,370-7,133], p=0,0001	7,38 [4,87-11,3], p<0,0001
НМК в анамнезе	5,410 [3,757-7,791], p=0,0001	4,798 [2,955-7,789], p=0,0001	2,61 [1,79-3,74], p<0,001
ХСН	5,210 [4,088-6,639], p=0,0001	4,386 [3,017-6,375], p=0,0001	3,51 [2,73-4,52], p<0,0001
АГ	4,364 [3,229-5,898], p=0,0001	2,035 [1,314-3,150], p=0,001	3,16 [2,27-4,51], p<0,001
ХБП	3,978 [2,978-5,314], p=0,0001	3,022 [1,884-4,848], p=0,0001	4,59 [3,42-6,13], p<0,0001
ИБС	3,003 [2,330-3,871], p=0,0001	3,169 [2,171-4,627], p=0,0001	2,47 [1,92-3,17], p<0,001
СД 2	2,912 [2,278-3,722], p=0,0001	2,582 [1,751-3,808], p=0,0001	2,28 [1,77-2,94], p<0,001
Анемия	2,406 [1,862-3,108], p=0,0001	4,148 [2,828-6,082], p=0,0001	1,61 [1,23-2,08], p<0,001
ХОБЛ	2,303 [1,522-3,485], p=0,0001	2,827 [1,502-5,324], p=0,001	1,12 [0,58-1,98], p=0,710
Ожирение	1,651 [1,309-2,082], p=0,0001	1,164 [0,750-1,807], p=0,498	1,53 [1,20-1,96], p<0,001
Онкологическое заболевание	1,663 [1,082-2,555], p=0,019	2,324 [1,374-3,931], p=0,001	1,32 [0,85-1,97], p=0,212
2-3 СЗ	1,489 [1,158-1,915], p=0,002	0,929 [0,599-1,442], p=0,743	3,46 [2,40-5,10], p<0,001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных. Организовали и контролировали работу регистра 3 комитета: организационный, наблюдательный и комитет по анализу конечных точек и контролю заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК). ИРК и документооборот только электронные.

Данные были собраны из 25 медицинских центров в 7 странах (РФ, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан). Включение пациентов было ограничено частотой COVID-19 и местными правилами сортировки COVID-19 в каждом регионе. Всякий раз, когда центры предоставляли набор подходящих пациентов, мы пытались получить последовательных пациентов. Каждая ИРК проходила контроль мониторов. Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10.

Сравнительный анализ демографических и клинических данных пациентов, включенных в регистр АКТИВ-4, проводился с пациентами, включенными в регистры АКТИВ-1 и АКТИВ-2. Отличие между регистрами состоит в периодах, во время которых был диагностирован COVID-19 у пациентов; критерии включения и исключения пациентов для регистров полностью идентичны. Подробная информация об этом указана на сайте ClinicalTrials.gov по идентификаторам NCT 04492384 для АКТИВ-1, NCT 04709120 для АКТИВ-2 и NCT 05226416 для АКТИВ-4.

Статистический анализ. При расчете описательных статистик количественные переменные были провере-

ны на соответствие распределения нормальному при помощи тестов Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение статистически значимо не отличалось от нормального, для описания центральной тенденции и меры рассеяния использовались среднее выборочное значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а в случае, если распределение статистически значимо отличалось от нормального — медиану и квартили ($Me [Q1; Q3]$). При расчете показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ) применялся метод однофакторной бинарной логит-регрессии. Был выполнен многофакторный анализ с использованием логит-модели, где в качестве зависимой переменной использовалась бинарная переменная "Смерть в стационаре", а в качестве независимых переменных использовались наиболее важные с клинической точки зрения предикторы. Порогом отсечения для уровня значимости при проверке статистических гипотез было выбрано значение $p < 0,05$.

Результаты

В регистр АКТИВ-4 включено 3549 пациентов, средний возраст 62,0 [52,0;71,0] лет, мужчин 45,2%. У 94,4% имела место COVID-19-ассоциированная пневмония с поражением легких по данным КТ ≤25% у 41,5% пациентов, 26-50% — у 33,9% пациентов, 51-75% — у 14,5% пациентов, >75% — у 4,57%. Госпитальная летальность составила 8,41%.

Сравнительный анализ пациентов регистров АКТИВ-1, АКТИВ-2 и АКТИВ-4

Сравнительный анализ демографических и клинических данных пациентов, включенных в регистр

Таблица 4

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от статуса вакцинации

Параметр, n (%)	Нет вакцинации, N=2389	Есть вакцинация, N=885	p. overall	N
Мужчины, n (%)	1061 (44,4)	404 (45,6)	0,553	3274
Возраст, годы	63,0 [53,0;72,0]	60,5 [49,0;69,0]	<0,001	3271
≥60 лет, n (%)	1455 (61,0)	474 (53,6)	<0,001	3271
АГ, n (%)	1619 (68,5)	581 (66,4)	0,270	3238
Курение, n (%)	242 (11,0)	80 (10,0)	0,464	2992
Ожирение, n (%)	802 (34,4)	349 (39,8)	0,005	3207
Фибрилляция предсердий, n (%)	203 (8,9)	42 (4,9)	<0,001	3135
ИБС, n (%)	742 (32,0)	231 (27,0)	0,007	3175
ИМ в анамнезе, n (%)	204 (8,92)	74 (8,8)	0,948	3130
ХСН, n (%)	639 (27,5)	208 (24,4)	0,089	3179
ХСН 1-2 ФК, n (%)	508 (79,5)	178 (86,0)	0,049	846
ХСН 3-4 ФК, n (%)	131 (20,5)	29 (14,0)		
Инсульт в анамнезе, n (%)	159 (6,9)	42 (4,9)	0,055	3129
СД 1 тип, n (%)	18 (0,7)	3 (0,3)	0,283	3274
СД 2 тип, n (%)	498 (20,8)	166 (18,8)	0,204	3274
ХБП, n (%)	243 (10,7)	62 (7,3)	0,006	3117
СКФ ≤60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	712 (30,9)	210 (24,2)	<0,001	3168
Анемия, n (%)	557 (24,0)	164 (19,2)	0,005	3180
ХОБЛ, n (%)	94 (4,09)	22 (2,6)	0,067	3140
Нет СЗ, n (%)	697 (29,2)	284 (32,1)	0,126	3274
1 СЗ, n (%)	786 (32,9)	304 (34,4)		
2-3 СЗ, n (%)	689 (28,8)	229 (25,9)		
≥4 СЗ, n (%)	217 (9,08)	229 (25,9)		
Онкологическое заболевание, n (%)	194 (8,45)	54 (6,39)	0,068	3141

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, СЗ — сопутствующие заболевания, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

АКТИВ-4, с пациентами, включенными в регистры АКТИВ-1 и АКТИВ-2, представлен в таблицах 1 и 2. Обращает на себя внимание, что клинический статус пациентов из регистра АКТИВ-4 был тяжелее, чем в регистрах АКТИВ-1 и АКТИВ-2: у пациентов регистра АКТИВ-4 чаще встречались поражение легких >75% объема, тромбоз глубоких вен, сепсис, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инсульт в анамнезе и хроническая болезнь почек (ХБП). У пациентов регистра АКТИВ-4 чаще, чем у пациентов регистра АКТИВ-1 наблюдались онкологические заболевания, ожирение, чаще в остром периоде развивались бактериальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и миокардит. Пациенты регистра АКТИВ-4 были старше пациентов регистра АКТИВ-1. Соответственно, уровень госпитальной летальности у пациентов регистра АКТИВ-4 был выше (8,41%, $p<0,001$), чем в популяции пациентов регистра АКТИВ-1 (7,60%) и АКТИВ-2 (4,80%).

С повышением госпитальной летальности пациентов регистра АКТИВ-4 ассоциировались практически те же клинические факторы, что и у пациентов регистров АКТИВ-1 и АКТИВ-2, за исключением

хронической обструктивной болезни легких и онкологических заболеваний, которые в регистре АКТИВ-4 не были связаны с повышением госпитальной летальности (табл. 3). В максимальной степени с летальностью в регистре АКТИВ-4 при однофакторном анализе была связана степень полиморбидности (≥4 сопутствующих заболеваний) пациентов (ОШ 7,38 [4,87-11,3], $p<0,0001$), ХБП (ОШ 4,59 [3,42-6,13], $p<0,0001$), фибрилляция предсердий (ФП) (ОШ 4,59 [3,33-6,26], $p<0,0001$), возраст ≥60 лет (3,65 [2,71-5,01], $p<0,0001$) и ХСН (3,51 [2,73-4,52], $p<0,0001$).

Сравнительный анализ клинико-демографических данных пациентов в зависимости от статуса вакцинации

Из 3543 пациентов, включенных в АКТИВ-4, были вакцинированы 36%, из них у 16,04% прошло ≤3 мес. от момента вакцинации, у 12,50% прошло 4-6 мес. и у 7,46% прошло ≥7 мес. Из вакцинированных пациентов дважды были вакцинированы 13,78%.

Среди вакцин при первичной и повторной вакцинации лидировала вакцина Спутник V (Gam-COVID-Vac), которая применялась в 77,8% и 61,0%, соответственно. Второе место занимала вакцина Спутник Лайт, которая применялась для первичной вакцинации в 8,66%, а для повторной — в 20,8% случаев.

Таблица 5

Особенности течения острого периода COVID-19 в зависимости от статуса вакцинации

Параметр	Нет вакцинации, N=2389	Есть вакцинация, N=885	p. overall	N
Тяжесть поражения легких по данным КТ органов грудной клетки			<0,001	3128
КТ 0, 1-2, n (%)	1811 (79,7)	732 (85,4)		
КТ 3-4, n (%)	460 (20,3)	125 (14,6)		
ОКС, n (%)	8 (0,4)	1 (0,1)	0,460	2880
ТГВ, n (%)	19 (0,9)	6 (0,7)	0,784	2877
ТЭЛА, n (%)	8 (0,4)	3 (0,4)	1,000	2867
ОНМК, n (%)	5 (0,2)	3 (0,4)	0,695	2873
Бактериальная пневмония, n (%)	412 (19,9)	134 (16,3)	0,029	2897
ОРДС, n (%)	104 (5,0)	24 (2,9)	0,018	2902
Цитокиновый шторм, n (%)	317 (15,2)	160 (19,5)	0,006	2906
ОПП, n (%)	31 (1,5)	11 (1,3)	0,883	2895
Миокардит, n (%)	5 (0,2)	1 (0,1)	1,000	2888
Сепсис, n (%)	9 (0,4)	2 (0,2)	0,739	2870
Повышение тропонина, n (%)	83 (3,5)	31 (3,5)	1,000	3274
Умерли, n (%)	237 (9,9)	29 (3,3)	<0,001	3272
Выжили, n (%)	2150 (90,1)	856 (96,7)		

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое почечное повреждение, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

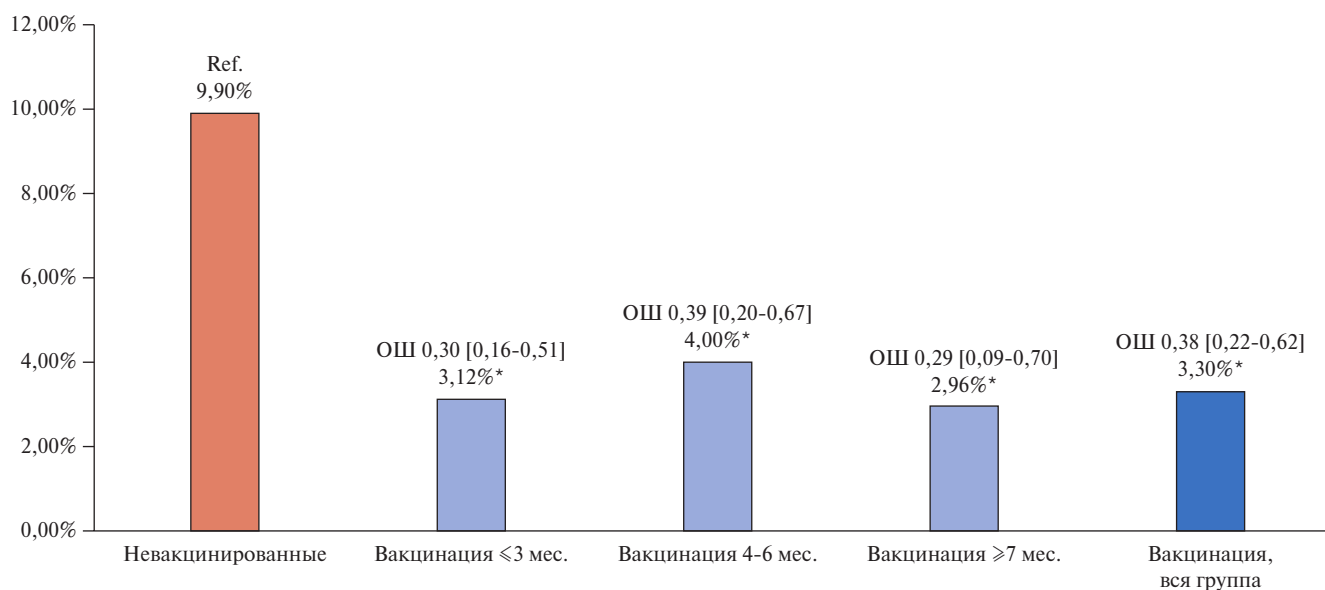


Рис. 1. Госпитальная летальность пациентов с COVID-19 в зависимости от статуса вакцинации (4 волна пандемии).

Примечание: * — $p < 0,001$ при сравнении с не вакцинированными пациентами.

Сокращение: ОШ — отношение шансов.

На третьей позиции — вакцина КовиВак, применявшаяся для первичной вакцинации в 7,56%, для повторной — в 14,3% случаев. Реже всего применялась вакцина ЭпиВакКорона для первичной вакцинации в 5,98%, для повторной — в 3,90% случаев.

При сравнительном анализе клинико-демографических данных пациентов в зависимости от статуса вакцинации (табл. 4) найдено, что невакцинированные пациенты были старше, чем вакцинированные (63,0 [53,0;72,0] года vs 60,5 [49,0;69,0] года, $p < 0,001$). У невакцинированных пациентов чаще,

чем у вакцинированных имели место ИБС (32,0% vs 27%, $p = 0,007$), ХСН 3-4 функционального класса (ФК) (20,5% vs 14,0%, $p = 0,049$), ФП (8,9% vs 4,9%, $p < 0,001$), ХБП (10,7% vs 7,3%, $p = 0,006$) и анемия (24,0% vs 19,2%, $p = 0,005$). Однако невакцинированные пациенты не отличались от вакцинированных в зависимости от ряда традиционных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19, таких как полиморбидность, наличие сахарного диабета 1 и 2 типа, артериальной гипертензии, онкологических заболеваний, наличие инфаркта миокарда и инсульта в анам-

Таблица 6

**Многофакторная модель оценки влияния факторов
на уровень госпитальной летальности**

Параметр	Отношение шансов	95% ДИ	p
Женский пол	0,92	0,62-1,36	0,658
Возраст, увеличение на 1 год	1,05	1,04-1,07	<0,001
Вакцинация	0,38	0,22-0,62	<0,001
Курение	1,15	0,59-2,10	0,669
АГ	0,88	0,29-3,34	0,834
Ожирение	1,20	0,83-1,73	0,340
ИБС	1,03	0,42-2,51	0,950
ФП	2,07	1,27-3,36	0,003
ХСН	1,32	0,68-2,65	0,419
СД 2 типа	1,36	0,93-1,98	0,113
СКФ >60 мл/мин/1,73 м ²	0,66	0,45-0,96	0,030
Онкологическое заболевание	0,85	0,45-1,51	0,588
ХОБЛ	0,419	1,02	0,964
БА	0,57	0,18-1,42	0,271
Анемия	1,19	0,80-1,75	0,372
Поражение легких по КТ 3-4 степени	5,50	3,86-7,85	<0,001
1 СЗ	0,96	0,24-3,15	0,955
2-3 СЗ	1,48	0,27-6,90	0,630
≥4 СЗ	3,31	0,34-29,12	0,290

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КГ — компьютерная томография, СД — сахарный диабет, СЗ — сопутствующее заболевание, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

незе. Кроме того, у невакцинированных пациентов в сравнении с вакцинированными реже встречалось ожирение.

Анализ особенностей течения острого периода COVID-19 и госпитальной летальности в зависимости от статуса вакцинации пациентов регистра АКТИВ-4

При сравнительном анализе клинического течения острого периода в зависимости от статуса вакцинации (табл. 5) обращало на себя внимание, что у невакцинированных пациентов имел место более высокий объем поражения легких по данным КТ в сравнении с вакцинированными (20,3% vs 14,6%, $p<0,001$), чаще развивалась бактериальная пневмония (19,9% vs 16,3%, $p=0,029$) и ОРДС (5,0% vs 2,9%, $p=0,018$). Однако цитокиновый шторм у невакцинированных пациентов наблюдался реже, чем у вакцинированных.

Среди умерших в стационаре преобладали невакцинированные пациенты (89,14%). Госпитальная летальность для невакцинированных пациентов составила 9,9%, для вакцинированных — 3,3% (ОШ 0,31 [0,20-0,45], $p<0,001$) (рис. 1). Для пациентов, у которых прошло ≤3 мес. от момента вакцинации, летальность составила 3,12% (ОШ 0,30 [0,16-0,51], $p<0,001$),

для пациентов, у которых прошло 4-6 мес., летальность — 4,0% (ОШ 0,39 [0,20-0,67], $p<0,001$), для пациентов, у которых прошло ≥7 мес., госпитальная летальность составила 2,96% (ОШ 0,29 [0,09-0,70], $p<0,001$). Госпитальная летальность вакцинированных пациентов не различалась статистически значимо в зависимости от вида вакцины: Спутник V — 3,92%, Спутник Лайт — 1,41% (для сравнения со Спутник V — ОШ 0,40 [0,02-1,91], $p=0,306$), КовиВак — 1,61% (для сравнения со Спутник V — ОШ 0,46 [0,02-2,20], $p=0,396$), ЭпиВакКорона — 6,12% (для сравнения со Спутник V — ОШ 1,67 [0,37-5,02], $p=0,453$).

Многофакторный анализ

В связи со значимыми различиями в клиническом статусе вакцинированных и невакцинированных пациентов (табл. 4) был проведен многофакторный анализ (табл. 6). Независимыми предикторами выживания пациентов оказались: вакцинация, которая снижала риск смерти на 62% (ОШ 0,38 [0,22-0,62], $p<0,001$) и скорость клубочковой фильтрации >60 мл/мин/1,73 м² (ОШ 0,66 [0,45-0,96], $p=0,030$). Независимыми предикторами летального исхода являлись: возраст — при увеличении на 1 год риск летального исхода повышался на 5% (ОШ 1,05 [1,04-1,07], $p<0,001$, отрицательно влияла на прогноз ФП, которая повышала риск летального исхода в 2 раза (ОШ 2,07 [1,27-3,36], $p=0,003$).

Обсуждение

При сравнительном анализе данных пациентов трех регистров было найдено, что клинический статус пациентов регистра АКТИВ-4 был тяжелее, чем в регистрах АКТИВ-1 и АКТИВ-2. Соответственно, уровень госпитальной летальности у пациентов регистра АКТИВ-4 был выше (8,41%, $p<0,001$), чем в популяции пациентов регистра АКТИВ-1 (7,60%) и АКТИВ-2 (4,80%). Мы считаем, что это связано с более тщательным отбором пациентов для госпитализации в 2022г, когда для лечения в стационар в основном направлялись пациенты с тяжелым течением инфекции и пациенты из групп высокого риска⁷.

При сравнительном анализе клинико-демографических данных пациентов в зависимости от статуса вакцинации обращало на себя внимание, не вакцинированными оказались пациенты более старшего возраста, у которых чаще имели место ИБС, ХСН 3-4 ФК, ФП, ХБП и анемия. Это как раз тот контингент пациентов, которые в максимальной степени нуждаются в вакцинации [4]. Аналогичная закономерность наблюдалась в исследовании Shkoda AS, et al., которое также показало, что реже вакцинируются пациенты старшего возраста [5].

⁷ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 15 (22.02.2022) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf.

Из 3543 госпитализированных пациентов, включенных в АКТИВ-4, преобладали не вакцинированные пациенты (64%), однако 36% заболевших COVID-19 были вакцинированы, что подтверждает данные о том, что вакцинация не обеспечивает 100% защиты от госпитализации, но она является достаточно существенной. Эффективность защиты от госпитализации вакцины Спутник V во время волны заболеваемости, индуцированной штаммом Omicron, была изучена в исследовании Shkoda AS, et al. [5]. Авторы этого исследования показали, что эффективность защиты от госпитализации для вакцины Спутник V составила 85,9% (95% ДИ: 83,0-88,0%) для тех, кто получил >1 дозы. Для тех, кто получил >2 или 3 доз, она составила 87,6% (95% ДИ: 85,4-89,5%) и 97,0% (95% ДИ: 95,9-97,8%). Эффективность при более тяжелых формах была выше, чем при менее тяжелых.

Согласно данным регистра АКТИВ-4, течение острого периода инфекции у вакцинированных пациентов было легче, у них имел место более низкий объем поражения легких по данным КТ в сравнении с не вакцинированными, реже развивалась бактериальная пневмония и ОРДС, что совпадает с данными других авторов. Так, в исследовании Лысенко М.А. и др. [6] показано, что у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, вакцинированных от COVID-19, в отличие от не вакцинированных была ниже частота развития внутригоспитальных осложнений, таких как ОРДС, меньше потребность в искусственной вентиляции легких, ниже частота переводов в реанимационное отделение.

В исследовании Barchuk A, et al. [7], включавшем 4001 пациента в Санкт-Петербурге, было показано, что даже при возникновении COVID-19-ассоциированной пневмонии у вакцинированных пациентов имел место меньший объем поражения легочной паренхимы, чем у не вакцинированных.

Согласно многофакторному анализу данных регистра АКТИВ-4, вакцинация являлась независимым предиктором выживания госпитализированных пациентов и способствовала снижению риска смерти на 62% (ОШ 0,38 [0,22-0,62], $p < 0,001$). Причем положительное влияние вакцинации на прогноз пациентов сохранялось и по прошествии 7 мес. после вакцинации: для пациентов, у которых прошло ≥ 7 мес., госпитальная летальность составила 2,96% (снижение на 71%).

В исследовании Shkoda AS, et al. [5] показана эффективность вакцины Спутник V для защиты от критического состояния, требующего госпитализации в реанимацию: эффективность составила 93,2% (95% ДИ: 87,1-96,4%), 94,5% (95% ДИ: 88,9-97,2%) и 99,4% (95% ДИ: 95,6-99,9%) для тех, кто получил более одной, более двух и более трех доз, соответственно. Повышение эффективности вакцин против COVID-19 в плане профилактики более тяжелых форм хорошо известно и характерно не только для Спутник V, но

и для других вакцин, в т.ч. Pfizer-BioNTech, Moderna и ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) [8].

В Кокрейновском обзоре 41 рандомизированных контролируемых исследований [9] было показано, что данные о влиянии вакцин на смертность, как правило, отсутствуют или имеют очень низкую достоверность для всех одобренных вакцин. Однако, по сравнению с плацебо, большинство вакцин уменьшают долю пациентов с подтвержденными симптомами COVID-19, а для некоторых из них существуют доказательства с высокой степенью достоверности, что они уменьшают тяжелое или критическое течение заболевания.

Хотя, по нашим данным, госпитальная летальность вакцинированных пациентов не различалась статистически значимо в зависимости от вида вакцины, надо отметить, что подавляющее большинство пациентов получили прививку вакцинами Спутник V (77,8%) и Спутник Лайт (8,66%), а такие вакцины, как КовиВак (7,56%) и ЭпиВакКорона (5,98%), применялись редко. В связи с этой диспропорцией достоверность отсутствия различий летальности в зависимости от вида вакцин вызывает сомнения. В исследование эффективности вакцин Barchuk A, et al. [10] включались пациенты в период с 01.10.2021 по 28.04.2022 (период доминирования штамма Delta, за которым следовал период доминирования штамма Omicron), что соответствует периоду включения пациентов в регистр АКТИВ-4. При сравнении трех вакцин скорректированная с учетом возраста и пола эффективность в отношении любого повреждения легких составила 56% (95% ДИ: 54-59) для 2 доз Спутник V, 71% (68-74) для 3 доз Спутник V (ревакцинация), 2% (от -27 до 24) для ЭпиВакКорона и 46% (37-53) для КовиВак. Оценки эффективности в отношении предотвращения тяжелого повреждения легких составили 76% (67-82) для 2 доз Спутник V, 87% (76-93) для 3 доз Спутник V, 36% (от -63 до 75) для ЭпиВакКорона и 80% (45-92) для КовиВак. Авторы данного исследования считают, что вакцины Спутник V и КовиВак остаются эффективными для предупреждения повреждения легких во время доминирования штаммов Delta и Omicron, в отличие от вакцины ЭпиВакКорона, которая не показала свою эффективность.

Ограничения исследования. Пациенты с бессимптомными или легкими симптомами, которые лечились дома, не включались в исследование, поэтому наша когорта представляет в основном пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции.

В регистр АКТИВ-4 пациенты включались с 21.02.2022 по 31.03.2022, что соответствует 4-й волне пандемии.

Заключение

Согласно многофакторному анализу данных регистра АКТИВ-4 вакцинация, преимущественно

вакциной Спутник V, являлась независимым предиктором выживания госпитализированных пациентов и способствовала снижению риска смерти на 62% (ОШ 0,38 [0,22-0,62], $p < 0,001$) во время четвертой волны пандемии COVID-19. Положительное влияние вакцинации на прогноз пациентов сохранялось и по прошествии 7 мес. после вакцинации: для пациентов, у которых прошло ≥ 7 мес., госпитальная летальность составила 2,96% (снижение на 71% в сравнении с не вакцинированными пациентами). Течение острого периода инфекции COVID-19 у вакцинированных пациентов было легче, чем у не вакцинированных, у них имел место меньший объем поражения паренхимы легких по данным КТ, реже развивалась бактериальная пневмония и ОРДС.

К сожалению, не вакцинированными оказались пациенты более старшего возраста, у которых чаще имели место ИБС, ХСН 3-4 ФК, ФП, ХБП и анемия, т.е. тот контингент пациентов высокого риска, которые в максимальной степени нуждались в вакцинации.

Безусловно, вакцинация является на современном этапе наиболее эффективным методом профилактики заболеваемости, тяжелого течения и летального исхода инфекции COVID-19.

Принципиальная научная новизна исследования

Вакцинация, преимущественно вакциной Спутник V, является независимым предиктором выживания госпитализированных с COVID-19 пациентов и способствует снижению риска смерти на 62% (ОШ 0,38 [0,22-0,62], $p < 0,001$) во время четвертой волны пандемии COVID-19 по данным многофакторного анализа.

Рекомендации практическому здравоохранению

При проведении вакцинации рекомендуется тщательно соблюдать рекомендации Минздрава России по показаниям и противопоказаниям к вакцинации, уделяя особое внимание пациентам из групп высокого риска неблагоприятного прогноза.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Miteva D, Kitanova M, Batselova H, et al. The End or a New Era of Development of SARS-CoV-2 Virus: Genetic Variants Responsible for Severe COVID-19 and Clinical Efficacy of the Most Commonly Used Vaccines in Clinical Practice. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(7):1181. doi:10.3390/vaccines11071181.
- Watson OJ, Barnsley G, Toor J, et al. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22:1293-302. Published Online June 23, 2022. doi:10.1016/S1473-3099(22)00320-6.
- Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 2022;185(3):447-56.e11. doi:10.1016/j.cell.2021.12.032.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
- Shkoda AS, Gushchin VA, Ogarkova DA, et al. Sputnik V Effectiveness against Hospitalization with COVID-19 during Omicron Dominance. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(6):938. doi:10.3390/vaccines10060938.
- Lysenko MA, Poteschkina NG, Ibragimova AM, et al. The course of COVID-19-associated pneumonia in patients vaccinated against COVID-19. *Therapy*. 2022;62(10):14-20. (In Russ.) Лысенко М.А., Потешкина Н.Г., Ибрагимова А.М. и др. Течение COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных от COVID-19. *Терапия*. 2022;62(10):14-20. doi:10.18565/therapy.2022.10.14-20.
- Barchuk A, Bulina A, Cherkashin M, et al. COVID-19 vaccines effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 during Delta variant surge: A preliminary assessment from a case-control study in St.Petersburg, Russia. *BMC Public Health*. 2022;22:1803. doi:10.1186/s12889-022-14202-9.
- Vokó Z, Kiss Z, Surján G, et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary-the HUN-VE study. *Clin. Microbiol. Infect*. 2022;28:398-404. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.011.
- Graña C, Ghosn L, Evrenoglou T, et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD015477. doi:10.1002/14651858.CD015477.
- Barchuk A, Bulina A, Cherkashin M, et al. Gam-COVID-Vac, EpiVacCorona, and CoviVac effectiveness against lung injury during Delta and Omicron variant surges in St. Petersburg, Russia: a test-negative case-control study. *Respir Res*. 2022;23(1):276. doi:10.1186/s12931-022-02206-3.

Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях десинхронизирующих факторов арктической вахты

Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Карева М. А.

Цель. Изучить влияние артериальной гипертензии (АГ) на течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и оценить нарушение хроноструктуры суточного ритма артериального давления (АД) как фактора, ассоциированного с риском инфекции у мужчин в условиях вахты в Арктике.

Материал и методы. В п. Ямбург (Надымский район) методом случайной выборки ретроспективно проанализированы 517 историй болезней пациентов, пролеченных стационарно на базе медико-санитарной части ООО "Газпром добыча Ямбург" в период 2020-2021 гг. Из них с верифицированным диагнозом COVID-19 — 233 пациента с АГ и нормальным АД. Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. После выравнивания групп по возрасту были отобраны 2 группы: 1 группа 88 пациентов с АГ и 2 группа 108 пациентов с нормальным АД, перенесшие COVID-19, сопоставимых по вахтовому стажу. Всем пациентам в стационаре проводились общеклинические исследования, определение сатурации крови кислородом, компьютерная томография легких, запись электрокардиограммы. В группе пациентов, перенесших в последующем COVID-19, до заболевания было проведено суточное мониторирование АД по стандартной методике и хронобиологическое исследование с применением компьютерного программного обеспечения с определением хронобиологических типов АД по классификации Cugini P. (1992г).

Результаты. У пациентов с АГ значимо чаще диагностировалось тяжелое течение COVID-19 за счет высокой частоты наличия гипоксемии, одышки в покое при поступлении в стационар, длительной гипертермии, более низкого уровня сатурации крови кислородом, чем у лиц с нормальным АД. У пациентов с АГ на фоне COVID-19 чаще наблюдалась дыхательная недостаточность 2 степени, чаще использовалась "прон-позиция", реанимационные мероприятия, более часто регистрировались нарушения ритма сердца. У пациентов с АГ были значимо выше уровни глюкозы крови и креатинина. Жалобы на кашель, головную боль, перебои в работе сердца, тяжесть за грудиной также преобладали у пациентов с АГ. Независимо от уровня АД, нормальный тип суточного профиля по систолическому и диастолическому АД наблюдался только у трети обследованных, у 64% пациентов с АГ и 60% нормотензивных лиц, которые впоследствии переболели COVID-19, наблюдалось нарушение суточного профиля АД по типу "non-dipper" и "night peaker". У 39,7% мужчин с АГ и 37,0% нормотензивных лиц отсутствовала 24-ч периодика в суточном ритме АД с преобладанием высокочастотного компонента (3,4-8,0-ч колебания) в спектре суточного ритма АД. Проведенный корреляционный анализ выявил достаточно четкую обратную корреляционную связь COVID-19 с MESOR АГ ($r=-0,339$, $p=0,0001$) и прямую взаимосвязь COVID-19 с аперидическим хронотипом АГ ($r=0,244$, $p=0,002$). У лиц с нормальным АД выявлены корреляционные взаимосвязи COVID-19 с хронотипом изонормотензии ($r=0,240$, $p=0,052$).

Заключение. Таким образом, в условиях арктической вахты у пациентов с АГ наблюдались более тяжелые клинические проявления COVID-19. Вместе

с тем, независимо от уровня АД, риск инфекции COVID-19 у мужчин может увеличиваться при нарушении хроноструктуры суточного ритма АД с преобладанием высокочастотного компонента в спектре.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, арктическая вахта, клиническое течение новой коронавирусной инфекции, хроноструктура артериального давления.

Отношения и деятельность: нет.

Тюменский кардиологический научный центр, ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Шуркевич Н. П. * — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3038-6445, Ветошкин А. С. — д.м.н., с.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-9802-2632, Карева М. А. — врач-кардиолог артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4371-7522.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Shurkevich@infarkta.net

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВНС — вегетативная нервная система, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДАД — диастолическое артериальное давление, КТ — компьютерная томография, САД — систолическое артериальное давление, СНС — симпатическая нервная система, ХТ — хронотипы артериального давления, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, MESOR — Midline Estimating Statistic of Rhythm, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Рукопись получена 23.04.2024

Рецензия получена 30.06.2024

Принята к публикации 23.09.2024



Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Карева М. А. Артериальная гипертензия и COVID-19 в условиях десинхронизирующих факторов арктической вахты. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):5914. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5914. EDN VIDPLS

Hypertension and COVID-19 in conditions of desynchronizing factors when working in the Arctic

Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Kareva M. A.

Aim. To study the effect of hypertension (HTN) on the course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) and to evaluate the impairment of the chrono-structure of 24-hour blood pressure (BP) rhythm as a risk factor of infection in men working in the Arctic on a rotating basis.

Material and methods. In the village of Yamburg (Nadymsky district), 517 medical records of inpatients treated at the medical unit of ООО GAZPROM DOBYCHA YAMBURG in 2020-2021 were retrospectively analyzed by random sampling. Of these, 233 patients with HTN and normal BP had a verified diagnosis of COVID-19. The diagnosis of COVID-19 was based on the detection

of SARS-CoV-2 RNA by polymerase chain reaction. After matching the groups by age, 2 following groups were selected: group 1 — 88 patients with HTN; group 2 — 108 patients with normal blood pressure who had COVID-19, matched by shift work experience. All patients underwent general clinical examinations in the hospital, determination of blood oxygen saturation, chest computed tomography, and electrocardiography. In the group of patients with further COVID-19, before the disease, standard 24-hour BP monitoring and a chronobiological study using computer software to determine BP chronobiological types according to Cugini P. classification (1992).

Results. Patients with HTN were significantly more likely to be diagnosed with severe COVID-19 due to the high frequency of hypoxemia, dyspnea at rest upon admission to hospital, prolonged hyperthermia, and lower blood oxygen saturation levels than those with normal BP. Patients with HTN and COVID-19 were more likely to have grade 2 respiratory failure, more often needed prone position, resuscitation, and more often had cardiac arrhythmias. Patients with HTN had significantly higher blood glucose and creatinine levels. Complaints of cough, headache, heart palpitations, heavy feeling in the chest also prevailed in patients with HTN. In patients, regardless of the BP level, normal 24-hour profile for systolic and diastolic BP was observed only in a third of those examined. In 64% of hypertensive patients and 60% of normotensive individuals who subsequently recovered from COVID-19, there was an impaired 24-hour BP profile of the non dipper and night peaker types. In 39,7% of men with HTN and 37,0% of normotensive individuals, there was no 24-hour BP periodicity with a predominance of the high-frequency component (3,4-8,0-hour oscillations) in 24-hour BP rhythm. The conducted correlation analysis revealed a fairly clear inverse correlation between COVID-19 and MESOR ($r=-0,339$, $p=0,0001$) and a direct relationship between COVID-19 and the aperiodic chronotype of HTN ($r=0,244$, $p=0,002$). In individuals with normal BP, correlation relationships between COVID-19 and the iso-normotension chronotype were revealed ($r=0,240$, $p=0,052$).

Conclusion. Working in the Arctic conditions, patients with HTN had more severe clinical manifestations of COVID-19. At the same time, regardless of BP level, the

risk of COVID-19 infection in men may increase with an impaired chrono-structure of BP 24-hour rhythm with a predominance of the high-frequency component.

Keywords: hypertension, Arctic, clinical course of coronavirus disease 2019, chrono-structure of blood pressure.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Shurkevich N.P.* ORCID: 0000-0003-3038-6445, Vetoshkin A.S. ORCID: 0000-0002-9802-2632, Kareva M.A. ORCID: 0000-0003-4371-7522.

*Corresponding author: Shurkevich@infarkta.net

Received: 23.04.2024 **Revision Received:** 30.06.2024 **Accepted:** 23.09.2024

For citation: Shurkevich N. P., Vetoshkin A. S., Kareva M. A. Hypertension and COVID-19 in conditions of desynchronizing factors when working in the Arctic. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):5914. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5914. EDN VIDPLS

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Артериальная гипертензия (АГ) ассоциируется с более высокой восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, более тяжелым течением, что обусловлено ключевыми патофизиологическими механизмами АГ, такими как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
- Вместе с тем прямая роль АГ, независимо от возраста, сопутствующих заболеваний как фактора риска заражения SARS-CoV-2 и исходов COVID-19, окончательно не установлена.

Что добавляют полученные данные?

- Известно, что симпатический отдел вегетативной нервной системы является регулятором иммунной функции, кроме того, существует двунаправленная взаимосвязь между иммунной системой и циркадной системой физиологической активности организма, в т.ч. циркадным ритмом артериального давления (АД). Мы предположили, что может существовать причинно-следственная связь между нарушением циркадного (суточного) ритма и хроноструктуры АД и восприимчивостью к COVID-19.

Острый респираторный синдром (SARS-CoV-2), названный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызвал серьезную проблему для гло-

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertension (HTN) is associated with a higher susceptibility to SARS-CoV-2 infection, a more severe course, which is due to key pathophysiological mechanisms of HTN, such as activation of the renin-angiotensin-aldosterone system.
- At the same time, the direct role of HTN, regardless of age, comorbidities as a risk factor for SARS-CoV-2 infection and COVID-19 outcomes, has not been definitively established.

What might this study add?

- It is known that the sympathetic autonomic nervous system is a regulator of immune function; in addition, there is a bidirectional relationship between the immune system and the circadian system of physiological activity of the body, including BP circadian rhythm. We hypothesized that there may be a cause-and-effect relationship between impaired circadian rhythm and chrono-structure of blood pressure and susceptibility to COVID-19.

бального здравоохранения¹. Несмотря на то, что мир начинает преодолевать бедствие пандемии, последствия перенесенной COVID-19 до сих пор продолжают быть темой для всестороннего изучения за счет множества нерешенных вопросов. Исследования сви-

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус — симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы [Интернет]. Доступна: <https://covid19.rosminzdrav.ru>.

детельствуют о более высокой подверженности пациентов мужского пола к более тяжелым клиническим проявлениям, смертности от COVID-19 и других острых вирусных инфекций по сравнению с женщинами. Факторами такого неравенства, зависящими от пола, могут быть половые гормоны и определенные X-сцепленные гены, которые влияют как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет в ответ на вирусную инфекцию. Риск заражения COVID-19 у мужчин возрастает с возрастом, увеличивается при наличии сопутствующих заболеваний [1].

Артериальная гипертензия (АГ) ассоциируется с более высокой восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2, более тяжелым течением и увеличением смертности [2]. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что ключевые патофизиологические механизмы АГ, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, могут играть значительную роль при COVID-19. Фактически ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) является ключевым рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки-хозяева и, таким образом, обеспечивает связь между COVID-19 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [3]. Вместе с тем в настоящее время прямая роль АГ, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний, как фактора риска заражения SARS-CoV-2 и исходов COVID-19 окончательно не установлена.

Большинство функций организма меняются в течение 24 ч в сутки. Эти циркадные ритмы контролируются "центральными часами" в супрахиазматическом ядре гипоталамуса и "периферическими часами", расположенными в нервной, иммунной системах, сердце, сосудах, и их синхронность осуществляется вегетативной нервной системой (ВНС) [4].

Известно, что основной путь регуляции иммунной функции обеспечивается симпатическим отделом ВНС и ее основным нейротрансмиттером — норадреналином. Активация симпатической нервной системы (СНС) в первую очередь ингибирует активность клеток, связанных с врожденной иммунной системой, в то время как она либо усиливает, либо ингибирует активность клеток, связанных с приобретенной (адаптивной) иммунной системой [5]. Среди воспалительных цитокинов высвобождение фактора некроза опухоли- α является основным цитокином, который регулируется СНС [6]. Таким образом, существует двунаправленная взаимосвязь между иммунной системой и циркадной системой ритма физиологической активности организма, в т.ч. с циркадным ритмом артериального давления (АД) [7] и нарушение суточного ритма и хроноструктуры АД может быть напрямую связано с СНС и иммунитетом.

Работа вахтовым методом связана с постоянным психофизическим стрессом, незавершенной адаптацией, регулярными транзитными перемещения-

ми, особенностями фотопериодизма, что обуславливает нарушение циркадных ритмов физиологических процессов в организме, так называемый десинхроноз. В предыдущей нашей работе [8] были рассмотрены общие закономерности течения COVID-19 у мужчин и женщин в условиях арктической вахты и гендерные различия. Основные изменения у переболевших COVID-19 в общей группе в большей степени касались мужчин, поэтому представляло интерес изучить влияние АГ на течение COVID-19 у мужчин, а также оценить нарушение суточного ритма, хроноструктуры и хронотипов АД во взаимосвязи с COVID-19 в условиях вахты в Арктике.

Цель исследования: изучить влияние АГ на течение COVID-19 и оценить нарушение хроноструктуры суточного ритма АД как фактора, ассоциированного с риском инфекции у мужчин в условиях вахты в Арктике.

Материал и методы

В п. Ямбург (Надымский район) методом случайной выборки ретроспективно проанализированы 517 историй болезней пациентов, пролеченных стационарно на базе медико-санитарной части ООО "Газпром добыча Ямбург" в период 2020-2021гг. Из них с верифицированным диагнозом COVID-19 — 233 мужчины с АГ и нормальным АД. Диагноз COVID-19 основывался на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Пациенты госпитализировались в инфекционное отделение стационара при первых признаках острого респираторного заболевания. Всем пациентам в стационаре проводились общеклинические исследования, определение сатурации крови кислородом, компьютерная томография (КТ) легких, запись электрокардиограммы. Преимущественно у пациентов отмечалось среднетяжелое течение заболевания с поражением легких по типу "КТ 1" (0-24,9% изменений легочной ткани по данным КТ) — у 65,2% пациентов и "КТ 2" (от 25,0-49,9% поражения легких) — у 17,8% пациентов, летальных исходов зарегистрировано не было. Так как в период пандемии на базе МСЧ отсутствовала вирусологическая лаборатория (применялся экспресс-метод полимеразной цепной реакции на выявлении РНК SARS-CoV-2), определение штамма вируса не представлялось возможным. Учитывая факт прибытия вахтовых работников преимущественно с европейской территории страны (Москва, Уфа) в период 2020-2021гг, 97% всех штаммов, которые были секвенированы на территории Российской Федерации — штамм "дельта", скорее всего заражение происходило именно этим штаммом. Средняя длительность госпитализации (при средне-тяжелом течении COVID-19) составила $21,1 \pm 5,3$ дня, независимо от наличия АГ в анамнезе. Диагноз АГ подтверждался на основании анамнеза, данных амбулаторных

Таблица 1

Сравнительный анализ групп мужчин, перенесших COVID-19, по возрасту, стажу вахты, независимо от уровня АД

Показатель	N	Госпитализированные с COVID-19
Возраст (пациенты с АГ)	88	50,5±8,0
Возраст (с нормальным АД)	108	48,7±9,3
P		0,143
Стаж вахты (АГ)	88	19,4±8,0
Стаж вахты (норм. АД)	108	17,9±8,0
P		0,058

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде М (средняя) ±SD (стандартное отклонение). Анализ различий проведен с помощью t-критерия Стьюдента. Различия достоверны при $p < 0,05$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, N — количество пациентов.

карт и историй болезни с заключением кардиолога. Ретроспективный анализ проведен в рамках рутинной клинической практики, пациенты давали письменное информативное согласие на обработку данных согласно приказу № 36/1 от 29.01.2020 и утвержденной форме информированного согласия. После выравнивания групп по возрасту были отобраны 2 группы: 1 группа 88 пациентов с АГ и 2 группа 108 мужчин с нормальным АД, перенесшие COVID-19, сопоставимых по вахтовому стажу (табл. 1). В группе мужчин, перенесших в последующем COVID-19, до заболевания было проведено суточное мониторирование АД по стандартной методике, проведено хронобиологическое исследование с применением компьютерного программного обеспечения и определением хронобиологических типов АД по классификации Cugini P. [9] с выделением 6 гипертензивных и 3 нормотензивных хронобиологических типов (ХТ) АД в зависимости от нормативного коридора ("хронодезма"). MESOR (Midline Estimating Statistic of Rhythm) нормотензивные ХТ: "истинная нормотония": все значения АД укладываются в границах "косинорозема"; ХТ "аллонормотония": значения MESOR и амплитуды ритма укладываются в границах "косинорозема", но отсутствует ночное снижение АД (реверс) фазы; ХТ "изонормотония": низкая амплитуда ритма, акрофазы не определяются (высоко-частотные колебания в суточном ритме АД). MESOR гипертензивные ХТ: "MESOR АГ": значения MESOR а увеличены, амплитуда и фаза ритма укладываются в границах косинорозема; ХТ "амплитудная АГ": значения MESOR частично увеличены, но имеет место выраженное увеличение амплитуды; ХТ "аперiodическая АГ": значения MESOR увеличены, амплитуда низкая или не определяется (высоко-частотные колебания в спектре ритма АД). ХТ "фазовая АГ": значения MESOR частично увеличены, фаза ритма инвертирована (отсутствие ночного снижения АД).

Таблица 2

Клиническая характеристика течения COVID-19 в стационаре у мужчин с АГ и с нормальным АД, основные различия

Клинический показатель	АГ1 (n=95)	АГ0 (n=108)	P
Легкая ст. тяжести	12 (13,6%)	23 (21,3%)	0,016
Средняя	55 (62,5%)	79 (73,1%)	0,111
Тяжелая	21 (23,9%)	6 (5,6%)	<0,0001
ОРВИ	7 (8%)	19 (17,6%)	0,048
Пневмония	81 (92%)	89 (82,4%)	
Гипоксемия $PO_2 < 93\%$	26 (29,5%)	12 (11,1%)	0,002
Длительный субфебрилитет	35 (39,8%)	19 (17,6%)	0,001
Одышка	38 (43,2%)	16 (14,8%)	<0,001
Прон-позиция	25 (28,4%)	9 (8,3%)	<0,001
КТ0	8 (9,1%)	26 (24,1%)	0,006
КТ1	28 (31,8%)	33 (30,6%)	0,841
КТ2	27 (30,7%)	33 (30,6%)	0,977
КТ3	17 (19,3%)	12 (11,1%)	0,106
КТ4	7 (8%)	3 (2,8%)	0,101
ДН 0 ст.	38 (43,2%)	57 (52,8%)	0,082
ДН 1 ст.	16 (21,6%)	11 (20,4%)	0,773
ДН 2 ст.	23 (26,1%)	9 (8,3%)	0,037
ДН 3 ст.	1 (1,1%)	1 (0,9%)	0,867
Фибрилляция предсердий	4 (4,5%)	2 (1,9%)	0,472
Миокардит	1 (1,1%)	2 (1,9%)	0,876
Тромбоцитопения	4 (4,5%)	2 (1,9%)	0,546
Неосложненное	83 (94,3%)	103 (95,4%)	0,997
Реанимация	8 (9,1%)	2 (1,9%)	0,026

Примечание: данные представлены в виде абс. (%); различия χ^2 .

Изменения КТ: 0 — нет изменений КТ; "1" — 0-24,9% поражения легких; "2" — 25-49,9% поражения легких; "3" — 50-74,9% поражения легких; "4" — ≥75% поражения легких.

Сокращения: ДН — дыхательная недостаточность, КТ — компьютерная томография легких, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Статистический анализ. Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, США) и IBM SPSS Statistics (выпуск 16.0.0.0. Версия 26, США). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. При нормальном распределении — t-критерий Стьюдента для оценки 2 независимых групп, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический Mann-Whitney U-тест. Для анализа категориальных переменных применен критерий хи-квадрат. Корреляционный анализ выполнен с помощью метода Пирсона и непараметрического метода Спирмена. Уровень различий считался значимым при двухстороннем уровне $p < 0,05$. С целью выявления взаимосвязей степени тяжести течения COVID-19 и АГ проведен мультифакторный линейный регрессионный анализ. Качество модели оценивалось с помощью R^2 с определением чувствительности и специфичности.

Таблица 3

**Распределение частот основных жалоб
у мужчин с АГ и нормальным АД при поступлении в стационар с COVID-19**

Жалобы	АГ (n=88)	Нормальное АД (n=108)	p
Кашель	68 (77,3%)	69 (63,9%)	0,052
Головная боль	49 (55,7%)	11 (10,2%)	<0,0001
Повышенная утомляемость	30 (34,1%)	10 (9,3%)	<0,0001
Перебои в работе сердца	23 (26,1%)	7 (6,5%)	<0,0001
Затрудненное носовое дыхание	9 (10,2%)	1 (0,9%)	0,026
Парестезии	15 (17%)	1 (0,9%)	<0,0001
Тяжесть за грудиной	9 (10,2%)	1 (0,9%)	0,003
Головокружение	7 (8%)	0 (0%)	0,003
Миалгия	4 (4,5%)	0 (0%)	0,026
Потеря или искажение обоняния	2 (2,3%)	0 (0%)	0,116

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица 4

**Сравнительный анализ САД, ДАД и частоты сердечных
сокращений у мужчин с АГ и нормотензивных лиц
с COVID-19 при поступлении в стационар**

Показатель	АГ (n=88)	Нормальное АД (n=108)	p
САД	137,9±12,7	131,8±12,2	0,001
ДАД	90,2±8,6	88,4±9,0	0,163
ЧСС	95,6±12,5	93,8±12,5	0,320

Примечание: различия достоверны при $p < 0,05$.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Результаты

У мужчин достаточно четко прослеживалось влияние АГ на тяжесть течения COVID-19 (табл. 2). Так, у пациентов с АГ значимо реже диагностировалось легкое течение (13,6% vs 21,3%) ($p=0,016$) за счет большей частоты тяжелой степени течения (23,9% vs 5,6%) ($p<0,0001$). Это обусловило более высокую частоту у пациентов с АГ наличия гипоксемии (29,5% vs 11,1%) ($p=0,002$), одышки в покое при поступлении (43,2% vs 14,8%) ($p<0,001$), длительной гипертермии (39,8% vs 17,6%) ($p=0,001$), более частого использования "прон-позиции" (28,4% vs 8,3%) ($p<0,001$) и реанимационных мероприятий ($p=0,026$). Высокая частота изменений по данным КТ легких, наличие одышки характеризовались большей частотой у М с АГ наличия дыхательной недостаточности 2 степени (26,1% vs 8,3%) ($p=0,037$). Также у 4 пациентов с АГ течение COVID-19 осложнилось впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий, в то время как с нормальным АД только у 2 М.

Течение COVID-19 у пациентов с АГ сопровождалось более низким уровнем сатурации крови кислородом, чем у мужчин с нормальным АД (рис. 1). У пациентов с АГ при поступлении в стационар средняя температура тела равнялась $38,0 \pm 0,8$ °С,

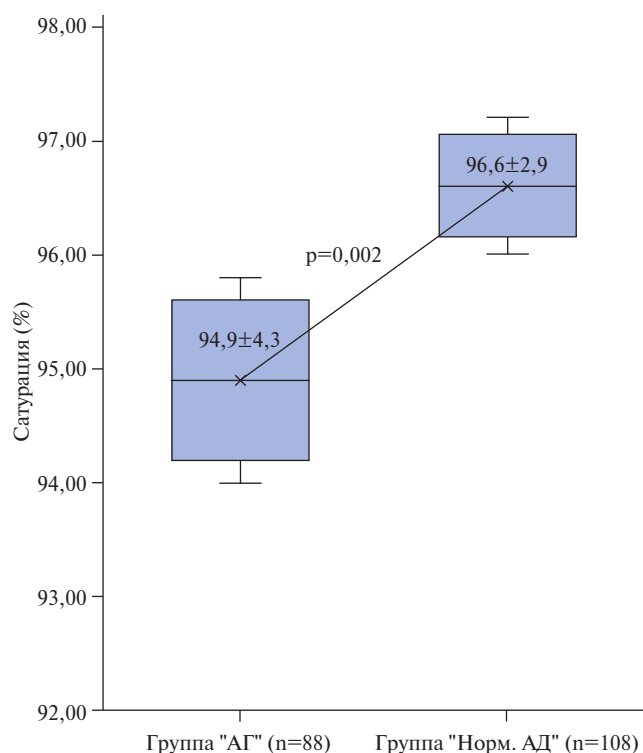


Рис. 1. Уровни сатурации (в %) у мужчин с АГ с нормальным АД при поступлении в стационар COVID-19.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

с нормальным АД — $37,7 \pm 0,7$ °С ($p=0,010$). При этом наблюдалась значимая зависимость длительности гипертермии у пациентов с АГ ($3,6 \pm 1,5$ дней vs $2,1 \pm 2,0$ дней, $p=0,001$).

Как видно из данных таблицы 3, у мужчин ведущими жалобами были: кашель, головная боль, повышенная утомляемость, перебои в работе сердца, тяжесть за грудиной. При этом большинство жалоб превалировало у мужчин, имевших АГ в анамнезе.

Среднее АД у пациентов с АГ при поступлении в стационар было значимо выше, чем у нормотен-

Таблица 5

**Сравнительный анализ биохимических показателей
в группах мужчин с АГ и нормальным АД при поступлении в стационар с COVID-19**

Показатель	N	АГ	N	Нормальное АД	P
АСТ	58	35,6±23,4	55	34,5±24,4	0,805
АЛТ	58	41,8±27,5	55	39,1±29,1	0,625
ГГТ	46	55,4±31,2	46	62,9±39,6	0,380
Глюкоза	52	6,79±3,06	44	6,55±1,21	0,052
Амилаза	38	63,7±24,9	36	71,4±20,6	0,540
Билирубин общий	52	12,2±6,9	54	12,3±5,0	0,969
Креатинин	57	82,5±30,1	55	72,8±17,0	0,037
Альбумин	26	45,4±3,6	21	44,0±4,4	0,268
Общий белок	56	62,2±24,2	55	63,0±20,8	0,855
ПТИ	47	104,7±13,1	47	95,3±14,4	0,001
АЧТВ	47	23,9±4,3	47	24,5±2,8	0,469
Фибриноген	47	5,18±1,73	47	6,17±2,86	0,047
Тромбиновое время	47	16,7±1,7	47	16,3±3,2	0,516
МНО	43	0,98±0,07	41	1,05±0,08	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, МНО — международное нормализованное отношение, ПТИ — протромбиновый индекс.

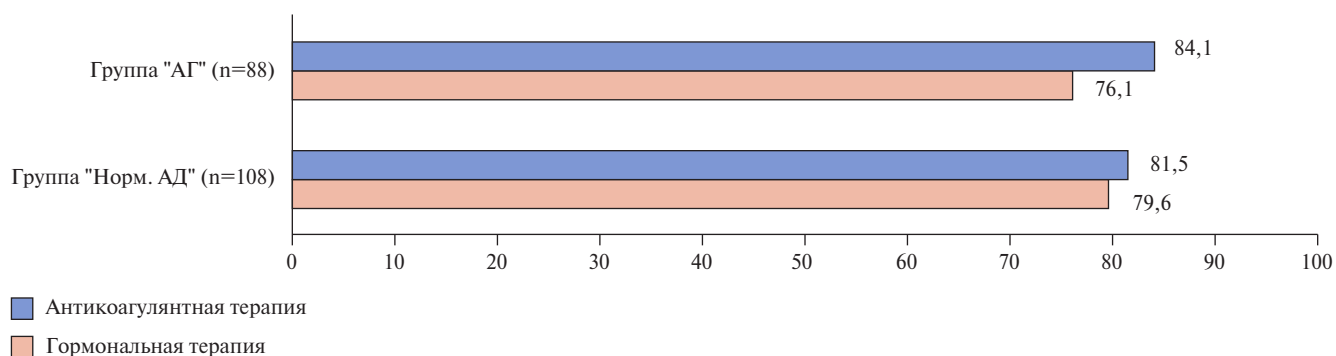


Рис. 2. Применение антикоагулянтной и гормональной терапии в лечении COVID-19 (помимо противовирусных препаратов, применяемых всеми пациентами) у мужчин с АГ и нормальным АД в стационаре.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

живных мужчин и составило $137,9 \pm 12,7$ мм рт.ст. и $131,8 \pm 12,2$ мм рт.ст. ($p=0,001$) (табл. 4). Необходимо отметить, что по уровню диастолического АД (ДАД) группы нормотоников и гипертоников значимо не различались из-за тенденции повышения ДАД при поступлении в стационар у лиц, ранее имевших нормальные значения ДАД. По значениям частоты сердечных сокращений группы мужчин с АГ и с нормальным АД значимо не различались.

При поступлении в стационар у большинства мужчин на фоне COVID-19 отмечалось увеличение уровня глюкозы в крови, независимо от уровня АД: у мужчин до $6,79 \pm 3,06$ ммоль/л (АГ) и $6,55 \pm 1,21$ ммоль/л (с нормальным АД) с тенденцией к более высоким показателям в группе пациентов с АГ ($p=0,052$) и значимым повышением уровня креатинина ($p=0,037$) (табл. 5). Показатели активности ферментов печени значимо

не различались. Обращает внимание большой размах средних значений данных показателей, обусловленный, вероятно, различной степенью токсического поражения печени на фоне COVID-19. У пациентов с АГ отмечалось нарушение процессов коагуляции за счет значимо высоких показателей протромбинового индекса ($p=0,001$), значимо низких значений фибриногена ($p=0,047$) и уменьшения международного нормализованного отношения ($p<0,0001$). Зависимости частоты назначения антикоагулянтной и гормональной терапии от уровня АД не наблюдалось (рис. 2).

Так как у пациентов с АГ тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 23,9% (vs 5,6% у пациентов без АГ), был проведен мультифакторный линейный регрессионный анализ с целью выявления взаимосвязей степени тяжести течения COVID-19 и АГ. По данным мультифакторного анализа степень тяжести

течения COVID-19 у пациентов с АГ имела значимую зависимость со следующими факторами, представленными в формуле модели:

Степень тяжести = $2,815 + 0,211 \times \text{возраст} + 0,270 \times \text{степень АГ} - 0,138 \times \text{СИ систолическое АД (САД)} - 0,116 \times \text{СИ ДАД} + 0,602 \times \text{MESOR АГ} + 0,409 \times \text{аперiodическая АГ} - 0,584 \times \text{T ритма}$,

где СИ — суточный индекс, Т — период ритма.

R2 модели равно 0,45, что означает, что модель описывает правильно 45% полученных результатов зависимости степени тяжести от выше указанных факторов. Чувствительность составила 65%, специфичность — 70%.

Многочисленные исследования указывают на более тяжелое течение COVID-19 у пациентов с АГ, однако роль АГ как фактора риска заражения и исходов COVID-19 до конца не определена. Учитывая, что существует двунаправленная взаимосвязь циркадной системы организма человека и иммунитета, нами исследованы суточный профиль и хроноструктура суточного ритма АД у пациентов с АГ и нормотензивных лиц во взаимосвязи с COVID-19.

До заболевания и, соответственно, до поступления в стационар группе мужчин, перенесших в последующем COVID-19, было проведено суточное мониторирование АД — у 78 пациентов с АГ и 27 мужчин с нормальным АД.

Был оценен суточный профиль САД и ДАД по данным стандартного анализа. Как видно из данных

таблицы 6, изначально (до COVID-19) значимой разницы в распределении частот типов суточных профилей САД и ДАД у мужчин в зависимости от уровня АД не наблюдалось. Но обращает на себя внимание то, что внутри групп нормальный тип суточного профиля как САД, так и ДАД наблюдался только у трети обследованных, у 64% пациентов с АГ и 60%

Таблица 6

Суточный профиль АД по данным суточного мониторирования АД у мужчин с АГ и нормальным АД до поступления в стационар с COVID-19

Суточный профиль	АГ (n=78)	Нормальное АД (n=27)	P
САД			
Dipper	33 (42,3%)	10 (37,0%)	0,631
Non-dipper	32 (41%)	15 (55,6%)	0,191
Night peaker	10 (12,8%)	1 (3,6%)	0,182
Over-dipper	3 (3,8%)	1 (3,7%)	0,973
ДАД			
Dipper	36 (46,2%)	11 (40,8%)	0,627
Non-dipper	24 (30,8%)	12 (44,4%)	0,146
Night peaker	11 (14,1%)	1 (3,7%)	0,143
Over dipper	7 (9%)	3 (11,1%)	0,744

Примечание: использован Хи-квадрат Пирсона (асимптотическая значимость (2-сторонняя)).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

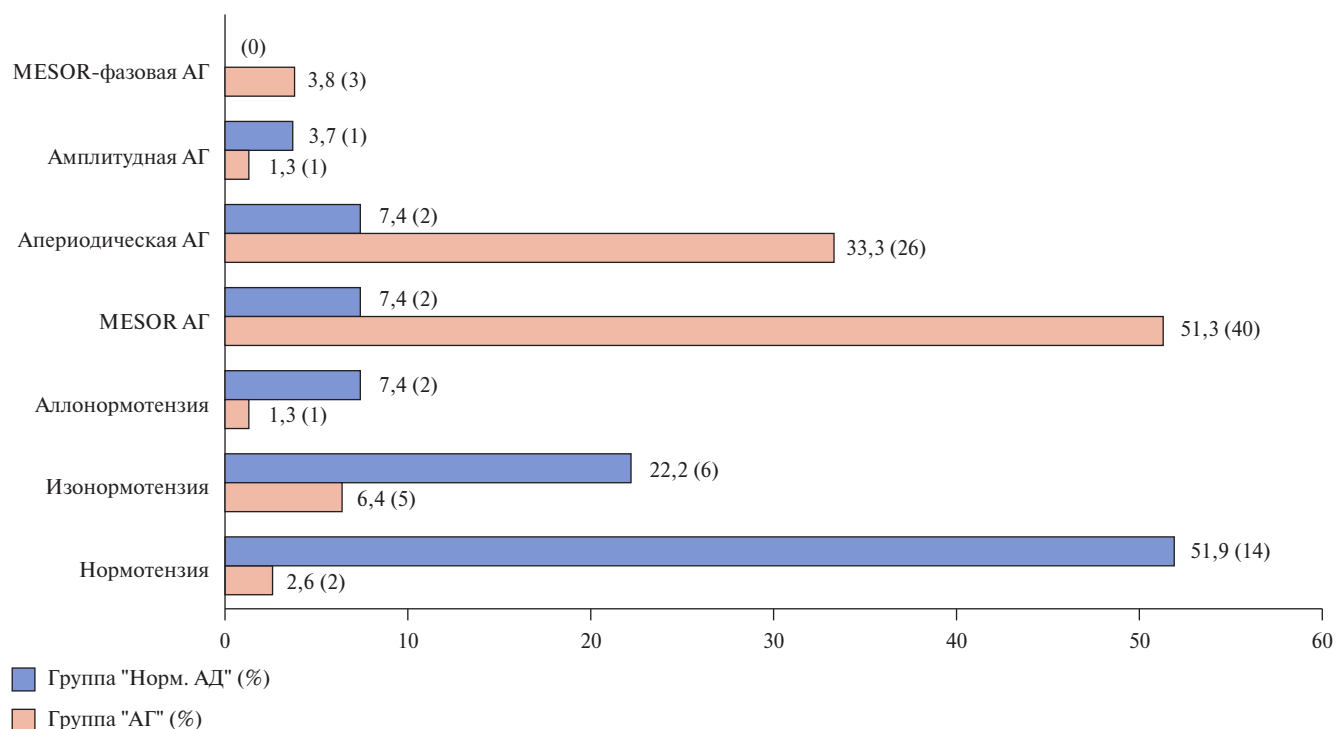


Рис. 3. Распределение частот хронотипов АД у М с АГ и с нормальным АД до поступления в стационар с COVID-19.

Примечание: в скобках указано абсолютное число наблюдений.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Таблица 7

Распределение периодик суточного ритма АД у мужчин с АГ и нормальным АД до поступления в стационар с COVID-19

Периодика (период ритма — часы)	АГ (n=78)	Нормальное АД (n=27)	p
САД			
T3,43	1 (1,3%)	0	0,554
T4,00	1 (1,3%)	1 (2,7%)	0,554
T4,80	2 (2,6%)	2 (7,4%)	0,401
T6,00	4 (5,1%)	1 (3,7%)	0,765
T8,00	8 (10,3%)	1 (3,7%)	0,294
T12,00	22 (28,2%)	6 (22,2%)	0,545
T24,00	40 (51,3%)	19 (70,4%)	0,045
ДАД			
T3,43	3 (3,8%)	0	0,301
T4,00	2 (2,6%)	1 (2,7%)	0,401
T4,80	2 (2,6%)	2 (7,4%)	0,401
T6,00	2 (2,6%)	2 (7,4%)	0,257
T8,00	8 (10,3%)	1 (3,7%)	0,294
T12,00	25 (32,1%)	6 (22,2%)	0,335
T24,00	36 (46,2%)	18 (66,7%)	0,046

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

нормотензивных лиц, которые впоследствии переболели COVID-19, наблюдалось нарушение суточного профиля АД по типу "non-dipper" и "night peaker".

По данным хронобиологического анализа суточных ритмов выявлены очень интересные данные, представленные на рисунке 3. Так, перед заболеванием COVID-19 только у 40 из 78 пациентов с АГ (51,3%) была выявлена MESOR АГ (с 24-ч суточным ритмом) и у 26 (39,7%) — аперiodическая АГ (отсутствие ритма, высокочастотные колебания). У нормотензивных лиц истинная нормотензия (24-ч ритм) была выявлена только у половины обследованных: у 14 из 22 мужчин (51,9%), изонормотензия (3,4-8,0-часовые колебания в суточном спектре) — у 37,0%, что подтверждается данными таблицы 7.

Проведенный корреляционный анализ выявил достаточно четкую обратную корреляционную связь COVID-19 с MESOR АГ ($r=-0,339$, $p=0,0001$) и прямую взаимосвязь COVID-19 с аперiodической АГ ($r=0,244$, $p=0,002$). У лиц с нормальным АД выявлены корреляционные взаимосвязи COVID-19 с хронотипом изонормотензия ($r=0,240$, $p=0,052$).

Обсуждение

SARS-CoV-2 и его высокая инфекционность быстро привела к глобальной пандемии. ВОЗ объявила о пандемии в марте 2020г и об окончании пандемии в мае 2023г. Растущее число случаев вызвало обеспокоенность населения и напряжение систем здраво-

охранения во всем мире [10]. ВОЗ подчеркнула, что одним из наиболее важных вопросов, которые необходимо решить в связи с пандемией COVID-19, является понимание факторов риска тяжести и восприимчивости к заболеванию [11]. В исследовании [12] показано, что детерминанты различной степени тяжести COVID-19 преимущественно включают компоненты иммунного ответа на вирус, в то время как детерминанты различной восприимчивости к SARS-CoV-2 в основном включают гены, связанные с начальными стадиями инфекции (т.е. связывание рецептора клеточной поверхности и проникновение). Наличие сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний, в т.ч. АГ, ухудшает тяжесть течения болезни и повышает смертность от COVID-19 [2, 13]. По данным нашего исследования, в отличие от нормотензивных лиц, у пациентов с АГ в стационаре значимо чаще наблюдалось тяжелое течение COVID-19, что сопровождалось более выраженным снижением сатурации, наличием одышки в покое при поступлении, чаще применялась "прон-позиция" и реанимационные мероприятия, определялись более выраженные изменения по КТ легких и значимо чаще выявлялась дыхательная недостаточность 2 степени. Мужчины с COVID-19 и наличием АГ значимо чаще предъявляли жалобы на кашель, головную боль, тяжесть за грудиной, перебои в работе сердца.

Активация тромбообразования и реже тромботические/тромбоэмболические осложнения — важный элемент патогенеза COVID-19. Их выраженность сопряжена с тяжестью проявлений COVID-19 и его прогнозом [14]. Интеграция генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека активирует каскад иммуновоспалительных и прокоагулянтных процессов [15], поэтому у пациентов с COVID-19 наблюдается выраженное состояние гиперкоагуляции, что совпадает с полученными нами данными о нарушении процессов коагуляции у пациентов с АГ с COVID-19 за счет значимо высоких показателей протромбинового индекса и уменьшения международного нормализованного отношения, а также значимо низких уровней фибриногена.

В работе Tang N, et al. (2020) показано, что уровни фибриногена были значительно ниже у не выживших при поздней госпитализации, эти данные свидетельствуют о том, что обычные параметры коагуляции были в значительной степени связаны с прогнозом во время течения COVID-19 [16]. По данным нашего исследования, антикоагулянтная (низкомолекулярным гепарином) и гормональная терапия одинаково часто назначалась пациентам с COVID-19 (в среднем у 80%), независимо от уровня АД, что связано с лучшим прогнозом у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [13].

При поступлении в стационар у большинства мужчин на фоне COVID-19 отмечалось увеличение

уровня глюкозы в крови, независимо от уровня АД, но с более высокими показателями в группе пациентов с АГ. Появляющиеся данные демонстрируют важную прямую метаболическую и эндокринную связь с процессом вирусного заболевания. Сахарный диабет 2 типа, гипергликемия являются независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19 [17]. Действительно, сахарный диабет 2 типа и АГ были определены как наиболее распространенные сопутствующие заболевания при коронавирусной инфекции. Это может быть связано с тем, что у пациентов с COVID-19 наблюдается состояние метаболического воспаления, которое предрасполагает к усиленному высвобождению цитокинов [18].

Кроме того, наличие АГ и инфекции может усиливать процессы воспаления [2]. Активированный врожденный иммунный ответ и хроническое низкоинтенсивное воспаление у пациентов с АГ ослабляют первоначальный иммунитет для борьбы с инфекцией [19]. Вместе с тем известно, что основной путь регуляции иммунной функции обеспечивается "центральными часами" (супрахиазмальные ядра гипоталамуса) через симпатический отдел ВНС, активация которого ингибирует клетки врожденной и адаптивной иммунной системы [5]. С другой стороны, симпатический отдел ВНС является ключевым регулятором суточного ритма АД по типу двунаправленной взаимосвязи между иммунной системой и циркадной системой [7]. Мы предположили, что может существовать причинно-следственная связь между нарушением циркадного (суточного) ритма и хроноструктуры АД и восприимчивостью к COVID-19.

По данным нашего исследования, у 64% пациентов с АГ и 60% нормотензивных лиц, которые впоследствии переболели COVID-19, наблюдалось

нарушение суточного профиля АД по типу "non-dipper" и "night peaker", что наблюдается при повышении активности симпатического отдела ВНС [20]. Хронобиологический анализ суточных ритмов показал, что перед заболеванием COVID-19, только у половины пациентов с АГ (51,3%) была выявлена MESOR АГ, у 39,7% — аперiodическая АГ, соответственно, у нормотоников истинная нормотензия определялась также у половины обследованных, изонормотензия — у 37,0%. Аперiodическая АГ и изонормотензия характеризуются отсутствием нормальной (24-ч) периодики с преобладанием высокочастотного компонента (3,4-8,0-ч колебания) или "шума" в спектре суточного ритма АД. Полученные корреляционные взаимосвязи подтвердили четкую обратную корреляционную связь COVID-19 с 24-ч ритмом АД у пациентов с АГ и прямую взаимосвязь COVID-19 у пациентов с аперiodическим хронотипом АГ и высокочастотным компонентом в суточном спектре ритма АД. Аналогичные данные о взаимосвязи COVID-19 получены у мужчин с нормальным АД, но с хронотипом изонормотензия. Исследования в данном направлении продолжаются.

Заключение

Таким образом, в условиях арктической вахты у пациентов с АГ наблюдались более тяжелые клинические проявления COVID-19. Вместе с тем, независимо от уровня АД, риск восприимчивости к COVID-19 у мужчин может увеличиваться при нарушении хроноструктуры суточного ритма АД с увеличением высокочастотного компонента в спектре.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Agrawal H, Das N, Nathani S, et al. An Assessment on Impact of COVID-19 Infection in a Gender Specific Manner. *Review Stem Cell Rev Rep*. 2021;17(1):94-112. doi:10.1007/s12015-020-10048-z.
2. Korostovtseva LS, Rotar OP, Konradi AO. COVID-19: what are the risks in hypertensive patients? *Arterial Hypertension*. 2020;26(2):124-32. (In Russ.) Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):124-32. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-124-132.
3. Konradi AO, Nedoshvin AO. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3861. (In Russ.) Конради А.О., Недошвин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействия. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3861. doi:10.15829/1560-4071-2020-3861.
4. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Review Free Radic Biol Med*. 2018;119:108-14. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024.
5. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun*. 2007;22(6):736-45. doi:10.1016/j.bbi.2007.03.008.
6. Mastitskaya S, Thompson N, Holder D. Selective Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Approach for the Treatment of ARDS: A Rationale for Neuro-Immunomodulation in COVID-19 Disease. *Front. Neurosci*. 2021;15:667036.
7. Yamakawa GR, Brady RD, Sun M, et al. The interaction of the circadian and immune system: Desynchrony as a pathological outcome to traumatic brain injury. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2020;10:9:100058. doi:10.1016/j.nbscr.2020.100058.
8. Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, et al. Arterial hypertension and COVID 19 in the conditions of the Arctic watch (according to the data of the hospital in Yamburg). *Arterial hypertension*. 2023;29(6):603-12. (In Russ.) Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И. и др. Артериальная гипертензия и COVID 19 в условиях арктической вахты (по данным стационара МЧЧ п. Ямбург). *Артериальная гипертензия*. 2023;29(6):603-12. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-6-603-612. EDN BSZDWQ.
9. Cugini P, Kawasaki L, Palma D, et al. Arterial hypertension: diagnostic optimization using chronobiologic analysis of blood pressure monitoring in a cybernetic view. *Workshop on Computer Methods on Chronobiology and Chronomedicine: 20th International Congress of Neurovegetative Research*. 1992;38:69-88.
10. Bielecka E, Sielatycki P, Pietraszko P, et al. Elevated Arterial Blood Pressure as a Delayed Complication Following COVID-19-A Narrative Review. *Review Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1837. doi:10.3390/ijms25031837.
11. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9-19. doi:10.3892/mmr.2020.11127.
12. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, et al. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Human Genomics*. 2020;14(1):40. doi:10.1186/s40246-020-00290-4.
13. Gumerov RM, Gareeva DF, Davtyan PA, et al. Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(25):4456. (In Russ.) Гумеров Р.М., Гареева Д.Ф., Давтян П.А. и др. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(25):4456. doi:10.15829/1560-4071-2021-4456.
14. Yavelov IS, Drapkina OM. COVID-19: hemostatic parameters and specifics of antithrombotic treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2571. (In Russ.)

- Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2571. doi:10.15829/1728-8800-2020-2571.
15. Zhang L, Richards A, Barrasa MI, et al. Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2021;118(21):e2105968118. doi:10.1073/pnas.2105968118.
16. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. doi:10.1111/jth.14768.
17. Strongin LG, Korneva KG, Petrov AV, et al. Features of COVID-19 course in patients with obesity and dysglycemia. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4835. (In Russ.) Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Петров А.В. и др. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4835. doi:10.15829/1560-4071-2022-4835.
18. Grigoryeva NYu, Sinichkina AA, Samoliuk MO, et al. Cytokine profile in hospitalized patients with COVID-19 of different severity. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(3):4846. (In Russ.) Григорьева Н.Ю., Синичкина А.А., Самолюк М.О. и др. Особенности цитокинового профиля у госпитализированных пациентов при разной степени тяжести COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4846. doi:10.15829/1560-4071-2022-4846.
19. Peng M, He J, Xue Y, et al. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review. *Review J Cardiovasc Pharmacol.* 2021;78(5):e648-e655. doi:10.1097/FJC.0000000000001116.
20. Kawamura H, Ozawa Y, Izumi Y, et al. Non-dipping blood pressure variations in adult Kazakhs are derived from decreased daytime physical activity and increased nighttime sympathetic activity. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(2):194-202. doi:10.3109/10641963.2015.1081216.

Полиморфизм генов *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A*: частота и связь с фенотипами ожирения

Брагина А. Е., Васильченко М. К., Родионова Ю. Н., Осадчий К. К., Муравлев А. П., Воронков М. А., Александрова Е. А., Подзолков В. И.

Цель. Оценить связь частоты аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs1801282 гена рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами гамма (*PPARG*), rs5186 гена рецептора ангиотензина II 1 типа (*AGTR1*), rs699947 гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF-A*) у пациентов с различными фенотипами абдоминального (АО) и эктопического (ЭО) ожирения.

Материал и методы. В кросс-секционное исследование были включены 100 пациентов европеоидной расы (47 мужчин, 53 женщины, медиана возраста 58,5 [50;69] лет). Всем пациентам была выполнена компьютерная томография грудной клетки и забрюшинного пространства с расчетом объемов периваскулярной жировой ткани (ЖТ) (ПВЖТ), перикардиальной ЖТ (ПКЖТ) и толщины паранефральной ЖТ (ПНЖТ). Объем ПКЖТ $\geq 3,2$ см³, объем ПВЖТ $\geq 0,4$ см³, толщину ПНЖТ $\geq 1,91$ см считали критериями перикардиального (ПКО), периваскулярного (ПВО) и паранефрального (ПНО) ожирения. Всем пациентам идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров генов-кандидатов.

Результаты. В распределении генотипов полиморфного маркера rs5186 гена *AGTR1* обнаружена статистическая значимость ($p=0,014$) между группой с любым вариантом ожирения и пациентами без ожирения; распределение генотипов отличалось от равновесия Харди-Вайнберга (РХВ) в группах ЭО ($p=0,0009$) и смешанного ожирения ($p=0,05$). В отношении маркера rs699947 гена *VEGF-A* в группах ЭО, АО и ЭО+АО, с любым вариантом ожирения выявлено статистически значимое увеличение частоты мутантного аллеля С (62,5%, 50%, 46,3%, 47,75%, соответственно) по сравнению с группой без ожирения (40%) ($\chi^2=10,806$; $p=0,013$). Отклонение частоты генотипов от РХВ в отношении rs699947 гена *VEGF-A* было обнаружено в группе ЭО ($p<0,0001$).

Заключение. Полученные нами данные позволяют предположить, что однонуклеотидные полиморфизмы rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 *VEGF-A* могут иметь связь с распределением ЖТ в организме и быть маркерами различных фенотипов ЭО и АО. Проверка выдвинутой нами гипотезы требует дополнительных исследований с включением выборок большего размера и групп сравнения.

Ключевые слова: эктопическое ожирение, абдоминальное ожирение, фенотип ожирения, перикардиальное ожирение, периваскулярное ожирение, паранефральное ожирение, *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A*.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Брагина А. Е.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Васильченко М. К. — ассистент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-4831-7977, Родионова Ю. Н. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0003-3461-6703, Осадчий К. К. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0001-8202-4492, Муравлев А. П. — врач-рентгенолог рентгенологического отделения Университетской клинической больницы № 4, ORCID: 0009-0007-1961-6330, Воронков М. А. — ординатор, ORCID: 0009-0007-9523-8693, Александрова Е. А. — студент, ORCID: 0009-0002-2994-6337, Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna.bragina@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АО — абдоминальное ожирение, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПКЖТ — перикардиальная жировая ткань, ПНЖТ — паранефральная жировая ткань, РХВ — равновесие Харди-Вайнберга, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ЭО — эктопическое ожирение, *AGTR1* — рецептор ангиотензина II 1 типа, *PPARG* — рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами гамма, *VEGF-A* — фактора роста эндотелия сосудов.

Рукопись получена 07.11.2024

Рецензия получена 20.01.2025

Принята к публикации 28.01.2025



Для цитирования: Брагина А. Е., Васильченко М. К., Родионова Ю. Н., Осадчий К. К., Муравлев А. П., Воронков М. А., Александрова Е. А., Подзолков В. И. Полиморфизм генов *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A*: частота и связь с фенотипами ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6176. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6176. EDN YFULAZ

Polymorphism of the *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A* genes: frequency and association with obesity phenotypes

Bragina A. E., Vasilchenko M. K., Rodionova Yu. N., Osadchiy K. K., Muravlev A. P., Voronkov M. A., Aleksandrova E. A., Podzolokov V. I.

Aim. To assess the association of the allele and genotype frequencies of following single nucleotide polymorphisms: rs1801282 of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (*PPARG*) gene, rs5186 of the angiotensin II receptor type 1 (*AGTR1*) gene, rs699947 of the vascular endothelial growth factor A (*VEGF-A*) gene in patients with various phenotypes of abdominal (AO) and ectopic (EO) obesity.

Material and methods. The cross-sectional study included 100 Caucasian patients (47 men, 53 women, median age 58,5 [50;69] years). All patients underwent chest and retroperitoneal computed tomography with calculation of the volumes of perivascular (PVAT) and pericardial (PAT) adipose tissue, and perirenal fat thickness (PFT). PAT volume $\geq 3,2$ cm³, PVAT volume $\geq 0,4$ cm³, PFT thickness $\geq 1,91$ cm were considered criteria for pericardial (PCO), perivascular (PVO)

and perirenal (PRO) obesity. Alleles and genotypes of polymorphic markers of candidate genes were identified in all patients.

Results. In the distribution of genotypes of the polymorphic marker *AGTR1* rs5186, statistical significance ($p=0,014$) was found between the group with any type of obesity and patients without obesity; the distribution of genotypes differed from the Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) in the EO ($p=0,0009$) and mixed obesity ($p=0,05$) groups. With regard to the marker *VEGF-A* rs699947, a significant increase in the frequency of the mutant allele C (62,5%, 50%, 46,3%, 47,75%, respectively) was found in the EO, AO, and EO+AO groups with any type of obesity compared to the non-obese group (40%) ($\chi^2=10,806$; $p=0,013$). A deviation of the frequency of *VEGF-A* rs699947 genotypes from HWE was found in the EO group ($p=0$).

Conclusion. Our data suggest that single nucleotide polymorphisms *PPARG* rs1801282, *AGTR1* rs5186, *VEGF-A* rs699947 may be associated with fat distribution in the body and be markers of various EO and AO phenotypes. Verification of our hypothesis requires additional studies with the inclusion of larger samples and comparison groups.

Keywords: ectopic obesity, abdominal obesity, obesity phenotype, pericardial obesity, perivascular obesity, perirenal obesity, *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A*.

Relationships and Activities: none.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Bragina A. E.* ORCID: 0000-0002-2699-1610, Vasilchenko M. K. ORCID: 0000-0002-4831-7977, Rodionova Yu. N. ORCID: 0000-0003-3461-6703, Osadchiy K. K.

ORCID: 0000-0001-8202-4492, Muravlev A. P. ORCID: 0009-0007-1961-6330, Voronkov M. A. ORCID: 0009-0007-9523-8693, Aleksandrova E. A. ORCID: 0009-0002-2994-6337, Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609.

*Corresponding author:
anna.bragina@mail.ru

Received: 07.11.2024 **Revision Received:** 20.01.2025 **Accepted:** 28.01.2025

For citation: Bragina A. E., Vasilchenko M. K., Rodionova Yu. N., Osadchiy K. K., Muravlev A. P., Voronkov M. A., Aleksandrova E. A., Podzolkov V. I. Polymorphism of the *PPARG*, *AGTR1*, *VEGF-A* genes: frequency and association with obesity phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6176. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6176. EDN YFULAZ

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Наличие эктопических жировых депо не всегда сочетается с наличием ожирения в целом; данная диссоциация формирует интерес к изучению распределения жировой ткани в организме, а также влияния генетических/эпигенетических факторов на этот процесс.
- Выделено множество генов и полиморфизмов, которые представляют интерес в отношении фенотипов ожирения и распределения жировой ткани, среди них присутствуют такие гены, как *PPARG*, *VEGF-A* и *AGTR1*.

Что добавляют результаты исследования?

- Обнаружена статистически значимая разница в распределении генотипов полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* у лиц с любым вариантом ожирения по сравнению с пациентами без ожирения: у лиц с любым вариантом ожирения наблюдается более высокая частота мутантного аллеля С.
- Распределение генотипов и увеличение частоты мутантного аллеля С полиморфизма rs5186 гена *AGTR1* в группах с изолированным ЭО и смешанным ожирением (ЭО+АО), а также распределение аллелей и увеличение частоты мутантного аллеля С полиморфизма rs699947 гена *VEGF-A* в группе с изолированным ЭО отличаются от общей популяции, что проявляется отклонением от РХВ; это позволяет предполагать, что данные однонуклеотидные полиморфизмы могут быть маркерами ожирения.

Ожирение является одним из основных факторов риска сердечно-сосудистых (ССЗ), онкологических и других неинфекционных заболеваний. На данный момент распространенность ожирения во взрослой популяции сравнима с масштабами пандемии [1].

Key messages

What is already known about the subject?

- Ectopic fat depots are not always associated with obesity in general; this dissociation makes studying the distribution of adipose tissue interesting, as well as the influence of genetic/epigenetic factors on this process.
- Many genes and polymorphisms have been identified that are of interest in relation to obesity phenotypes and the distribution of adipose tissue, among them there are genes such as *PPARG*, *VEGF-A* and *AGTR1*.

What might this study add?

- A following significant difference in the genotype distribution of *AGTR1* rs5186 polymorphism was found in individuals with any type of obesity compared to patients without obesity: individuals with any type of obesity had a higher frequency of the mutant allele C.
- The distribution of genotypes and the increase in the frequency of the mutant allele C of *AGTR1* rs5186 polymorphism in groups with isolated EO and mixed obesity (EO+AO), as well as the distribution of alleles and the increase in the frequency of the mutant allele C of *VEGF-A* rs699947 polymorphism in the group with isolated EO differ from the general population, which is manifested by a deviation from the HWE; this suggests that these single nucleotide polymorphisms can be markers of obesity.

Особый интерес представляет изучение висцерального ожирения как независимого маркера ССЗ и выраженных метаболических нарушений [2]. По мере накопления данных о распределении жировой ткани в организме стало очевидным, что вклад различных фенотипов ожирения (как эктопического (ЭО), так и ожирения в целом) в повышение кардиометаболи-

ческого риска неравнозначен и представляет собой более сложный процесс, чем предполагалось ранее. В субисследовании Framingham Heart Study [3], а также в нашем исследовании на российской популяции [4, 5] продемонстрировано, что наличие эктопических жировых депо не всегда сочетается с наличием ожирения в целом. Выявленная диссоциация формирует интерес к изучению распределения жировой ткани в организме, а также влияния генетических/эпигенетических факторов на данный процесс.

Крупнейшие генетические исследования о распределении жировой ткани на данный момент основаны на данных UK Biobank, наиболее крупномасштабной биомедицинской базе данных и исследовательском ресурсе, содержащем подробную генетическую и медицинскую информацию [6]. В исследовании Agrawal S, et al. (2022), включившем 38965 участников UK Biobank с доступными массивами генотипов и показателями висцеральной и подкожной жировой ткани, была изучена генетическая архитектура распределения жира, независимо от конституциональных особенностей [7]. В результате из 250 идентифицированных локусов выделили 54 однонуклеотидных полиморфизма, которые были связаны с отложениями жировой ткани в области бедер и ягодич [7]. Следует обратить внимание, что хотя вопросы распределения жировой ткани обсуждаются в современной литературе, исследований, посвященных оценке вклада полиморфизмов различных генов непосредственно в распределение эктопической жировой ткани, до сих пор не проводилось.

Среди генов и их полиморфизмов, представляющих интерес в отношении различных фенотипов ожирения и распределения жировой ткани, можно выделить ген рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами гамма (*PPARG*). В исследовании Agrawal S, et al. (2022) показана связь полиморфизма rs527620413 с увеличением абдоминальной подкожной жировой ткани с поправкой на индекс массы тела (ИМТ) ($\beta=0,071$; $p=6,8 \times 10^{-11}$), полиморфизма rs71304101 с увеличением жира в бедренно-ягодичной области с поправкой на ИМТ ($\beta=0,062$; $p=1,7 \times 10^{-9}$), а также полиморфизма rs17036328 со снижением отношения висцеральная/абдоминальная подкожная жировая ткань ($\beta=-0,058$; $p=2,4 \times 10^{-8}$) [7]. При этом в литературе имеются данные об экспрессии гена *PPARG* в эктопических жировых депо. Так, в исследовании Пантелеевой А.А. и др. (2021) было продемонстрировано, что уровень мРНК *PPARG* в эпикардальной жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца имел тенденцию к повышению в группе с абдоминальным ожирением (АО) по сравнению с группой без АО [8].

Среди генов-кандидатов для изучения распределения жира в организме может обсуждаться ген фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF-A*). Так, в метаанализе

Heid IM, et al. (2010), включившем 32 исследования GWAS (полногеномный поиск ассоциаций) и 77167 участников, а также дополнительные 29 исследований с 113636 участниками, было продемонстрировано, что *VEGF-A*, принимающий участие в ангиогенезе, связан с половым диморфизмом распределения жировой ткани [9]. Кроме того, данный ген входит в 14 идентифицированных в данном исследовании локусов, которые взаимосвязаны с индексом окружности талии/окружности бедер (ОТ/ОБ) [9].

Учитывая роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе ожирения, становится очевидной необходимость изучения вклада полиморфизма генов, ответственных за функционирование данной системы, в особенности, распределения жировой ткани. Имеются работы, в которых описаны ассоциации полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с развитием ряда ССЗ, а в контексте изучения ожирения одним из генов-кандидатов, представляющих интерес для изучения, является ген рецептора ангиотензина II 1 типа (*AGTRI*) [10, 11]. Однако в перечисленных работах не проводился анализ взаимосвязи полиморфизмов генов с особенностями распределения эктопической жировой ткани.

В связи с чем целью данной работы стала оценка связи частоты аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTRI*, rs699947 *VEGF-A* у пациентов с различными фенотипами АО и ЭО.

Материал и методы

В кросс-секционное исследование были включены 100 пациентов европеоидной расы, госпитализированных и обследованных в Университетской клинической больнице № 4 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) с февраля по сентябрь 2023г. Всеми пациентами было подписано добровольное информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета от 08.12.2022 (протокол № 25-22).

Критериями невключения были: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), клапанные пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, фибрилляция предсердий, клинико-лабораторные проявления печеночной недостаточности, хронической болезни почек, онкологические заболевания, беременность, психические заболевания.

Всем пациентам была произведена оценка анамнестических данных: степень и продолжительность АГ, статус курения. Всем пациентам была проведена оценка антропометрических показателей: роста, веса, ОТ; рассчитан ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м)².

Наличие избыточной массы тела, общего ожирения, степени ожирения определялись в соответствии с клиническими рекомендациями "Ожирение", 2021 [12]. АО диагностировалось при ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин [12].

Степень АГ определяли в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по АГ (ESH), 2018 [13].

Биохимическое исследование крови, включающее оценку показателей липидного спектра, уровня гликемии, проводилось по стандартным методикам. Наличие дислипидемии определялось согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по изучению атеросклероза (EAS) по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019 [14]. Наличие сахарного диабета определяли в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по сахарному диабету 2 типа у взрослых, 2022 [15].

Всем пациентам выполнялась рентгеновская компьютерная томография грудной клетки и забрюшинного пространства в спиральном режиме на томографе Toshiba Aquilion Prime по стандартизованному протоколу с пиковым напряжением на трубке 120 кВ и автоматическим выбором силы тока в диапазоне от 100 до 500 мА, с толщиной среза 1 мм. Объемы перикардиальной жировой ткани (ПКЖТ) и периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) определялись полуавтоматическим методом на единственном срезе на уровне переднего отрезка пятого межреберья; толщина паранефральной жировой ткани (ПНЖТ), состоящей из пара- и периренальной жировой клетчатки, определялась на одном срезе на уровне левой почечной вены [16] с использованием специализированного программного обеспечения QCT Pro Tissue Composition Module (Mindways Software, США) после калибровки томографа по специальному фантому. Объем ПКЖТ $\geq 3,2$ см³ и объем ПВЖТ $\geq 0,4$ см³ считали критериями перикардиального ожирения и периваскулярного ожирения [4], толщину ПНЖТ $\geq 1,91$ см — критерием паранефрального ожирения [17].

Всем пациентам (n=100) идентифицировали аллели и генотипы полиморфных маркеров rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в препаратах ДНК человека, полученных из венозной крови, с использованием аллель-специфичных TaqMan-зондов на оборудовании Real-time CFX96C1000 Touch, Bio-Rad. Для выделения ДНК из анализируемого материала ис-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Пол: муж/жен, n (%)	47 (47)/53 (53)
Возраст, годы	58,5 [50;69]
ИМТ, кг/м ²	28,74 [24,84;32,49]
Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25 кг/м ²), n (%)	32 (32)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), n (%)	43 (43)
Степень ожирения I/II/III, %	72/26/2
Курение, да/нет, n (%)	8 (8)/90 (90)
Артериальная гипертензия, n (%)	69 (69)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	12 (12)
Сахарный диабет, n (%)	4 (4)
Дислипидемия, n (%)	49 (49)
Перикардиальная жировая ткань, см ³	2,95 [2,00;3,87]
Периваскулярная жировая ткань, см ³	0,35 [0,20;0,40]
Паранефральная жировая ткань, см	1,35 [0,63;2,21]

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

пользовался комплект реагентов ДНК—ЭКСТРАН-1 (ООО НПФ "Синтол").

В результате для полиморфного маркера rs1801282 гена *PPARG* идентифицированы аллели С и G, генотипы C/C, C/G, G/G; для полиморфного маркера rs5186 гена *AGTR1* идентифицированы аллели А и С, генотипы A/A, A/C, C/C; для полиморфного маркера rs699947 гена *VEGF-A* идентифицированы аллели А и С, генотипы A/A, A/C, C/C.

Для выявления всех возможных связей между частотами различных генотипов и фенотипов ожирения был проведен статистический анализ. Частоты аллелей (%) рассчитывались на основании подсчета генов и генотипов. Сопоставление частот полиморфизмов генов, изученных в нашем исследовании, проводилось в сравнении с распространенностью генотипов и аллелей, полученных из открытой базы данных 1000 Genomes Browsers (A Deep Catalog of Human Genetic Variation¹). Частоты каждого однонуклеотидного полиморфизма сопоставлялись с ожидаемыми для популяции в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (PXB).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics 27. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]). При межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, при внутригрупповом сравнении двух независимых выборок — непараметрический U-критерий Манна-Уитни, при

¹ <https://www.internationalgenome.org>.

Таблица 2

**Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов
у пациентов с различными фенотипами ожирения**

			ЭО	АО	ЭО+АО	Ожирение (любое)	Нет ожирения	Значение χ^2 и p
<i>PPARG</i> rs1801282	Генотипы, %	C/C	75	70	66,7	67,8	80	2,101
		C/G	25	25	31,8	30	20	0,91
		G/G	0	5	1,5	2,2	0	
	Аллели, %	C	87,5	82,5	82,6	82,8	90	3,264
		G	12,5	17,5	17,4	17,2	10	0,353
	РХВ, p		0,15	0,18	0,41	0,516	0,27	
<i>AGTR1</i> rs5186	Генотипы, %	A/A	50	60	62,1	61,1	70	2,392
		A/C	50	35	28,8	31,1	30	0,88
		C/C	0	5	9,1	7,8	0	*5,991 *0,014
	Аллели, %	A	75	77,5	76,5	76,7	85	3,61
		C	25	22,5	23,5	23,3	15	0,307
	РХВ, p		0,0009	0,97	0,05	0,28	0,78	
<i>VEGF-A</i> rs699947	Генотипы, %	A/A	0	25	28,8	26,7	40	2,548
		A/C	75	50	50	51,1	40	0,863
		C/C	25	25	21,2	22,2	20	
	Аллели, %	A	37,5	50	53,7	52,25	60	10,806 0,013
		C	62,5	50	46,3	47,75	40	
	РХВ, p		<0,0001	1	0,95	0,75	0,1	

Примечание: * — χ^2 и p между группами 4 и 5.

Сокращения: АО — абдоминальное ожирение, РХВ — равновесие Харди-Вайнберга, ЭО — эктопическое ожирение.

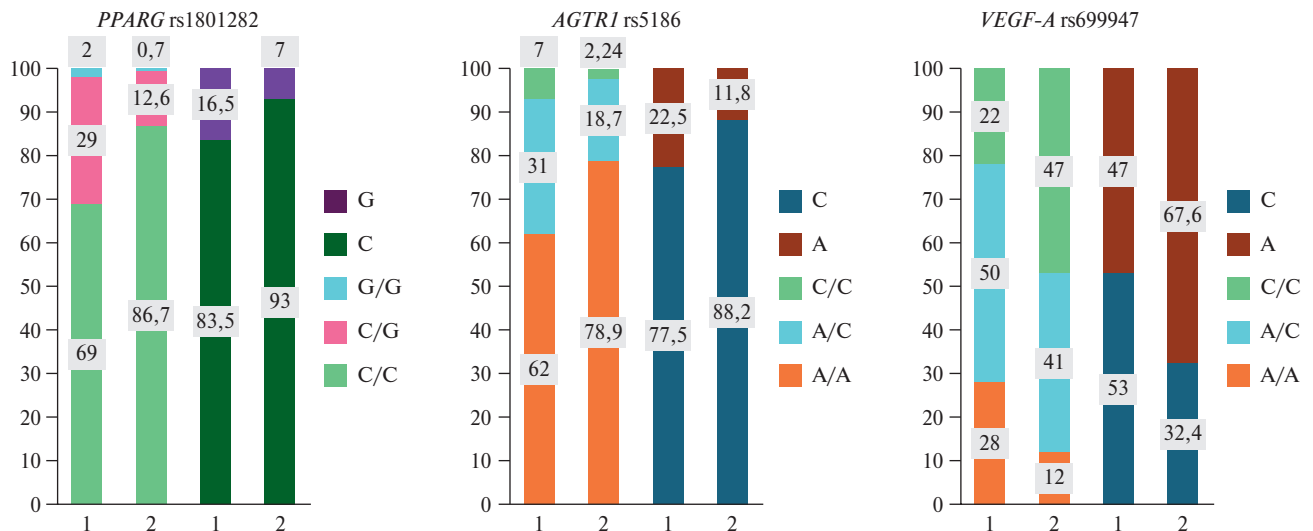


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов у всех обследованных пациентов.

Примечание: 1 — данные, полученные в нашем исследовании, 2 — данные, полученные из открытой базы данных 1000 genomes project Phase 3 (Global population). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

сравнении качественных характеристик — критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническо-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Доля женщин ($n=53$) составила 53%, мужчин ($n=47$) — 47%. Частота дислипидемии (49%) соответствовала общепопуляционной [18]. Абдоминальный тип ожирения (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) имелся у 86 (86%) пациентов.

В зависимости от фенотипа ЭО/АО исследуемая выборка пациентов была разделена на несколько

вариантов: с изолированным ЭО (перикардиальное ожирение, периваскулярное ожирение, паранефральное ожирение или их сочетание) без АО (группа 1 — ЭО) ($n=4$; 4%), с изолированным АО без эктопического (группа 2 — АО) ($n=20$; 20%), со смешанным ожирением (группа 3 — ЭО+АО) ($n=66$; 66%), лица, у которых наблюдался факт наличия любого ожирения из вышеперечисленных (группа 4) ($n=90$; 90%) и лица без ожирения (группа 5) ($n=10$; 10%).

Всем включенным в исследование пациентам было проведено генетическое исследование полиморфизмов генов *PPARG*, *AGTR1* и *VEGF-A*. Распределение частот генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов во всей выборке представлено на рисунке 1. В исследованной выборке пациентов были сопоставлены частоты различных генотипов и аллелей изученных полиморфных вариантов генов-кандидатов в зависимости от фенотипа ЭО и АО (табл. 2). В исследуемых группах выявлено одинаковое распределение генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма *PPARG* rs1801282. Наблюдалась тенденция к увеличению частоты генотипа C/G в группах ЭО (25%), АО (25%), ЭО+АО (31,8%), с любым вариантом ожирения (30%) по сравнению с группой без ожирения (20%), такая же тенденция наблюдалась в отношении генотипа G/G в группе АО (5%), ЭО+АО (1,5%) и с любым вариантом ожирения (2,2%) по сравнению с группой без ожирения (0%). Выявлена тенденция к увеличению частоты минорного аллеля G в группах ЭО (12,5%), АО (17,5%), АО+ЭО (17,4%) и любого варианта ожирения (17,2%) по сравнению с группой без ожирения (10%). Распределение генотипов данного полиморфного маркера соответствовало PXB во всех исследуемых группах.

В распределении генотипов полиморфного маркера rs5186 гена *AGTR1* обнаружена статистическая значимость ($p=0,014$) между группами с любым вариантом ожирения и пациентами без ожирения; распределение генотипов отличалось от PXB в группах ЭО ($p=0,0009$) и смешанного ожирения ($p=0,05$). Выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа A/C в группах ЭО (50%), АО (35%), ЭО+АО (28,8%), любого варианта ожирения (31,1%) по сравнению с группой без ожирения (20%); генотипа C/C в группах АО (5%), ЭО+АО (9,1%), любого варианта ожирения (7,8%) по сравнению с группой без ожирения (0%). Также наблюдалась тенденция к увеличению частоты минорного аллеля C в группах с различными вариантами ожирения (ЭО, АО, ЭО+АО, любой вариант ожирения) — 25%, 22,5%, 23,5%, 23,3%, соответственно, по сравнению с группой без ожирения (15%).

Для полиморфного маркера rs699947 гена *VEGF-A* не было получено статистически значимых различий в генотипах между исследуемыми группами пациентов, однако наблюдались статистически значимые различия в аллельном распределении. В группах

ЭО, АО и ЭО+АО, любого варианта ожирения выявлено статистически значимое увеличение частоты мутантного аллеля C (62,5%, 50%, 46,3%, 47,75%, соответственно) по сравнению с группой без ожирения (40%) ($\chi^2=10,806$; $p=0,013$). Кроме этого, в этих группах выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа A/C (75%, 50%, 50%, 51,1%, соответственно) по сравнению с группой без ожирения (40%), а также генотипа C/C (25%, 25%, 21,2% и 22,2%, соответственно) по сравнению с группой без ожирения (20%). Отклонение частоты генотипов от PXB в отношении rs699947 гена *VEGF-A* было обнаружено в группе ЭО ($p<0,0001$).

Обсуждение

В данной работе нами впервые были изучены однонуклеотидные полиморфизмы rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 гена *VEGF-A* у пациентов с различными фенотипами АО и ЭО. С целью выявления связей между частотами генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов и вариантов распределения висцеральной жировой ткани было сформировано 5 групп пациентов: с ЭО, с АО, со смешанным ожирением, которое подразумевало под собой сочетание ЭО и АО, с наличием любого варианта ожирения, а также пациенты без ЭО и АО. Учитывая небольшую когорту лиц с изолированным ЭО ($n=4$), анализ частоты генотипов и аллелей в данной группе не был приоритетным, акцент был сделан на группе АО, смешанного ожирения, а также группе с любым вариантом ожирения по сравнению с пациентами без ожирения. Стоит отметить, что в настоящее время практически нет данных, отражающих прямую связь данных генов с АО и ЭО, однако имеется ряд исследований, демонстрирующих их связь с общим ожирением, метаболическим синдромом (МС) и нарушениями липидного и углеводного обмена.

Ген *PPARG*, кодирующий ядерный белок-рецептор *PPARG*, крайне полиморфен, среди различных миссенс-вариантов в отношении связи с ожирением и уровнями липидов в сыворотке наибольший интерес представляет rs1801282, также известный как p.Pro12Ala [19]. В литературе имеются противоречивые данные о рисковых и протективных генотипах и аллелях данного полиморфизма в отношении метаболических нарушений, ССЗ и эндокринных заболеваний. Так, в метаанализе Sarhangi N, et al. (2020) была продемонстрирована протективная роль минорного аллеля G в отношении риска сахарного диабета 2 типа и развития инсулинорезистентности в различных генетических моделях [20]. Однако в отношении ожирения складывается впечатление, что именно аллель G является рисковым вариантом. В недавнем крупном метаанализе Li S, et al. (2022), включившем 120 исследований и 70317 участников, было продемонстрировано, что именно носители ал-

леля G имели значительно более высокие показатели ИМТ ($SMD=0,08$ кг/м², 95% доверительный интервал (ДИ): 0,04-0,12 кг/м², $p<0,001$), а также, что интересно, в отношении АО — ОТ ($SMD=0,12$ см, 95% ДИ: 0,06-0,18 см, $p<0,001$), и ОТ/ОБ ($SMD=0,08$, 95% ДИ: -0,01-0,17, $p=0,08$), чем С/С гомозиготы [21]. Это согласуется с результатами нашего исследования, где, несмотря на то, что статистической значимости выявлено не было, наблюдалась тенденция к увеличению частоты генотипа С/С (25%, 31,8% и 30%), G/G (5%, 1,5%, 2,2%) в группах с АО, ЭО+АО и любым вариантом ожирения, соответственно, по сравнению с группой без ожирения (С/С — 20% и G/G — 0%), а также более высокой частоте аллеля G в группах АО, ЭО+АО, с любым вариантом ожирения (17,5%, 17,4% и 17,2%, соответственно) по сравнению с группой без ожирения (10%).

Ген *AGTR1* является одним из основных генов-кандидатов в изучении АГ [22]. В отношении связи данного полиморфизма с ожирением в литературе имеются противоречивые данные: в исследовании Разбековой М. и др. (2021) на казахской популяции 163 человек с факторами риска ССЗ показана протективная роль генотипа А/С гена rs5186 в отношении ожирения [23], с другой стороны, в исследовании Proscorciuc LM, et al. (2010) из Румынии, где принимали участие 56 женщин с АГ и с/без МС и 71 женщина без АГ, было выявлено, что наличие генотипов А/С и С/С увеличивает риск развития МС в 10,53 раза ($p=0,05$), а также то, что пациентки с АГ и МС и генотипом С/С имели более высокий ИМТ по сравнению с пациентками с АГ без МС ($p<0,05$) [24]. При этом в отношении носительства аллеля С и дислипидемии, как фактора риска развития ССЗ, литературные данные в основном согласуются друг с другом [25, 26]. Кроме этого, в проспективном исследовании Musso G, et al. (2019), в котором приняли участие 314 здоровых при первичной оценке и повторно обследованных через 10 лет человек, носительство аллеля С имело высокую предиктивную значимость в развитии неалкогольной жировой болезни печени, на данный момент определяемую как метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (отношение шансов: 1,67, 95% ДИ: 1,26-2,21) [27]. В данной работе была высказана гипотеза о влиянии экспрессии мутантного аллеля С на постпрандиальный метаболизм липидов, вызванную дисфункциональной жировой тканью провоспалительную активацию лейкоцитов, что может способствовать повреждению печени и эндотелиальной дисфункции, приводя к развитию неалкогольного стеатогепатита и АГ [28]. Результаты нашего исследования также демонстрируют статистически значимые различия между распределением генотипов данного полиморфного маркера между группами с наличием любого варианта ожирения и отсутствием любого ожирения ($\chi^2=5,991$;

$p=0,014$), а также тенденцию к увеличению частоты аллеля С в группах с ожирением (ЭО, АО, ЭО+АО, с любым вариантом ожирения) — 25%, 22,5%, 23,5%, 23,3%, соответственно, по сравнению с группой без ожирения (15%), а также генотипов с участием этого аллеля. Распределение генотипов rs5186 отклонялось РХВ в группах ЭО ($p=0,0009$) и смешанного ожирения ($p=0,05$). Данную выявленную особенность можно объяснить достаточно высокой распространенностью АГ в когорте наших больных (69%).

Роль полиморфизма rs699947 гена *VEGF-A* хорошо изучена в контексте онкологических заболеваний, в частности, носительство А аллели данного полиморфизма ассоциировано с раком щитовидной железы у мужчин (скорректированное отношение шансов =136, 95% ДИ: 1,02-1,81, $p=0,039$) [27]. Однако помимо этого в литературе обсуждается связь полиморфизма rs699947 с компонентами ожирения, хотя исследований, посвященных данной теме, крайне мало. В исследовании Skrypnik D, et al. (2020) была исследована связь данного полиморфизма с уровнем лептина в крови, а также с параметрами сердечно-сосудистого риска и эндотелиальной функции у пациентов с избыточным весом и ожирением в польской популяции. По результатам этого исследования была выявлена достоверная положительная корреляционная связь между сывороточными концентрациями *VEGF-A* и лептина у лиц с генотипом С/С rs699947 и избыточной массой тела и ожирением. Основываясь на этом, была высказана гипотеза о том, что экспрессия генов *VEGF* и лептина совместно регулируется механизмом, вероятно, зависящим от полиморфизма гена *VEGF* и статуса питания субъекта [28]. Повышение частоты генотипа С/С rs699947 (25%, 25%, 21,2% и 22,2%) в группах с различными типами ожирения по сравнению с группой без ожирения (20%) выявлено и в нашем исследовании, что можно объяснить вышеперечисленным. Помимо этого в нашем исследовании продемонстрировано, что в группах ЭО, АО, ЭО+АО и с любым вариантом ожирения выявлены статистически значимые различия в распределении аллелей ($p=0,013$) и увеличение частоты мутантного аллеля С в вышеперечисленных группах (62,5%, 50%, 46,3%, 47,75%, соответственно) по сравнению с группой без ожирения (40%), а также в этих группах выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа А/С (75%, 50%, 50%, 51,1%, соответственно) по сравнению с группой без ЭО и АО (40%). Возможно, носительство именно мутантного аллеля С может быть связано с висцеральными и эктопическими отложениями жировой ткани.

Заключение

Существование генетического тестирования в настоящее время позволяет формировать персонализированный подход к пациентам в контексте preven-

тивных мер в отношении различных заболеваний. Полученные нами данные позволяют предположить, что однонуклеотидные полиморфизмы rs1801282 гена *PPARG*, rs5186 гена *AGTR1*, rs699947 *VEGF-A* могут иметь связь с распределением жировой ткани в организме и быть маркерами различных фенотипов ЭО и АО. Наиболее существенным ограничением нашего исследования является маленькая выборка пациентов, а также территориальное ограничение

Российской Федерацией, что позволяет экстраполировать полученные результаты только на российскую популяцию. Проверка выдвинутой нами гипотезы требует дополнительных исследований с включением выборок большего размера и групп сравнения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in Russian population — prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
- Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019; 7(9):715-25. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
- Thanassoulis G, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Prevalence, Distribution, and Risk Factor Correlates of High Pericardial and Intrathoracic Fat Depots in the Framingham Heart Study. *Circ: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(5):559-66. doi:10.1161/CIRCIMAGING.110.956706.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, et al. Ectopic obesity in patients without manifested cardiovascular disease: regulations, frequency and clinical characteristics. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(9):1072-7. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К. и др. Эктопическое ожирение у пациентов без клинически значимых сердечно-сосудистых заболеваний: ориентировочные нормативы, частота и клинические характеристики. *Терапевтический архив*. 2022;94(9):1072-7. doi:10.26442/00403660.2022.09.201847.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN, et al. Ectopic adipose tissue: frequency and clinical characteristics of obesity phenotypes in patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):3980. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Родионова Ю. Н. и др. Эктопическая жировая ткань: частота и клинические характеристики фенотипов ожирения у пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(6):3980. doi:10.15829/1728-8800-2024-3980.
- Sun C, Kovacs P, Guin-Jurado E. Genetics of Body Fat Distribution: Comparative Analyses in Populations with European, Asian and African Ancestries. *Genes*. 2021;12(6):841. doi:10.3390/genes12060841.
- Agrawal S, Wang M, Klarqvist MDR, et al. Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots. *Nat Commun*. 2022;13(1):3771. doi:10.1038/s41467-022-30931-2.
- Panteleeva AA, Razgildina ND, Pobozheva IA, et al. Expression of Genes Encoding Nuclear Factors PPAR γ , LXR β , and ROR α in Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissues in Patients with Coronary Heart Disease. *Bull Exp Biol Med*. 2021;170(5):654-7. doi:10.1007/s10517-021-05126-2.
- Heid IM, Jackson AU, Randall JC, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet*. 2010;42(11):949-60. doi:10.1038/ng.685.
- Elkina AY, Akimova NS, Shvarts Yu G. Polymorphism of ACE, AGT, AGTR1 genes as genetic predictors of hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1S):4143. (In Russ.) Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г. Полиморфные варианты генов ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, гена рецептора 1 типа к ангиотензину-II как генетические предикторы развития артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1S):4143. doi:10.15829/1560-4071-2021-4143.
- Adiyeva M, Aukenov N, Nurzhanova A, et al. The effect of AGTR1, AGT, LPL, ADRB2 gene polymorphisms on central obesity in adolescents of the Kazakh population. *BLL*. 2022;124(01):53-8. doi:10.4149/BLL_2023_008.
- Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nicenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25. (In Russ.) Дедов И. И., Мокрышева Н. Г., Мельниченко Г. А. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25. doi:10.26442/20751753.2021.4.200832.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHY339.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ455.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(2S):4-102. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(2S):4-102. doi:10.14341/DM12507-9653.
- Goldenberg L, Saliba W, Hayek H, et al. The impact of abdominal fat on abdominal aorta calcification measured on non-enhanced CT. *Medicine*. 2018;97(49). doi:10.1097/MD.00000000000013233.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK, et al. Pararenal Fat Tissue: Rate of Pararenal Obesity and Relation with Anthropometric Indices of Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(5):516-21. (In Russ.) Подзолков В. И., Брагина А. Е., Осадчий К. К. и др. Паранефральная жировая ткань: частота паранефрального ожирения и связь с антропометрическими индексами ожирения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022;18(5):516-21. doi:10.20996/1819-6446-2022-09-04.
- Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) Драпкина О. М., Имаева А. Э., Куценко В. А. и др. Дислипидемия в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3791. doi:10.15829/1728-8800-2023-3791.
- Khasanova KB, Medvedeva MS, Valeeva EV, et al. The role of the rs1801282 PPARG polymorphic marker in the prediction and choice of carbohydrate metabolism disorders management: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):266-70. (In Russ.) Хасанова К. Б., Медведьева М. С., Валеева Е. В. и др. Роль полиморфизма rs1801282 гена PPARG в прогнозировании риска развития нарушений углеводного обмена и выборе тактики лечения. *Consilium Medicum*. 2022;24(4):266-70. doi:10.26442/20751753.2022.4.201672.
- Sarhangi N, Sharifi F, Hashemian L, et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):12764. doi:10.1038/s41598-020-69363-7.
- Li S, He C, Nie H, et al. G Allele of the rs1801282 Polymorphism in PPARG Gene Confers an Increased Risk of Obesity and Hypercholesterolemia, While T Allele of the rs3856806 Polymorphism Displays a Protective Role Against Dyslipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2022;13:919087. doi:10.3389/fendo.2022.919087.
- Bezmenova IN, Averyanova IV. 1166A>C polymorphism of the AGTR1 gene as a marker metabolic disorders in the North residents. *Obes metabol*. 2024;20(4):330-7. (In Russ.) Безменова И. Н., Аверьянова И. В. Полиморфизм 1166A>C гена AGTR1 как маркер метаболических нарушений в популяции жителей-северян. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(4):330-7. doi:10.14341/omet12986.
- Razbekova M, Issanov A, Chan MY, et al. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population. *BMJNPH*. 2021;4(1):90-101. doi:10.1136/bmjnph-2020-000139.
- Procopciuc LM, Sitar-Tăut A, Pop D, et al. Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21(5):414-8. doi:10.1016/j.ejim.2010.06.001.
- Semianiv M, Sydoruk L, Semianiv I, et al. Dyslipidemia as a predictor of essential arterial hypertension depending on AGTR1 (RS5186) and VDR (RS2228570) genes polymorphism. 2022;29(2). *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2022;29(2):253-60.
- Musso G, Saba F, Cassader M, et al. Angiotensin II Type 1 Receptor rs186 Gene Variant Predicts Incident NAFLD and Associated Hypertension: Role of Dietary Fat-Induced Pro-Inflammatory Cell Activation. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):607-19. doi:10.14309/ajg.0000000000000154.
- Hsiao PJ, Lu MY, Chiang FY, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in thyroid cancer. *Journal of Endocrinology*. 2007;195(2):265-70. doi:10.1677/JOE-07-0395.
- Skrypnik D, Mostowska A, Jagodziński P, et al. Association of rs699947 (–2578 C/A) and rs2010963 (–634 G/C) Single Nucleotide Polymorphisms of the VEGF Gene, VEGF-A and Leptin Serum Level, and Cardiovascular Risk in Patients with Excess Body Mass: A Case—Control Study. *JCM*. 2020;9(2):469. doi:10.3390/jcm9020469.



Перспективы фармако-инвазивной стратегии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации

Олейников В. Э.¹, Шахнович Р. М.², Яковлев А. Н.³, Рабинович Р. М.⁴, Авдеева И. В.¹

В лечении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST действует парадигма первичного чрескожного коронарного вмешательства при условии, что оно может быть выполнено в течение 120 мин после постановки диагноза. Своевременное проведение реваскуляризации способствует сохранению функции левого желудочка, минимизируя повреждение миокарда, что в последующем снижает инвалидизацию и смертность. Существуют пациенты, у которых данный подход по ряду причин не может быть реализован в указанные сроки. В подобной ситуации рекомендуется фармако-инвазивная стратегия, которая предполагает выполнение первым этапом тромболитической терапии. Попытки сравнить существующие стратегии при инфаркте миокарда предпринимались неоднократно. Несомненным преимуществом нашей страны является наличие доступного отечественного препарата стафилокиназы, который обладает хорошим профилем эффективности и безопасности, отвечая требованиям о фибринспецифичности. Таким образом, необходимо продолжать исследования, чтобы определить место фармако-инвазивной стратегии в современных реалиях для оптимизации использования тромболитизиса и улучшения прогноза у больных с инфарктом миокарда.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, фармако-инвазивная стратегия, тромболитическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФБУЗ Тверской области Областная клиническая больница, Тверь, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Шахнович Р. М. — д.м.н., профессор института под-

готовки кадров высшей квалификации, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Яковлев А. Н. — к.м.н., начальник службы по развитию регионального здравоохранения, доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-5656-3978, Рабинович Р. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Авдеева И. В. — к.м.н., доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0003-4266-5900.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.oleynikof@gmail.com

ДИ — доверительный интервал, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИМ — инфаркт миокарда, ИМnST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОР — отношение рисков, (п)ЧКВ — (первичное) чрескожное коронарное вмешательство, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СН — сердечная недостаточность, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФИС — фармако-инвазивная стратегия, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 10.02.2025

Рецензия получена 22.02.2025

Принята к публикации 14.03.2025



Для цитирования: Олейников В. Э., Шахнович Р. М., Яковлев А. Н., Рабинович Р. М., Авдеева И. В. Перспективы фармако-инвазивной стратегии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6290. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6290. EDN FPPJBP

Prospects for a pharmacoinvasive strategy in ST-elevation myocardial infarction in the Russian Federation

Oleynikov V. E.¹, Shakhnovich R. M.², Yakovlev A. N.³, Rabinovich R. M.⁴, Avdeeva I. V.¹

In patients with ST-elevation myocardial infarction, primary percutaneous coronary intervention should be performed within 120 minutes after diagnosis if possible. Timely revascularization helps to preserve left ventricular function, minimizing myocardial damage, which subsequently reduces disability and mortality. There are patients for whom this approach cannot be implemented within the specified time frame for a number of reasons. In such a situation, a pharmacoinvasive strategy is recommended, which involves thrombolytic therapy as the first stage. Current treatment strategies for myocardial infarction have been compared many times. An undoubted advantage in Russia is the availability of domestic staphylokinase agent, which has a good efficacy and safety profile, meeting the requirements for fibrin specificity. Thus, research determining the current place of pharmacoinvasive strategy should be continued to optimize thrombolysis and improve the prognosis in patients with myocardial infarction.

Keywords: acute myocardial infarction, pharmacoinvasive strategy, thrombolytic therapy.

Relationships and Activities: none.

¹Penza State University, Penza; ²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁴Tver Regional Clinical Hospital, Tver, Russia.

Oleynikov V. E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978, Rabinovich R. M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Avdeeva I. V. ORCID: 0000-0003-4266-5900.

*Corresponding author:
v.oleynikof@gmail.com

Received: 10.02.2025 **Revision Received:** 22.02.2025 **Accepted:** 14.03.2025

For citation: Oleynikov V. E., Shakhnovich R. M., Yakovlev A. N., Rabinovich R. M., Avdeeva I. V. Prospects for a pharmacoinvasive strategy in ST-elevation myocardial infarction in the Russian Federation. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6290. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6290. EDN FPPJBP

В 2023г были опубликованы новые клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по лечению острого коронарного синдрома [1]. В соответствии с ними в лечении пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) по-прежнему действует парадигма первичного чрескожного коронарного вмешательства (пЧКВ) как предпочтительной стратегии реперфузии при условии, что оно может быть выполнено в течение 120 мин после постановки диагноза. Своевременное проведение реваскуляризации способствует сохранению функции левого желудочка, минимизируя повреждение миокарда, что в последующем снижает инвалидизацию и смертность. При этом пЧКВ обладает несомненным преимуществом, поскольку осуществляется прямое воздействие на инфаркт-связанную артерию под контролем коронароангиографии. Однако существуют пациенты, у которых данный подход по ряду причин не может быть реализован в указанные сроки. В подобной ситуации рекомендуется фармако-инвазивная стратегия (ФИС), которая предполагает проведение тромболитической терапии (ТЛТ) и, соответственно, раннюю реперфузию на догоспитальном этапе, с последующим спасительным ЧКВ в случае неудачного фибринолиза или рутинную раннюю ангиографию с последующим ЧКВ (при необходимости) [2].

Поскольку время до реперфузии является определяющим моментом в прогнозе пациентов с ИМпСТ, насколько же в условиях Российской Федерации мы можем ориентироваться на пресловутые 120 мин? Настоящие и предшествующие рекомендации для определения стратегии пЧКВ с определением сроков проведения процедуры опираются на клинические исследования и метаанализы, выполненные >10 лет назад [3-8]. Более того, выбор приоритетного направления реваскуляризации базируется на сравнении либо инвазивного вмешательства, либо введения тромболитика [9, 10]. Кроме того, медицинские работники должны руководствоваться так называемым временем первого медицинского контакта, а не временем начала боли, поскольку именно этот контакт сопровождается регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ), которая и позволяет диагностировать ИМпСТ [1].

К настоящему времени концепция реперфузионного лечения претерпела в определенной степени "отрицательное развитие". Так, если обратиться к руководству АСС/АНА 2004г по ИМпСТ, то налицо инновационный на тот момент инструмент интегральной оценки соотношения пользы-риска от ТЛТ или ЧКВ: предлагалось оценивать риск смерти, связанной с ишемическими осложнениями, риск геморрагических осложнений, которые могут быть вызваны лечением, экспозицию клинических симптомов и доступность своевременного пЧКВ [11]. В клинических рекомендациях АСС/АНА 2013г подобный систем-

ный подход уже не рассматривался, внимание медицинского сообщества акцентировалось на давности клинических симптомов и времени задержки с пЧКВ для того, чтобы принять решение о выборе стратегии реперфузионного лечения [12]. В рекомендациях ESC 2012г предлагалось для больных с незначительной давностью ишемических симптомов (<3 ч) предпочитать ТЛТ как первый метод реперфузии в случаях, когда большая зона миокарда находится в зоне риска, а расчетное время "контакт-баллон" превышает 90 мин [13]. Однако уже в 2017г и далее в 2023г площадь миокарда в зоне риска и давность клинических симптомов, если она не превышает 12 ч, уже не рассматриваются экспертами как факторы, определяющие выбор стратегии реперфузии [1, 14].

Доказательства эффективности ТЛТ как метода реперфузионной терапии наглядно представлены в метаанализе, продемонстрировавшем возможность предотвращения 30 (при проведении ТЛТ в первые 6 ч) или 20 (если ТЛТ проведена в сроки от 7 до 12 ч) летальных исходов на 1 тыс. пролеченных пациентов с ИМпСТ ценой четырех дополнительных зарегистрированных инсультов на 1 тыс. пациентов (50% фатальных) [15]. С другой стороны, ранние исследования пЧКВ в сравнении с ТЛТ демонстрировали дополнительное снижение госпитальной летальности при ИМпСТ, ассоциированное с лучшим качеством восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии. По сути дела, ФИС является попыткой объединить преимущества двух стратегий реперфузии, а именно раннее восстановление кровотока за счёт догоспитальной ТЛТ и его полноту за счёт последующего ЧКВ.

Попытки сравнить существующие стратегии пЧКВ и ФИС при ИМпСТ предпринимались неоднократно (CAPITAL-AMI, ASSENT-4 PCI, WEST, GRACIA-1, GRACIA-2, TRANSFER-AMI, NORDISTEMI, STREAM, STREAM-2) [16-24]. В каждом из этих исследований в качестве тромболитика использовалась тенектеплаза.

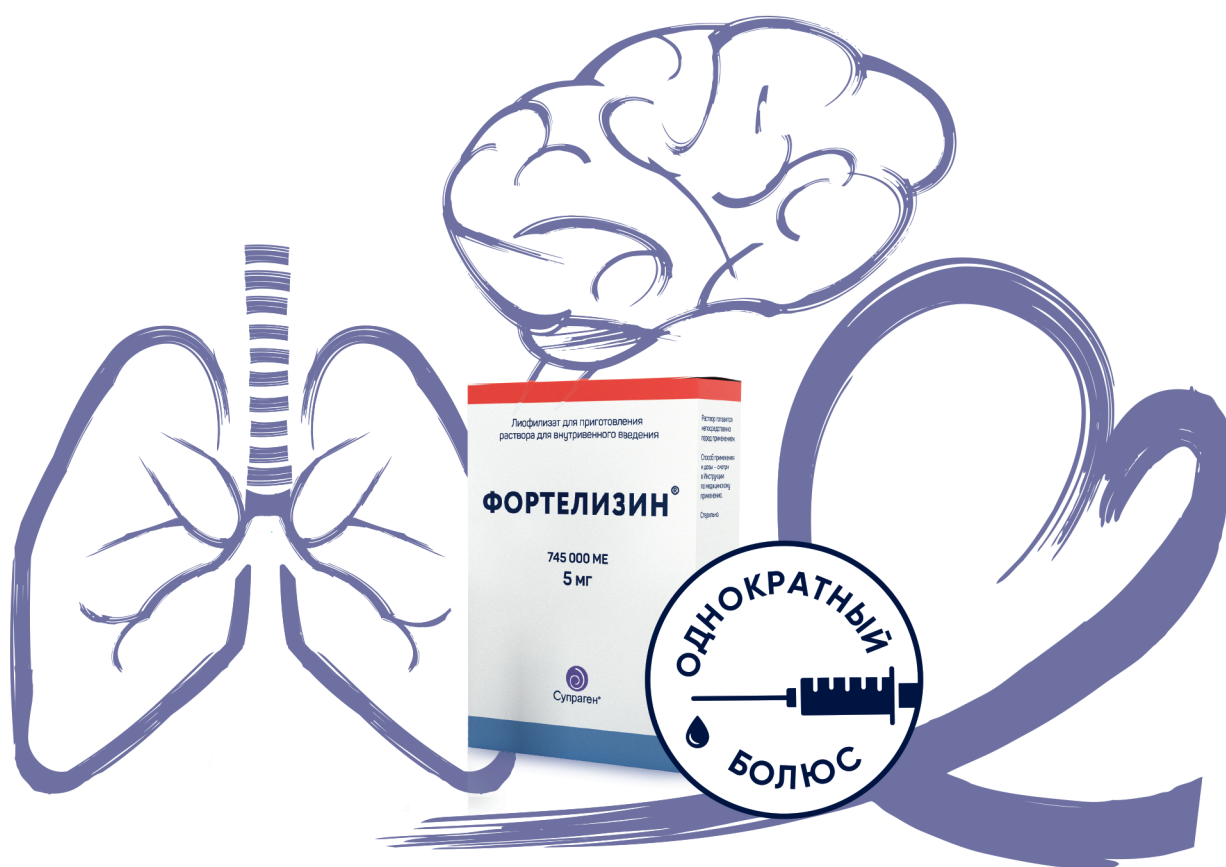
В ASSENT-4 PCI продемонстрированы наиболее разочаровывающие результаты: повышение госпитальной летальности, увеличение частоты первичной конечной точки в течение 90 дней и частоты инсультов в группе ФИС [17]. По современным представлениям исследование имеет много недостатков, в связи с чем его результаты неоднократно подвергались критике [25, 26]. В частности, интервал между ТЛТ и ЧКВ оказался малым, поскольку большинству больных ТЛТ проводилась госпитально, нагрузочные дозы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов использовались в обеих группах у 63% пациентов, ингибиторы GpIIb/IIIa в группе пЧКВ — 50%, в то время как в группе ФИС только в 10%, что могло послужить источником неудовлетворительных результатов ЧКВ и других ишемических событий. Самым важным на тот

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ▶ ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ▶ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- ▶ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ




Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Имеются противопоказания к применению и использованию, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН® и получить консультацию специалиста.

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. На правах рекламы. Для лиц старше 18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

момент результатом этого исследования стал вывод, что в случае эффективности ТЛТ последующее ЧКВ должно выполняться не ранее, чем через 2 ч.

Наиболее масштабным проектом по сравнению пЧКВ и ФИС стало исследование STREAM [23]. Оно продемонстрировало сопоставимую эффективность двух стратегий у пациентов с ИМпСТ в первые 3 ч от начала клинической картины, у которых невозможно было выполнить пЧКВ в первые 60 мин после первого медицинского контакта. Суммарная частота смертей от любых причин, кардиогенного шока, застойной сердечной недостаточности (СН) и повторного инфаркта в течение 30 дней наблюдения составила 12,4% в фармакоинвазивной группе и 14,3% в группе пЧКВ (отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,68-1,09; $p=0,21$). Кроме того, медиана времени до реперфузии составила 100 мин в группе тромболизиса и 178 мин в группе пЧКВ. При этом ранний тромболизис ассоциировался с незначительно повышенным риском внутричерепных кровотечений. Как в STREAM, так в STREAM-2 была тенденция к меньшей частоте кардиогенного шока и СН в группе ФИС, что позволяет судить о сохранении миокарда [23, 24].

Крупный метаанализ, включавший данные 31 рандомизированного клинического исследования (РКИ) (5006 пациентов, перенесших ТЛТ с последующим ранним рутинным ЧКВ), с помощью байесовской модели показал, что ФИС (интервал времени между ТЛТ и ЧКВ ≥ 2 ч) безопаснее и эффективнее, чем "облегченное" ЧКВ (интервал времени между ТЛТ и ЧКВ 2 ч) и ТЛТ. Любопытно, что число "больших" кровотечений при пЧКВ по данным метаанализа оказалось не меньше, чем при ТЛТ, а ФИС не ассоциировалась с увеличением числа инсультов и кровотечений в сравнении с ТЛТ [27]. Ещё один метаанализ исходов пЧКВ и ФИС (26597 пациентов из 5 РКИ и 12 наблюдательных исследований) не показал существенной разницы в краткосрочной смертности и частоте больших кровотечений в течение 30 дней [28]. Тем не менее пЧКВ снижало риск внутрибольничных крупных кровотечений, инсульта и внутричерепных кровотечений, однако увеличивало риск внутрибольничной и 30-дневной СН в комбинированном анализе РКИ и обсервационных исследований.

А что же происходит в реальной клинической практике? Авторы канадского регистра Vital Heart Response Registry исследовали 3287 из 5583 пациентов с ИМпСТ, участвовавших в Alberta Vital Heart Response Program, получивших фармакоинвазивное вмешательство с использованием тенектеплазы (апрель 2013г: половинная доза тенектеплазы применялась у догоспитальных пациентов ≥ 75 лет) или пЧКВ [29]. Первичной комбинированной конечной точкой считалась смерть от всех причин, застойная СН, кардиогенный шок и повторный ИМ в течение

1 года. ФИС была применена у 1805 пациентов (54,9%), пЧКВ выполнена 1482 пациентам (45,1%). Отмечалась более выраженная динамика сегмента ST после катетеризации/ЧКВ при ФИС по сравнению с пЧКВ (75,8% и 64,3%). Первичная комбинированная конечная точка была значительно ниже при ФИС (16,3% и 23,1%). Частота развития больших кровотечений и внутричерепных кровоизлияний была сходной при ФИС и пЧКВ. На основании этих данных, в канадских рекомендациях 2019г по ведению пациентов с острым ИМпСТ указана возможность проведения ФИС как альтернативы пЧКВ при длительности симптомов < 3 ч [30].

Анализ данных французского регистра FAST-MI показал, что у значительной части пациентов время проведения пЧКВ превышает рекомендованные сроки, в связи с чем эти пациенты имеют худшие результаты по сравнению с ФИС. В частности, пятилетняя выживаемость при ФИС (89,8%) была на 10% выше по сравнению с поздней пЧКВ (79,5%; скорректированное ОР 1,51; ДИ: 1,13-2,02) и аналогична своевременному пЧКВ (88,2%, скорректированное ОР 1,02; ДИ: 0,75-1,38) [31].

Интересные данные показали авторы Норвежского регистра инфаркта миокарда (NORMI) [32]. Среди пациентов, соответствующих критериям включения, 7238 (54%) подверглись своевременному пЧКВ, 1537 (11%) отсроченному пЧКВ (121-180 мин), 1012 (7%) позднему пЧКВ (> 180 мин) и 2338 (17%) пациентов лечили с помощью ФИС. После медианного периода наблюдения в 2,5 года смертность оказалась выше в группе отсроченного пЧКВ (скорректированное ОР 1,3, 95% ДИ: 1,0-1,5) и в группе позднего пЧКВ (скорректированное ОР 1,4, 95% ДИ: 1,1-1,7) по сравнению с группой ФИС, но кровотечения были более частыми после ФИС. Таким образом, у пациентов с ИМпСТ, которым не было своевременно проведено ЧКВ, ФИС была связана с лучшей долгосрочной выживаемостью по сравнению с отсроченной/поздней пЧКВ.

Похожие результаты продемонстрировали авторы австралийского регистра [33]. Среди 2091 пациента с ИМпСТ 1077 (52%) перенесли пЧКВ (из них 68% своевременно, 32% поздно), а у 1014 (48%) была реализована ФИС (33% "спасительных" операций, 67% плановых). Смертность через 3 года составила 11,1% после пЧКВ (6,7% своевременная, 20,2% поздняя) и 6,2% после ФИС (9,4% при "спасительных" вмешательствах, 4,8% — при плановых) ($p<0,01$). Таким образом, показано преимущество ФИС по сравнению с пЧКВ в целом (поскольку концепция пЧКВ далеко не всегда реализуема в требуемые сроки), и даже при сравнении с пЧКВ, выполненным в правильные сроки, ФИС демонстрирует небольшой выигрыш.

Подобные пилотные исследования проводились и в нашей стране, однако интервал времени до про-

ведения ЧКВ оказался слишком велик: 762 мин у пациентов с неэффективным тромболизисом и 1856 мин после эффективного тромболизиса (больные подвергались ЧКВ только при рецидивах болей и нестабильности состояния) [34]. В 2020-2022гг ФИС применялась в 20,9% случаев, при этом медиана времени от проведения догоспитальной ТЛТ до ЧКВ составила 190 мин [125; 393] [35].

Огромное значение для отдалённого прогноза имеет время проведения реваскуляризации. События после окклюзии артерии происходят драматически быстро. Через час погибает 50% миокарда в зоне ишемии, через 3 — почти 90%, таким образом, чтобы реперфузионная терапия была действительно эффективна, необходимо во что бы то ни стало стараться уложиться хотя бы в эти 3 ч [13]. Достичь желаемых 120 мин для проведения пЧКВ не всегда удаётся, учитывая обширность территории, сложности транспортировки в некоторых регионах в сосудистый центр, а также случаи несвоевременного обращения за медицинской помощью [35]. Так, по данным регистра РЕКОРД-3, медиана времени от начала симптомов до первого обращения составила 3,4 ч (1,0-16,8), от первого медицинского контакта до поступления в стационар — 1,5 ч (1,0-3,1) для обоих типов острого коронарного синдрома [36]. Более обнадеживающие результаты показало наблюдательное исследование РЕГИОН-ИМ: медиана времени от появления первых симптомов до регистрации первой ЭКГ составила 150 мин [69; 519]. При этом, хотя 60,6% включенных пациентов получили пЧКВ, однако 42% из них было выполнено позднее пЧКВ [35]. Таким образом, данные реальной клинической практики подтверждают необходимость более широкого внедрения ФИС для лечения ИМпСТ.

В 2023г в рекомендациях ЕОК делается особый акцент на сокращение общего времени ишемии, однако практические алгоритмы принятия решения по выбору стратегии реперфузии не изменились [1]. Клинические рекомендации РКО, одобренные научно-практическим советом Минздрава России (2024г), также не претерпели в данном разделе существенных изменений [37]. Вместе с тем следует отметить, что учет времени начала болевого синдрома к моменту принятия решения о выборе реперфузионного лечения является критическим фактором общего времени ишемии и напрямую связан с результатами реперфузионной терапии. Опубликован консенсус Канадского сердечно-сосудистого общества с новой классификацией развития ИМ, согласно которой выделены 4 стадии: 1) абортивная; 2) стадия некроза без микрососудистой обструкции; 3) стадия некроза с микрососудистой обструкцией; 4) стадия геморрагического пропитывания некротической зоны. Особо подчеркивается, что переход от каждой более ранней стадии к следующей как минимум удваивает риск

сердечно-сосудистых осложнений. Выделение абортивной фазы неслучайно. Предложены соответствующие критерии, особо подчеркивается, что в случае достижения минимального повреждения миокарда риск неблагоприятных событий остается минимальным на протяжении длительного времени [38].

Возникает вопрос, будет ли проведение догоспитальной ТЛТ полезным не только в случае, когда выполнение ЧКВ невозможно в течение 120 мин от постановки диагноза, но и в ситуации, когда есть реальный шанс уменьшить размер инфаркта, выполнив ТЛТ у пациентов с ультракороткой экспозицией клинических симптомов? Данный подход будет соответствовать концепции достижения абортивного (прерванного) течения ИМ, в т.ч. у пациентов, которым пЧКВ может быть проведена в течение 120 мин. Субанализ исследования CAPTIM [39] продемонстрировал неоспоримое преимущество ФИС над пЧКВ у пациентов с давностью симптомов <2 ч для снижения летальности, однако в данном протоколе выполнение ЧКВ после ТЛТ не было строго регламентировано, urgentная ангиопластика выполнена только 20% пациентов группы ТЛТ, общая частота ЧКВ в данной группе составила 42,6%. Субанализ исследования STREAM продемонстрировал значимо большую частоту прерванного течения ИМпСТ при использовании ФИС, при этом госпитальная летальность в группе пациентов с абортивным течением ИМ была существенно ниже [40]. В исследовании STREAM-2 при в целом нейтральном результате наблюдалось более чем 10-кратное снижение риска неблагоприятных событий в группе ФИС при давности симптомов <1 ч, однако уже в группе 1 — 2 ч наблюдались противоположные тенденции [24].

Как уже упоминалось, время начала терапии является одним из решающих факторов в дальнейшей судьбе пациента. Учитывая сложившиеся российские реалии, зачастую первый медицинский контакт осуществляется фельдшерской бригадой скорой помощи, поэтому важную роль для принятия решения о начале ТЛТ играет дистанционное консультирование специалистами [1]. На догоспитальном этапе было показано, что использование телемедицины для передачи ЭКГ сокращает время до реперфузии и, в конечном итоге, снижает смертность у пациентов с острым ИМ [41-43]. Очевидно, что до внедрения подобной практики сотрудники скорой помощи, к сожалению, совершали значительное количество ошибок по расшифровке ЭКГ, а следовательно, делали ТЛТ не по показаниям. Сейчас же любой специалист, находясь на вызове, может своевременно посоветоваться с квалифицированным врачом-кардиологом и принять правильное решение по началу реперфузии при остром ИМ.

Большие опасения вызывает риск кровотечений и необходимость намеренной задержки от проведе-

ния ТЛТ до выполнения ЧКВ в группе ФИС в случае, когда пЧКВ может быть проведена в относительно приемлемые сроки (от 60 до 120 мин), т.к. выполнение ЧКВ непосредственно после ТЛТ (концепция усиленного ЧКВ) после результатов ASSENT-4 считается неоправданным. Однако в данном исследовании, как уже было сказано выше, были допущены существенные ошибки в дизайне, кроме того, появление в арсенале врача новых тромболитических препаратов с коротким периодом полувыведения позволяет рассчитывать на существенно меньший риск как ишемических, так и геморрагических событий в группе ФИС [17, 25, 26]. Более того, в настоящее время в связи с тем, что лучевой доступ стал стандартом лечения, снизилась частота кровотечений из места пункции, возросла экономическая эффективность, а также снизился дискомфорт, испытываемый пациентом (по сравнению с трансфеморальным доступом) [44, 45].

Результаты китайского исследования OPTIMA-5 (n=200) с применением оригинальной стафилокиназы показывают, что концепция выполнения ЧКВ в рамках не только ФИС, но и стратегии усиленного ЧКВ может рассматриваться как еще один инструмент уменьшения размера ИМ, дополнительного снижения риска развития СН и уменьшения летальности в сравнении со стандартным пЧКВ [46]. Заслуживает внимания наблюдаемая тенденция к снижению риска кровотечений в группе рекомбинантной стафилокиназы (1% vs 3%; p=0,62). Необходимо отметить, что авторы решили исследовать группу пациентов с давностью симптомов до 12 ч и ожидаемой задержкой ЧКВ <120 мин, при этом ТЛТ в данном РКИ выполнялась оригинальной рекомбинантной стафилокиназой в половинной дозе. Полученные результаты OPTIMA-5 позволили авторам запланировать крупное РКИ OPTIMA-6 (n=2260) с твердыми конечными точками в виде крупных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) (смерть, реинфаркт, незапланированная реваскуляризация инфарктной артерии, СН или кардиогенный шок, желудочковая тахикардия) [47].

В связи со всем изложенным, возникает закономерный вопрос по выбору конкретного препарата для проведения ТЛТ. Учитывая долгий опыт клинических испытаний и практического использования, желательно, чтобы тромболитик позволял добиться быстрой и полной реперфузии, был удобен в применении, соответствовал всем требованиям по эффективности и безопасности, а также, учитывая современные реалии, был доступен и не зависел от экспорта [48]. При ФИС необходим временной интервал после ТЛТ до проведения ЧКВ. При этом средствами выбора в рекомендациях ЕОК значатся фибринспецифичные теноктеплаза, алтеплаза и ретеплаза [1]. Несомненным преимуществом нашей

страны является наличие доступного отечественного препарата стафилокиназы, который обладает хорошим профилем эффективности и безопасности, отвечая требованиям о фибринспецифичности [49]. Так, в российском многоцентровом рандомизированном исследовании ФРИДОМ1 в рамках фармакоинвазивного подхода препарат стафилокиназы (Фортелизин®) оказался не менее эффективным, чем теноктеплаза [49, 50]. Несомненным достоинством терапии явилось отсутствие внутричерепных кровоизлияний в обеих группах, сопоставимое в каждой группе количество больших кровотечений, потребовавших переливания крови, в то время как малых кровотечений было достоверно меньше в группе Фортелизина® — 3,7% и 10,5% (p<0,02).

С другой стороны, Фортелизин® демонстрирует ряд очевидных преимуществ, в частности, возможность однократного болюсного использования и независимость дозы от массы тела [49]. Подобные особенности фармакодинамики и фармакокинетики исключительно удобны для ТЛТ на догоспитальном этапе, когда клинические рекомендации требуют начать введение препарата в течение 10 мин от постановки диагноза [1, 2]. Кроме того, по данным анкетирования в одном из регионов Российской Федерации, хотя большинство пациентов (87,7%) и утверждали, что знают свою массу тела, однако только 58,9% смогли указать её точно [51]. В этой связи дозирование препарата по массе тела, как требуется при использовании теноктеплазы, чревато ошибками медицинского персонала при проведении догоспитального тромболизиса. Есть основания полагать, что применение Фортелизина® с ультракоротким периодом полувыведения и максимальной фибринселективностью позволит добиться восстановления коронарного кровотока без существенного дополнительного риска кровотечений.

Кроме того, благодаря высокой скорости нейтрализации комплекса стафилокиназы с плазмином в плазме по сравнению с тромбом, хороший фибринолитический эффект не связан со снижением уровня фибриногена крови, что позволяет проводить ЧКВ так быстро, как требуется, не выжидая требуемые в рекомендациях 2 ч, поскольку период полувыведения препарата составляет 5,77 мин [1, 50, 52].

Заключение

Таким образом, необходимо продолжать исследования, чтобы определить место ФИС в современных реалиях для оптимизации использования тромболизиса и улучшения прогноза у больных с ИМпST.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
- Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-25. doi:10.1161/circulationaha.106.638353.
- Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? *Am J Cardiol*. 2003;92:824-6. doi:10.1016/s0002-9149(03)00891-9.
- Betriu A, Masotti M. Comparison of mortality rates in acute myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention versus fibrinolysis. *Am J Cardiol*. 2005;95:100-1. doi:10.1016/j.amjcard.2004.08.069.
- Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *European Heart Journal*. 2006;27:779-8. doi:10.1093/eurheartj/ehi810.
- Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124:2512-21. doi:10.1161/circulationaha.111.018549.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368:1379-87. doi:10.1056/NEJMoa1301092.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20. doi:10.1016/s0140-6736(03)12113-7.
- Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: Bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009;119:3101-9. doi:10.1161/circulationaha.108.793745.
- Writing Committee Members, Antman EM, Anbe DT, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(3):671-719. doi:10.1016/j.jacc.2004.07.002.
- Writing Committee Members, O'Gara PT, Kushner FG, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-e425. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
- Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22. doi:10.1016/S0140-6736(94)91161-4.
- Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined Angioplasty and Pharmacological Intervention Versus Thrombolysis Alone in Acute Myocardial Infarction (CAPITAL-AMI Study). *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):417-24. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.042.
- Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9510):569-78. doi:10.1016/S0140-6736(06)68147-6.
- Steg PG, Danchin N. WEST: new data on the integration of early thrombolysis and mechanical intervention in the early management of STEMI. *European Heart Journal*. 2006;27(13):1511-2. doi:10.1093/eurheartj/ehl107.
- Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9439):1045-53. doi:10.1016/S0140-6736(04)17059-1.
- Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Peña G, et al. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. *European Heart Journal*. 2007;28(8):949-60. doi:10.1093/eurheartj/ehl461.
- Arbel Y, Ko DT, Yan AT, et al. Long-term Follow-up of the Trial of Routine Angioplasty and Stenting After Fibrinolysis to Enhance Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (TRANSFER-AMI). *Can J Cardiol*. 2018;34(6):736-43. doi:10.1016/j.cjca.2018.02.005.
- Bøhmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, et al. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(2):102-10. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.007.
- Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P, et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J*. 2010;160(1):30.e1-35.e1. doi:10.1016/j.ahj.2010.04.007.
- Van de Werf F, Ristić AD, Averkov OV, et al. STREAM-2: Half-Dose Tenecteplase or Primary Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Randomized, Open-Label Trial. *Circulation*. 2023;148(9):753-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064521.
- Stone GW, Gersh BJ. Facilitated angioplasty: paradise lost. *Lancet*. 2006;367(9510):543-6. doi:10.1016/S0140-6736(06)68149-X.
- Singh KP, Roe MT. ASSENT-4 PCI: should facilitated percutaneous coronary intervention be used in clinical practice? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(8):420-1. doi:10.1038/ncpcardio0626.
- Fazel R, Joseph TI, Sankardas MA, et al. Comparison of Reperfusion Strategies for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: A Multivariate Network Meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e015186. doi:10.1161/JAHA.119.015186.
- Li K, Zhang B, Zheng B, et al. Reperfusion Strategy of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Primary Percutaneous Coronary Intervention and Pharmacoinvasive Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:813325. doi:10.3389/fcvm.2022.813325.
- Bainey KR, Armstrong PW, Zheng Y, et al. Pharmacoinvasive Strategy Versus Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Elevation Myocardial Infarction in Clinical Practice. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019;12:e008059. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008059.
- Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the Acute Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Focused Update on Regionalization and Reperfusion. *Canadian Journal of Cardiology*. 2019;35(2):107-32. doi:10.1016/j.cjca.2018.11.031.
- Danchin N, Popovic B, Puymirat E, et al. Five-year outcomes following timely primary percutaneous intervention, late primary percutaneous intervention, or a pharmacoinvasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction: the FAST-MI programme. *European Heart Journal*. 2020;41(7):858-66. doi:10.1093/eurheartj/ehz665.
- Jortveit J, Pripp AH, Halvorsen S, et al. Outcomes after delayed primary percutaneous coronary intervention vs. pharmacoinvasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction in Norway. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(5):442-51. doi:10.1093/ehjcvp/pvab041.
- Jamal I, Idris H, Faour A, et al. Late outcomes of ST-elevation myocardial infarction treated by pharmacoinvasive or primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2023;44(6):516-28. doi:10.1093/eurheartj/ehac661.
- Hohlunov SM, Prozhoga MG, Gureev AD. Pharmacoinvasive strategy in the treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation on ECG. *News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015;17(2):404-10. (In Russ.) Хохлунов С. М., Прожора М. Г., Гуреев А. Д. Фармакоинвазивная стратегия при лечении острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на ЭКГ. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(2):404-10.
- Boytsov SA, Shakhnovich RM, Tereschenko SN, et al. Features of the Reperfusion Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction According to the Russian Registry of Acute Myocardial Infarction — REGION-IM. *Kardiologia*. 2024;64(2):3-17. (In Russ.) Бойцов С. А., Шахнович Р. М., Терещенко С. Н. и др. Особенности реперфузионной стратегии лечения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда — РЕГИОН-ИМ. *Кардиология*. 2024;64(2):3-17. doi:10.18087/cardio.2024.2.n2601.
- Erlkh AD, Gratsiansky NA on behalf of the participants of the register RECORD 3. Russian registry of acute coronary syndrome RECORD-3. Characteristics of patients and treatment before discharge from hospital. *Cardiologia*. 2016;56(4):16-24. (In Russ.) Эрлих А. Д., Грацианский Н. А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Российский регистр острого коронарного синдрома РЕКОРД-3. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*. 2016;56(4):16-24. EDN VXCLED.
- Acute myocardial infarction with ST segment elevation of electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30. Ahead of print. (In Russ.) Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30. В печати.

38. Kumar A, Vora K, Bhatt DL, et al. The Canadian Cardiovascular Society Classification of acute atherothrombotic myocardial infarction provides a novel staging scheme based on tissue injury severity. *Eur Heart J*. 2024;45(12):976-9. doi:10.1093/eurheartj/ehad821.
39. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, et al. Comparison of Angioplasty and Prehospital Thrombolysis In acute Myocardial infarction (CAPTIM) Investigators. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003;108(23):2851-6. doi:10.1161/01.CIR.0000103122.10021.F2.
40. Maleki ND, Van de Werf F, Goldstein P, et al. Aborted myocardial infarction in ST-elevation myocardial infarction: insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. *Heart*. 2014;100(19):1543-9. doi:10.1136/heartjnl-2014-306023.
41. Marcolino MS, Maia LM, Oliveira JAQ, et al. Impact of telemedicine interventions on mortality in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105:1479-86. doi:10.1136/heartjnl-2018-314539.
42. de Waure C, Cadeddu C, Gualano MR, et al. Telemedicine for the reduction of myocardial infarction mortality: A systematic review and a meta-analysis of published studies. *Telemed J E Health*. 2012;18:323-8. doi:10.1089/tmj.2011.0158.
43. Gatsko YuS, Nokhrin AV, Urvantseva IA, et al. Organization of remote consultation and routing of patients with cardiovascular pathology in the conditions of Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra. *Current problems of health care and medical statistics*. 2017;4:200-1. (In Russ.) Гацко Ю.С., Нохрин А.В., Урванцева И.А. и др. Организация дистанционного консультирования и маршрутизации пациентов с сердечно-сосудистой патологией в условиях ХМАО-Югры. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2017;4:200-1.
44. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
45. Tereshchenko AS, Zhamgyrchiev ShT, Merkulov EV, et al. Transradial approach during percutaneous coronary interventions. Part 2. Practical guidelines and the authors' data. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2014;(2):52-9. (In Russ.) Терещенко А.С., Жамгырчиев Ш.Т., Меркулов Е.В. и др. Трансрадиальный доступ при чрескожных коронарных вмешательствах. Часть 2. Практические рекомендации и собственные данные. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014;(2):52-9. doi:10.20862/0042-4676-2014-0-2-52-59.
46. Chen P, Eikelboom JW, Tan C, et al. Single Bolus r-SAK Before Primary PCI for ST-Segment—Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2024;17(2):e013455. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013455.
47. Li C, Eikelboom JW, Zhong Z, et al. Efficacy and safety of a bolus of half-dose r-SAK prior to primary PCI in ST-elevation myocardial infarction: Rationale and design of the OPTIMA-6 trial. *Am Heart J*. 2023;265:31-9. doi:10.1016/j.ahj.2023.06.012.
48. Averkov OV. Thrombolytic therapy for myocardial infarction. *Lechebnoe delo*. 2003;1:21-33. (In Russ.) Аверков О.В. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда. *Лечебное дело*. 2003;1:21-33.
49. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5178. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178.
50. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):110-6. (In Russ.) Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):110-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
51. Kalina AM, Gomova TA, Kushunina DV, et al. Prophylactic activity of outpatients as an important factor of the efficiency of prophylactic medical examination and case follow-up: Regional experience. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2015;18(2):4-10. (In Russ.) Калинина А.М., Гомова Т.А., Кушунина Д.В. и др. Профилактическая активность пациентов поликлиник как важный фактор эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения: региональный опыт. *Профилактическая медицина*. 2015;18(2):4-10. doi:10.17116/profmed20151824-1.
52. Mican J, Toul M, Bednar D, et al. Structural Biology and Protein Engineering of Thrombolytics. *Computational and Structural Biotechnology*. 2019;17:917-38. doi:10.1016/j.csbj.2019.06.023.



Оценка эффективности транскатетерного низкодозового тромболиза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии промежуточно-высокого риска. Обоснование и дизайн исследования

Симакова М.А., Пархоменко С.И., Лапшин К.Б., Глебовская Т.Д., Карпова Д.В., Маликов К.Н., Урумова Е.Л., Березина А.В., Зубарев Д.Д., Марукян Н.В., Моисеева О.М.

Цель. Сравнение консервативной и инвазивной лечебных стратегий у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) промежуточно-высокого риска на основании мультимодальной оценки эффективности и безопасности.

Материал и методы. Данное исследование является одноцентровым открытым рандомизированным сравнительным исследованием. Планируется включение 100 пациентов с верифицированным диагнозом ТЭЛА промежуточно-высокого риска тридцатидневной летальности. Пациенты будут рандомизированы в соотношении 1:1 в группу стандартной антикоагулянтной терапии и в группу селективного транскатетерного тромболиза низкой дозой алтеплазы. Период наблюдения за пациентами составит 12 мес. Первичная конечная точка — снижение соотношения правого желудочка к левому желудочку на $\geq 20\%$ от исходного через 48 ± 6 ч после инициации терапии. Вторичные конечные точки: гемодинамическая нестабильность пациента, большие кровотечения по классификации ISTH, снижение индекса Кванадли через 48 ч, степень резидуального тромбоза с перфузионным дефицитом на месяце 3-6, частота формирования посттромбоэмболического синдрома на месяце 3-6, 30-дневная, 90-дневная и годовичная летальность.

Заключение. Исследование предоставит важные клинические данные в отношении краткосрочной и долгосрочной эффективности и безопасности различных лечебных подходов у пациентов с острой ТЭЛА промежуточно-высокого риска.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, промежуточно-высокий риск, селективный транскатетерный тромболизис, антикоагулянтная терапия, правожелудочковая недостаточность, посттромбоэмболический синдром.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT06487052 (ClinicalTrials.gov).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Симакова М.А. — к.м.н., руководитель, с.н.с. научно-исследовательской кардиоонкологии научного центра мирового уровня "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0001-9478-1941, Пархоменко С.И.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-0395-4566, Лапшин К.Б. — зав. отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14, ORCID: 0000-0002-7337-0972, Глебовская Т.Д. — к.м.н., зав. отделением анестезиологии и реанимации № 6, ORCID: 0000-0003-1715-1465, Карпова Д.В. — зав. отделением лучевой диагностики № 1, врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0001-9528-9377, Маликов К.Н. — м.н.с. научно-

исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4896-1516, Урумова Е.Л. — м.н.с. научно-исследовательской группы кардиоонкологии, научного центра мирового уровня "Центр персонализированной медицины", врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5881-8177, Березина А.В. — д.м.н., г.н.с. научно-исследовательской лаборатории кардиопульмонального тестирования, с.н.с. научно-исследовательской группы кардиоонкологии научного центра мирового уровня "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-5770-3845, Зубарев Д.Д. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, н.с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0002-2726-7632, Марукян Н.В. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач рентгенэндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0003-0736-6278, Моисеева О.М. — д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

parkhomenko.sofia.iosifovna@gmail.com

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ-АПГ — мультиспиральная компьютерная ангиопульмонография, НФГ — нефракционированный гепарин, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СТТ — селективный транскатетерный тромболизис, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 24.07.2024

Рецензия получена 04.09.2024

Принята к публикации 07.09.2024



Для цитирования: Симакова М.А., Пархоменко С.И., Лапшин К.Б., Глебовская Т.Д., Карпова Д.В., Маликов К.Н., Урумова Е.Л., Березина А.В., Зубарев Д.Д., Марукян Н.В., Моисеева О.М. Оценка эффективности транскатетерного низкодозового тромболиза у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии промежуточно-высокого риска. Обоснование и дизайн исследования. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6060. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6060. EDN HDSXKQ

Efficacy of transcatheter low-dose thrombolysis in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. Study rationale and design

Simakova M.A., Parkhomenko S.I., Lapshin K.B., Glebovskaya T.D., Karpova D.V., Malikov K.N., Urumova E.L., Berezina A.V., Zubarev D.D., Marukyan N.V., Moiseeva O.M.

Aim. Comparison of conservative and invasive treatment strategies in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism (PE) based on a multimodal assessment of efficacy and safety.

Material and methods. This single-center, open-label, randomized, comparative trial will include 100 patients with a verified diagnosis of PE with intermediate-high

risk of 30-day mortality. Patients will be randomized 1:1 to standard anticoagulant therapy or selective low-dose alteplase transcatheter thrombolysis. Patients will be followed for 12 months. The primary endpoint is a decrease in the right ventricle to left ventricle ratio by 20% or more from baseline at 48 ± 6 hours after initiation of therapy. There are secondary endpoints: patient hemodynamic instability; ISTH

major bleeding; Qanadli index decrease at 48 hours; degree of residual thrombosis with reduced perfusion at 3-6 months; incidence of post-thromboembolic syndrome at 3-6 months; 30-day, 90-day, and 1-year mortality.

Conclusion. The study will provide important clinical data on the short- and long-term efficacy and safety of different treatment approaches in patients with intermediate-to-high-risk acute pulmonary embolism.

Keywords: pulmonary embolism, intermediate-to-high risk, selective transcatheter thrombolysis, anticoagulant therapy, right ventricular failure, post-thromboembolic syndrome.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT06487052 (ClinicalTrials.gov).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Simakova M. A. ORCID: 0000-0001-9478-1941, Parkhomenko S. I.* ORCID: 0000-0003-0395-4566, Lapshin K. B. ORCID: 0000-0002-7337-0972, Glebovskaya T. D.

ORCID: 0000-0003-1715-1465, Karpova D. V. ORCID: 0000-0001-9528-9377, Malikov K. N. ORCID: 0000-0003-4896-1516, Urumova E. L. ORCID: 0000-0002-5881-8177, Berezina A. V. ORCID: 0000-0002-5770-3845, Zubarev D. D. ORCID: 0000-0002-2726-7632, Marukyan N. V. ORCID: 0000-0003-0736-6278, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author:
parkhomenko.sofia.iosifovna@gmail.com

Received: 24.07.2024 **Revision Received:** 04.09.2024 **Accepted:** 07.09.2024

For citation: Simakova M. A., Parkhomenko S. I., Lapshin K. B., Glebovskaya T. D., Karpova D. V., Malikov K. N., Urumova E. L., Berezina A. V., Zubarev D. D., Marukyan N. V., Moiseeva O. M. Efficacy of transcatheter low-dose thrombolysis in patients with intermediate-high risk pulmonary embolism. Study rationale and design. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6060. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6060. EDN HDSXKQ

Ключевые моменты

- Нормотензивные пациенты с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности имеют высокий риск гемодинамической декомпенсации в первые 72 ч пребывания в стационаре.
- Использование системного тромболизиса в данной группе пациентов ограничено высоким числом геморрагических осложнений.
- Исследование позволит оценить влияние селективного транскатетерного тромболизиса на краткосрочный и долгосрочный прогноз пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска летальности.

Key messages

- Normotensive patients with intermediate-to-high risk pulmonary embolism (PE) and 30-day mortality have a high risk of hemodynamic instability in the first 72 hours of hospital stay.
- The use of systemic thrombolysis in this group of patients is limited by the high incidence of hemorrhagic complications.
- The study will assess the impact of selective transcatheter thrombolysis on the short-term and long-term prognosis of patients with PE with intermediate-high mortality risk.

В настоящее время тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является третьим по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием, а также одной из основных причин смертности населения [1]. Заболеваемость легочной эмболией в странах Европы и США варьирует от 250 до 300 тыс. в год.

Несмотря на совершенствование подходов к диагностике и лечению пациентов с легочной эмболией, прогноз этого заболевания продолжает оставаться серьезным. Тяжесть ТЭЛА определяется, прежде всего, ее гемодинамическими последствиями, ассоциированными с внезапно развившейся легочной гипертензией. Известно, что ~45% пациентов с ТЭЛА имеют правожелудочковую дисфункцию, которая приводит к 25% летальности у нормотензивных пациентов и вызывает до 65% летальных исходов у пациентов с гипотензией [2]. Поскольку правый желудочек (ПЖ) имеет тонкостенную и податливую структуру, он менее адаптирован к резкому повыше-

нию постнагрузки [3]. У пациентов, ранее не имевших сердечно-сосудистых заболеваний, повышение давления в ПЖ возникает при окклюзии 25-30% легочной сосудистой сети [4]. В случае исходного наличия у пациента органической патологии правых или левых камер сердца этот порог может быть ниже. Когда постнагрузка достигает критического уровня, ПЖ расширяется, его систолическая функция снижается, что приводит к нарушению наполнения левых камер сердца и развитию синдрома малого выброса. Недостаточность коронарного кровотока в условиях сниженного ударного объема в сочетании с интрамуральной компрессией сосудов, кровоснабжающих ПЖ, приводят к его ишемии и прогрессирующей дисфункции. Важный вклад в снижение преднагрузки левых камер сердца вносит также смещение межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка (ЛЖ) с развитием его D-образной конфигурации [5].

Понимание патогенеза острой правожелудочковой сердечной недостаточности нашло свое отраже-

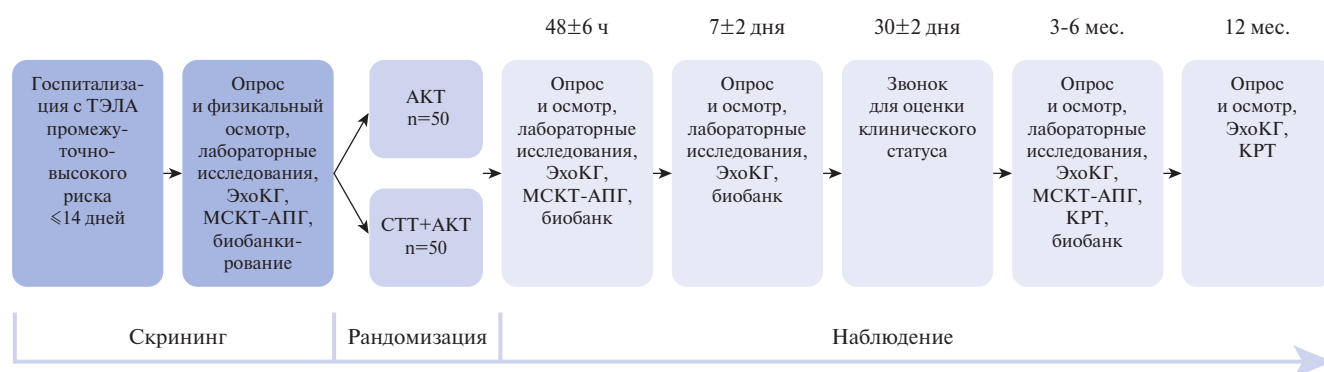


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АКТ — антикоагулянтная терапия, КРТ — кардиореспираторное тестирование, МСКТ-АПГ — мультиспиральная компьютерная ангиопульмонография, СТТ — селективный транскатетерный тромболизис, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография.

ние в стратификации риска 30-дневной летальности, которая, согласно актуальным рекомендациям, определяет сегодня подходы к терапии ТЭЛА [1]. Наличие у пациента того или иного варианта гемодинамической нестабильности относит его к категории высокого риска летального исхода и требует ускоренной дезобструкции легочного русла посредством системной тромболитической терапии.

Вместе с тем нормотензия не исключает скрытую манифестацию и прогрессирование правожелудочковой недостаточности, которая в скором времени может привести к гемодинамической декомпенсации. Наличие у пациента признаков перегрузки правых камер сердца по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) или компьютерной томографии и повышенного уровня сердечного тропонина также определяет неблагоприятный прогноз больного и относит его к категории промежуточно-высокого риска 30-дневной летальности. По данным Bělohávek J, et al., проанализировавших результаты собственного регистра, субмассивная легочная эмболия встречалась в 47% случаев. При этом летальность таких пациентов достигала 25% [6].

Ведение пациентов промежуточно-высокого риска в настоящее время остается одним из неразрешенных вопросов в лечении легочной эмболии. Несмотря на неоднократно доказанную эффективность системной тромболитической терапии в лечении ТЭЛА [7, 8], ее роль в данной группе пациентов остается крайне спорной в связи с многократно возрастающими геморрагическими рисками. Так, в исследовании REITNO, изучавшем применение системного тромболизиса у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска летальности, продемонстрировано снижение частоты смертельных исходов и гемодинамической декомпенсации в группе применения тенектеплазы по сравнению с плацебо. Наряду с этим чаще встречались массивные кровотечения и геморрагический инсульт (6,3% vs 1,2% ($p < 0,001$) и 2% vs 0,2% ($p = 0,003$), соответственно) [9]. По данным метаанализа, проведен-

ного Черепановой Н. А. и др., получены сходные данные об эффективности полнодозового тромболизиса в отношении смерти/рецидива ТЭЛА в сочетании со значительным возрастанием частоты геморрагических осложнений [10]. Таким образом, единственной опцией в лечении данной категории пациентов длительное время оставалась антикоагулянтная терапия. Вместе с тем в том же исследовании REITNO показано, что до 5% исходно нормотензивных пациентов промежуточно-высокого риска, первоначально получавших антикоагулянты, имели в процессе наблюдения гемодинамическую нестабильность и нуждались в "спасительной" реперфузионной терапии в течение первых 72 ч после поступления [9]. Это побудило научное сообщество к разработке новых методов малоинвазивной эвакуации, фрагментации и локального лизиса тромботических масс, что позволяло бы повысить эффективность лечения и минимизировать риски геморрагических осложнений. Так появились интервенционные методы лечения ТЭЛА в варианте механической тромбэктомии [11, 12] и/или селективного транскатетерного тромболизиса (СТТ) с использованием инфузионных катетеров и ультразвуковых устройств [13, 14]. Согласно европейским рекомендациям в настоящее время место транскатетерного лечения определено как альтернативы системной тромболитической терапии в лечении пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска летальности в случае дестабилизации системной гемодинамики с классом показаний ПА [1, 15]. Однако появляется все больше исследований, позволяющих полагать, что использование интервенционных методик обладает большей эффективностью и сопоставимым профилем безопасности при сравнении с рутинной антикоагулянтной терапией. Так, в сравнительном исследовании ULTIMA в группе пациентов промежуточно-высокого риска ТЭЛА показано преимущество ультразвукового транскатетерного тромболизиса над антикоагулянтной терапией в снижении соотношения конечных диастолических размеров ПЖ к ЛЖ (ПЖ/ЛЖ)

($0,30 \pm 0,20$ vs $0,03 \pm 0,16$, $p < 0,001$) и степени систолической дисфункции ПЖ при отсутствии нарастания частоты геморрагических событий [16].

Предварительные данные показывают, что селективный тромболизис является перспективным методом лечения ТЭЛА промежуточно-высокого риска, однако в заявлении экспертов Американской ассоциации сердца подчеркивается недостаток данных, прежде всего, относительно краткосрочных и долгосрочных результатов эндоваскулярного лечения легочной эмболии, что требует дальнейшего изучения [17].

Целью настоящего исследования стало сравнение стандартной антикоагулянтной терапии и СТТ сниженной дозой алтеплазы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска на основании мультимодальной оценки эффективности и безопасности.

Гипотеза. СТТ со сниженной дозой алтеплазы у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска как метод быстрой реперфузии легких уменьшает постнагрузку на ПЖ, что отражается в снижении соотношения ПЖ/ЛЖ по данным ЭхоКГ или мультиспиральной компьютерной ангиопульмонографии (МСКТ-АПГ).

Материал и методы

Дизайн исследования. Данное исследование является одноцентровым открытым рандомизированным исследованием (рис. 1). Планируется включить 100 пациентов с верифицированным диагнозом ТЭЛА промежуточно-высокого риска тридцатидневной летальности, госпитализированных в отделения анестезиологии и реанимации кардиологического профиля. Диагностика ТЭЛА и стратификация риска летального исхода проводятся в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с легочной эмболией 2019г [1]. Исследование выполняется врачами-кардиологами и соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№ 1511-23 от 27.11.2023г). Регистрационный номер исследования ClinicalTrials.gov NCT06487052.

Критерии включения. В исследование включаются пациенты старше 18 лет, подписавшие форму информированного согласия, с подтвержденным с помощью МСКТ-АПГ диагнозом ТЭЛА давностью <14 дней. При этом обязательным условием включения является тромботическое поражение ствола и/или главной и/или долевой ветви легочной артерии в сочетании с наличием признаков перегрузки ПЖ (соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ в четырехкамерной апикальной позиции на уровне базальных сегментов >1 (ПЖ/ЛЖ >1) по данным МСКТ-АПГ или ЭхоКГ) и биомаркеров повреждения миокарда — повышением уровня тропонина I выше референсных

значений и/или N-концевого промозгового натрийуретического пептида >600 пг/мл.

Критерии невключения. В исследование не включаются пациенты с ТЭЛА высокого риска тридцатидневной летальности, пациенты с наличием тромбов в полостях сердца, а также с абсолютными противопоказаниями для применения тромболитической терапии (пациенты с геморрагическим инсультом или инсультом неизвестной этиологии в анамнезе, ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в течение последних 6 мес., обширным кровотечением в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес., новообразованиями, аневризмами и пороками развития сосудов центральной нервной системы, обширным хирургическим вмешательством или обширной травмой в течение предыдущих 3 мес., язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес. и иными состояниями, предусмотренными в инструкции по применению алтеплазы). В исследование не будут включаться пациенты с уровнем гемоглобина <70 г/л и/или количеством тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, пациенты с указанием на аллергические реакции на гепарин и фибринолитические препараты в прошлом, а также беременные и кормящие женщины.

Скрининг. Пациенту, соответствующему критериям включения/невключения после подписания информированного согласия проводится дополнительный опрос, включая сбор общих и анамнестических данных, физикальный осмотр, биобанкирование плазмы и сыворотки крови, трансторакальное ЭхоКГ с развернутой оценкой структуры и функции правых камер сердца.

Процедура рандомизации и режимы лечения ТЭЛА. После включения в исследование производится стратифицированная (по полу и возрасту) рандомизация с использованием программы WinPepi Etcetera® (J. H. Abramson, 2006-2016, version 3.26) в соотношении 1:1 в группу стандартной антикоагулянтной терапии и в группу СТТ низкой дозой алтеплазы. Распределение по лечебным группам является открытым для исследователей и пациентов. В течение не менее 24 ч до рандомизации всем пациентам проводится внутривенная терапия нефракционированным гепарином (НФГ) с поддержанием активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах 70-80 сек.

Группа СТТ. Пациентам, определенным в группу инвазивной стратегии, в течение 2 ч после рандомизации выполняется СТТ: механическая фрагментация тромботических масс катетером типа PigTail сочетается с последующим болюсным введением 1 мг алтеплазы и пролонгированной инфузией 1 мг/ч (для одностороннего тромботического поражения) или болюсным введением 2 мг алтеплазы с последующей инфузией 2 мг/ч (для двустороннего пора-

жения). Общая продолжительность инфузии составляет 9 ч, общая доза алтеплазы 10 мг в случае одностороннего поражения и 20 мг при двустороннем поражении. Во время инфузии тромболитического препарата продолжается введение НФГ с поддержанием АЧТВ в пределах 50-60 сек. После окончания процедуры продолжается терапия НФГ в течение 24 ч с последующим переходом на пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К или прямые пероральные антикоагулянты) в соответствии с показаниями, требованиями инструкции к препарату и принципами локальной клинической практики.

Группа стандартной антикоагулянтной терапии. Для пациентов из группы консервативной тактики после рандомизации терапия НФГ с поддержанием целевого АЧТВ продолжается в течение 24 ч (суммарно не более 48 ч). Затем осуществляется переход на пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К или прямые пероральные антикоагулянты) в соответствии с показаниями, требованиями инструкции к препарату и принципами локальной клинической практики.

Стратегия ведения при ухудшении состояния пациента. В случае развития гемодинамической нестабильности пациента (остановка кровообращения, обструктивный шок (систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт.ст. или необходимость использования вазопрессоров для поддержания САД $\geq$ 90 мм рт.ст. в сочетании с признаками системной гипоперфузии) или персистирующая гипотензия (САД <90 мм рт.ст. или падение САД $\geq$ 40 мм рт.ст., длительностью >15 мин, несвязанное с иными причинами)) будет выполняться "спасительная" системная тромболитическая терапия: 10 мг алтеплазы в/в струйно в течение 1-2 мин с последующим в/в капельным введением 90 мг в течение 2 ч (общая доза алтеплазы 100 мг). После окончания инфузии будет продолжена терапия НФГ с поддержанием целевого АЧТВ (70-80 сек). Не ранее чем через 24 ч после стабилизации состояния осуществляется переход на пероральные антикоагулянты (в соответствии с принципами, изложенными ранее).

Наблюдение за пациентами. Проспективный характер исследования предполагает наблюдение за пациентами в течение 12 мес. посредством телефонного звонка и обязательных очных визитов на стационарном этапе — через 48 ч и 7 дней и амбулаторном этапе — через 3-6 и 12 мес., соответственно. Во время визитов выполняется оценка текущего клинического статуса, динамики ЭхоКГ, МСКТ-АПГ, уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида, маркеров системного воспаления и системы фибринолиза, а также кардиореспираторное нагрузочное тестирование. Такой подход позволяет проводить комплексную оценку состояния

сердечно-сосудистой системы, своевременно выявлять развитие посттромбоэмболического синдрома в двух группах лечения и принимать решение о сроках антикоагулянтной терапии. В процессе наблюдения оцениваются первичная и вторичные конечные точки в группах инвазивной и консервативной стратегий. Данные каждого участника заносятся в специально разработанные для каждого визита индивидуальные регистрационные карты пациента. Пациент может прекратить участие в исследовании в любой момент и без объяснения причин. Планируемые сроки включения в исследование: до декабря 2025г.

Параметры оценки эффективности. Соотношение ПЖ к ЛЖ определяется посредством трансторакальной ЭхоКГ. Подсчет производится путем измерения конечного диастолического размера ПЖ и ЛЖ на уровне базальных сегментов в апикальной четырехкамерной позиции. В качестве параметров гемодинамической нестабильности в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов были определены следующие состояния: необходимость в сердечно-легочной реанимации, обструктивный шок, персистирующая гипотензия [1]. В рамках оценки эффективности также проводится анализ показателей МСКТ-АПГ, включая индекс Кванадли [18], индекс Score [19], подсчет числа легочных сегментов с дефицитом перфузии (с применением двухэнергетической компьютерной томографии).

Параметры оценки безопасности. Для стратификации тяжести геморрагических событий выбрана классификация Международного общества тромбоза и гемостаза, согласно которой кровотечение классифицируется как "большое" в случае фатального кровотечения или симптомного кровотечения в критической области или органе (внутричерепное, интраспинальное, забрюшинное и иные виды кровоизлияний) или кровотечение, вызывающее снижение уровня на $\geq$ 20 г/л, что требует трансфузии не менее 2 доз цельной крови или эритроцитов [20].

Конечные точки. Первичной конечной точкой выбрано снижение ПЖ/ЛЖ на $\geq$ 20% от исходного через 48 ± 6 ч после инициации терапии. В качестве вторичных конечных точек будут анализироваться: гемодинамическая декомпенсация пациента, большие кровотечения по классификации ISTH, снижение индекса Кванадли через 48 ч, степень резидуального тромбоза с перфузионным дефицитом на месяце 3-6, частота формирования посттромбоэмболического синдрома на месяце 3-6, 30-дневная, 90-дневная и годовичная летальность.

Статистический анализ. Необходимый размер выборки был рассчитан по первичной точке — соотношению диаметра ПЖ/ЛЖ. Предполагается меньшее соотношение ПЖ/ЛЖ у пациентов группы исследования, чем в группе сравнения через 48 ч от начала лечения. Таким образом, будет проверяться

гипотеза о превосходстве (superiority) эффективности лечения в группе исследования над группой сравнения [21]. Результаты расчетов проверены на публичном онлайн калькуляторе¹. Согласно выполненным расчетам, для superiority сравнения значений соотношения ПЖ/ЛЖ достаточно набрать по 50 пациентов в каждой группе для уровня превосходства (superiority margin) 0,1 при стандартных отклонениях 0,3 и средних значениях ПЖ/ЛЖ 1,03 и 1,28, соответственно, в группе исследования и в группе сравнения, 5% ошибке первого рода и 80% мощности. Статистическая обработка полученных данных будет проведена с использованием стандартных методов описательной статистики. Данные, не согласованные с нормальным распределением, будут представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Me [25%; 75%], нормальные показатели будут описаны как среднее $\pm$ стандартное отклонение — СРЕД $\pm$ СО. Качественные (бинарные) данные будут представлены в виде частот — в абсолютном количестве и процентах — n (%). Будут оценены клинично-лабораторные ассоциации, а также ассоциации с исходами (построение кривых выживаемости Каплана-Мейера в подгруппах). Посредством многофакторного логистического регрессионного анализа будет оценена ассоциация клинично-лабораторных и анамнестических параметров (включая проводимое лечение) с частотой развития различных вариантов посттромбоэмболического синдрома. Показатель $p < 0,05$ будет считаться значимым.

Обсуждение

В настоящее время инициировано большое количество исследований, изучающих применение СТТ у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска летальности² [22-25]. Однако лишь в единичных работах используются стандартные инфузионные катетеры. Одним из наиболее крупных исследований, сравнивающих ультразвуковой и неультразвуковой тромболизис, является исследование SUNSET sPE, в котором показано снижение индекса Миллера на $21 \pm 13\%$ для ультразвукового тромболизиса и на $22 \pm 13\%$ для селективного тромболизиса с использованием инфузионных катетеров ($p=0,77$) [22]. В исследовании, проведенном Liang NL, et al., и включившем 63 пациента, также показана не меньшая эффективность СТТ с использованием стандартных устройств в отношении выживаемости, соотношения ПЖ/ЛЖ и длительности стационарного лечения [23]. Вместе с тем в приведенных работах для неульт-

развукового тромболизиса используются инфузионные катетеры, незарегистрированные на территории Российской Федерации. Катетер типа PigTail применялся в исследовании PERFECT, субанализ которого показал сопоставимое снижение уровня легочной гипертензии как в группе ультразвукового, так и не ультразвукового тромболизиса [24]. В связи с этим фактом и доступностью в настоящем исследовании используется катетер типа PigTail.

Несмотря на убедительные доказательства эффективности и безопасности СТТ, на сегодня доза и длительность введения тромболитического препарата не регламентированы. В большинстве проводимых в настоящее время исследований общая доза вводимой алтеплазы не превышает 25 мг³ [25]. В зарубежных работах прослеживается тенденция к снижению доз и длительности введения тромболитика [26, 27]. Однако открытым остается вопрос, возможно ли подобное снижение дозы при использовании неультразвуковых катетеров для фрагментации тромбов. По результатам проведенного нами ранее ретроспективного анализа применения СТТ средняя доза вводимой алтеплазы составила 50 мг, при этом отмечался повышенный риск геморрагических осложнений [28]. Опираясь на полученные данные, а также дизайн исследования SUNSET sPE, в качестве максимальной была выбрана доза алтеплазы 20 мг.

Важным аспектом лечения пациента с ТЭЛА является его наблюдение и дообследование после перенесенного эпизода острой тромбоэмболии. Показано, что у половины пациентов в дальнейшем сохраняются жалобы на одышку или плохую переносимость физических нагрузок, в 50% случаев имеет место та или иная степень персистирующих дефектов перфузии, а у части больных есть признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ [29]. Все эти нарушения объединены понятием посттромбоэмболический синдром, крайним проявлением которого является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — орфанное заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, по данным крупного проспективного наблюдательного исследования FOCUS, включившего 1098 пациентов, перенесших ТЭЛА, частота развития посттромбоэмболического синдрома достигала 16%, при этом ХТЭЛГ развивалась в 2,3% случаев. Отмечено, что пациенты с посттромбоэмболическим синдромом были старше, чаще имели индекс sPESI >0 и относились к категории

¹ Интернет ресурс со свободным доступом: <http://powerandsamplesize.com/Calculators/Compare-2-Means/2-Sample-Non-Inferiority-or-Superiority>, дата последнего посещения 19.10.2023.

² NCT03854266. Low Dose Catheter Directed Thrombolysis for Acute Pulmonary Embolism (BETULA). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03854266> (first received February 26, 2019).

³ NCT04088292. Low Dose Thrombolysis, Ultrasound Assisted Thrombolysis or Heparin for Intermediate High Risk Pulmonary Embolism (STRATIFY). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04088292> (first received September 12, 2019).

NCT05111613. The PEERLESS Study (PEERLESS). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111613> (first received November 8, 2021).

NCT05493163. Catheter-directed Thrombolysis in Intermediate-high Risk Acute Pulmonary Embolism (PRAGUE-26). <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05493163> (first received August 9, 2022).

промежуточного (а не к категории низкого) риска ТЭЛА в острой фазе заболевания [30].

В ранних исследованиях изучалась протективная роль тромболитической терапии в развитии отдаленных осложнений ТЭЛА. Так, в небольшом ($n=40$) рандомизированном исследовании, где сравнивались системный тромболитизис и антикоагулянтная терапия у пациентов с ТЭЛА, получены данные о стойком улучшении легочной перфузии и более высокой диффузионной способности легких в течение 12 мес. наблюдения в группе тромболитической терапии [31]. Есть основания полагать, что использование транскатетерных технологий в лечении ТЭЛА позволит снизить частоту правожелудочковой дисфункции в долгосрочной перспективе [32]. Так, по результатам метаанализа, обобщившего данные 3920 пациентов, распространенность правожелудочковой дисфункции была ниже у пациентов, получавших тромболитическую терапию (0,17 (0,00, 0,44) в течение 1 года при системном тромболитизисе и 0,07 (0,01, 0,19) при транскатетерном тромболитизисе), чем у пациентов, получавших только антикоагулянтную терапию (0,24 (0,11, 0,37) в течение 1 года) [33]. Вместе с тем, по результатам длительного (медиана 37,8 мес.) наблюдения пациентов, включенных в исследование PEITHO, не обнаружено значимых различий в частоте летальных исходов (20,3% и 18,0%, $p=0,43$), наличии стойкой одышки (36,0% и 30,1%, $p=0,23$), остаточной легочной гипертензии и/или правожелудочковой дисфункции, частоте развития ХТЭЛГ (2,1% и 3,2%, $p=0,79$) в группах пациентов промежуточно-высокого риска, получивших системную инфузию теноктеплазы и плацебо, соответственно [34]. Стоит отметить, что исследование имело ряд ограничений, таких как меньший объем долгосрочной выборки (ЭхоКГ данные были доступны лишь у 290 пациентов из 1005, включенных в исследование PEITHO), а также не установленные в ряде случаев

причины летальных исходов среди наблюдаемых пациентов. Диагностический алгоритм при подозрении на ХТЭЛГ не был частью протокола исследования, что делает невозможным установление истинной частоты развития ХТЭЛГ в наблюдаемой популяции.

Klok FA, et al., изучавшие данные 772 пациентов, перенесших ТЭЛА, посредством многофакторной логистической регрессии выявили 6 переменных, независимо связанных с развитием ХТЭЛГ, что в дальнейшем легло в основу шкалы ее прогнозирования. Одной из этих переменных стала быстрая реперфузия (системный тромболитизис или эмболектomia) в дебюте ТЭЛА, которая была статистически значимо связана со снижением частоты развития ХТЭЛГ [35].

Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные носят противоречивый характер, имеются лишь отдельные наблюдения в отношении частоты развития посттромбоэмболического синдрома на фоне применения транскатетерных технологий в группе пациентов промежуточно-высокого риска. Отличительной чертой настоящего исследования станет долгосрочное (в течение 12 мес.) наблюдение пациентов с оценкой отдаленных последствий легочной эмболии при использовании антикоагулянтной терапии и СТТ.

Заключение

Проводимое исследование предоставит важные клинические данные в отношении краткосрочной и долгосрочной эффективности и безопасности различных лечебных подходов у пациентов с тромбоэмболией промежуточно-высокого риска летального исхода.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Bryce YC, Perez-Johnston R, Bryce EB, et al. Pathophysiology of right ventricular failure in acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pictorial essay for the interventional radiologist. *Insights Imaging*. 2019;10(1):18. doi:10.1186/s13244-019-0695-9.
3. Bristow MR, Zisman LS, Lowes BD, et al. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114(1 Suppl):101S-106S. doi:10.1378/chest.114.1_supplement.101S.
4. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*. 1971;28(3):288-94. doi:10.1016/0002-9149(71)90116-0.
5. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):750-7. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.041.
6. Böhöhlavěk J, Dytrich V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(2):129-38.
7. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14. doi:10.1093/eurheartj/ehu218.
8. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(23):2414-21. doi:10.1001/jama.2014.5990.
9. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
10. Cherepanova NA, Podlipaeva AA, Andreeva ES, et al. Thrombolysis versus unfractionated heparin for the initial treatment of hemodynamically stable patients with pulmonary embolism — a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5120. (In Russ.) Черепанова Н.А., Подлипаева А.А., Андреева Е.С. и др. Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):5120. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120.
11. Bishay VL, Adenikinju O, Todd R. FlowTriever Retrieval System for the treatment of pulmonary embolism: overview of its safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(11):1039-48. doi:10.1080/17434440.2021.1982379.

12. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, et al. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(3): 319-29. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.053.
13. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):1382-92. doi:10.1016/j.jcin.2015.04.020.
14. D'Auria S, Sezer A, Thoma F, et al. Outcomes of catheter-directed thrombolysis vs. standard medical therapy in patients with acute submassive pulmonary embolism. *Pulm Circ.* 2020;10(1):2045894019898368. doi:10.1177/2045894019898368.
15. Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention.* 2022;18(8):e623-e638. doi:10.4244/EIJ-D-22-00246.
16. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 2014;129(4):479-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
17. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140(20):e774-e801. doi:10.1161/CIR.0000000000000707.
18. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1415-20. doi:10.2214/ajr.176.6.1761415.
19. Leone MB, Giannotta M, Palazzini M, et al. A new CT-score as index of hemodynamic changes in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Radiol Med.* 2017;122(7):495-504. doi:10.1007/s11547-017-0750-x.
20. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692-4. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
21. Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(2):150-4.
22. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, et al. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(12):1364-73. doi:10.1016/j.jcin.2021.04.049.
23. Liang NL, Avgerinos ED, Marone LK, et al. Comparative Outcomes of Ultrasound-Assisted Thrombolysis and Standard Catheter-Directed Thrombolysis in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism. *Vasc Endovascular Surg.* 2016;50(6):405-10. doi:10.1177/1538574416666228.
24. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest.* 2015;148(3):667-73. doi:10.1378/chest.15-0119.
25. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J.* 2022;251:43-53. doi:10.1016/j.ahj.2022.05.011.
26. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(14):1401-10. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.008.
27. Sterling KM, Goldhaber SZ, Sharp ASP, et al. Prospective Multicenter International Registry of Ultrasound-Facilitated Catheter-Directed Thrombolysis in Intermediate-High and High-Risk Pulmonary Embolism (KNOCOUT PE). *Circ Cardiovasc Interv.* 2024;17(3):e013448. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013448.
28. Parkhomenko SI, Lapshin KB, Glebovskaya TD, et al. Pulmonary embolism: options for interventional treatment in the intermediate-high risk group. *Arterial Hypertension.* 2023;29(3):306-19. (In Russ.) Пархоменко С.И., Лапшин К.Б., Глебовская Т.Д. и др. Тромбоз легочной артерии: возможности интервенционного лечения в группе промежуточно-высокого риска. *Артериальная гипертензия.* 2023;29(3):306-19. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-306-319.
29. Klok FA, Hoeper MM. Predicting recurrent pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: one more way to skin the cat. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1700413. doi:10.1183/13993003.00413-2017.
30. Valerio L, Mavromanolis AC, Barco S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J.* 2022;43(36):3387-98. doi:10.1093/eurheartj/ehac206.
31. Sharma GV, Burleson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 1980;303(15):842-5. doi:10.1056/NEJM198010093031502.
32. Matusov Y, Yaqoob M, Karumanchi A, et al. Long term recovery of right ventricular function after treatment of intermediate and high risk pulmonary emboli. *Thromb Res.* 2023;225:57-62. doi:10.1016/j.thromres.2023.03.012.
33. Wang D, Fan G, Zhang X, et al. Prevalence of long-term right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2023;62:102153. doi:10.1016/j.eclim.2023.102153.
34. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536-44. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.039.
35. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):121-8. doi:10.1111/jth.13175.

Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у мужчин с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропausalном периоде

Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В.

Цель. Оценить эффективность двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с психофармакотерапией у мужчин с артериальной гипертонией (АГ) и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) в период андропauзы.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 67 мужчин с неконтролируемой АГ и ТДР в андропausalном периоде, из них 35 с медианой возраста 57 [56; 63] лет принимали комбинацию "ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприл + антагонист кальция (АК) амлодипин + антидепрессант (Анд) (селективный ингибитор обратного захвата серотонина) тразодон", 32 пациента с медианой возраста 58,5 [57; 61] лет получали "блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) кандесартан + амлодипин + тразодон". Всем обследованным было выполнено на этапе включения и через 6 мес. терапии суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и оценены наиболее прогностически значимые параметры сосудистой ригидности и центрального аортального давления (ЦАД) с использованием аппаратного комплекса BPLabVasotens (ООО "Петр Телегин", Россия).

Результаты. Установлена высокая антигипертензивная и вазопротективная эффективность обоих вариантов комбинированной фармакотерапии у мужчин с АГ и ТДР в андропause. Однако на фоне применения комбинации иАПФ + АК + Анд имели место более выраженные позитивные изменения параметров суточного профиля АД, артериальной ригидности и ЦАД по сравнению с таковыми у пациентов, получавшими БРА + АК + Анд.

Заключение. При сравнении антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух вариантов комбинированной фармакотерапии у мужчин с АГ и ТДР в андропausalном периоде выявлены определенные преимущества комбинации иАПФ + АК + Анд, которые проявлялись в более выраженном улучшении параметров СМАД, уменьшении артериальной жесткости и ЦАД, чем у пациентов, получавшими БРА + АК + Анд.

Ключевые слова: сосудистая ригидность, андропause, тревожно-депрессивные расстройства, антигипертензивная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Тимофеева О. В.* — аспирант кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-1094-2301, Скибицкий В. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4855-418X, Фендрикова А. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-4323-0813.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oktimo@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СР — сосудистая ригидность, ТДР — тревожно-депрессивные расстройства, ЦАД — центральное аортальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, RWTT — время распространения отраженной волны, PWV — скорость распространения пульсовой волны.

Рукопись получена 29.05.2024

Рецензия получена 23.06.2024

Принята к публикации 16.12.2024



Для цитирования: Тимофеева О. В., Скибицкий В. В., Фендрикова А. В. Сравнительная эффективность комбинированной антигипертензивной и психокорректирующей терапии у мужчин с артериальной гипертонией и тревожно-депрессивными расстройствами в андропausalном периоде. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):5972. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5972. EDN TAHNSY 

Comparative effectiveness of combined antihypertensive and psychocorrective therapy in hypertensive men with anxiety and depressive disorders in the andropause period

Timofeeva O. V., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V.

Aim. To evaluate the effectiveness of two variants of combined antihypertensive therapy in combination with psychopharmacotherapy in hypertensive (HTN) men with anxiety and depressive disorders (ADD) in the andropause period.

Material and methods. The study involved 67 men with uncontrolled HTN and ADD in the andropause period, of whom 35 with a median age of 57 [56; 63] years took a combination of "angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril + calcium channel blocker (CCB) amlodipine + antidepressant (selective serotonin reuptake inhibitor) trazodone", and 32 patients with a median age of 58,5 [57; 61] years received "angiotensin II receptor blocker (ARB) candesartan + amlodipine + trazodone". All subjects underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) at inclusion and after 6 months of therapy, and the most significant prognostic parameters of vascular stiffness and central aortic pressure (CAP) were assessed using the BPLabVasotens hardware complex (ООО Petr Telegin, Russia).

Results. High antihypertensive and vasoprotective efficacy of both variants of combined pharmacotherapy in men with HTN and ADD in andropause was established. However, with the use of the combination of ACE inhibitor + CCB +

antidepressant, more pronounced improvement of 24-hour BP profile, arterial stiffness and CAP were observed compared to patients receiving ARBs + CCB + antidepressant.

Conclusion. When comparing the antihypertensive and vasoprotective efficacy of two variants of combined pharmacotherapy in men with HTN and ADD in the andropause period, certain advantages of the combination of ACE inhibitors + CCB + antidepressant were revealed. This was manifested in a more pronounced improvement in ABPM parameters, a decrease in arterial stiffness and CAP, than in patients receiving ARB + CCB + antidepressant.

Keywords: vascular stiffness, andropause, anxiety and depressive disorders, antihypertensive therapy.

Relationships and Activities: none.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Timofeeva O. V.* ORCID: 0000-0003-1094-2301, Skibitsky V. V. ORCID: 0000-0002-4855-418X, Fendrikova A. V. ORCID: 0000-0002-4323-0813.

*Corresponding author: oktimo@mail.ru

Received: 29.05.2024 Revision Received: 23.06.2024 Accepted: 16.12.2024

For citation: Timofeeva O. V., Skibitsky V. V., Fendrikova A. V. Comparative effectiveness of combined antihypertensive and psychocorrective therapy in hypertensive men with anxiety and depressive disorders in the andropause period. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):5972. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5972. EDN TAHNSY

Ключевые моменты

- Показана позитивная динамика параметров суточного мониторирования артериального давления на фоне применения двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с психокорригирующей терапией у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и тревожно-депрессивными расстройствами (ТДР) в период андропauзы.
- Определены более выраженные позитивные изменения ключевых показателей суточного профиля артериального давления, артериальной ригидности, центрального артериального давления у мужчин с АГ и ТДР в период андропauзы на фоне применения комбинации ингибитор ангиотензинпревращающего фермента + антагонист кальция + антидепрессант по сравнению с альтернативным вариантом комбинированной терапии: блокатор рецепторов ангиотензина II + антагонист кальция + антидепрессант.

Проблема эффективного контроля артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) остается одной из самых актуальных, несмотря на известные успехи в этой области. Одним из возможных путей повышения эффективности антигипертензивной терапии является учет индивидуальных особенностей пациентов, в т.ч. наличия коморбидной патологии и гендерных особенностей формирования АГ. Так, в последние десятилетия неуклонно растет распространенность психоэмоциональных расстройств, в частности, тревоги и депрессии у больных кардиологического профиля [1]. Как показывает клиническая практика и научные исследования, повышение АД и тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) не только тесно связаны, но и взаимно отягощают друг друга [2-4].

Вместе с тем данные о влиянии ТДР на течение кардиоваскулярной патологии в зависимости от пола немногочисленны и достаточно противоречивы. Несмотря на большую частоту регистрации депрессии у женщин, в мужской популяции при наличии ТДР чаще имеют место соматические симптомы, сердечно-сосудистые заболевания, в частности, АГ [5].

Key messages

- The improvement of 24-hour blood pressure monitoring characteristics is shown with the use of two variants of combined antihypertensive therapy in combination with psychocorrective therapy in hypertensive (HTN) men with anxiety and depressive disorders (ADD) in the andropause period.
- More pronounced improvement of key 24-hour blood pressure parameters, arterial stiffness, central aortic pressure in men with HTN and ADD during andropause were determined with the use of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor + calcium channel blocker + antidepressant compared to an alternative combination therapy with angiotensin II receptor blocker + calcium channel blocker + antidepressant.

Кроме того, можно полагать, что на тяжесть течения как АГ, так и психоэмоциональных нарушений у мужчин оказывает влияние гормональный дисбаланс, развивающийся в период андропauзы. Известно, что именно в этот период происходит избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), существенно увеличивается плотность ангиотензиновых рецепторов 1 типа, особенно при сочетании АГ с ТДР в мужской популяции [6]. В работе Павловой Т. В. и др. тяжесть депрессивных расстройств у мужчин нарастала с возрастом и увеличением периода андропauзы [7]. В свою очередь, андрогенный дефицит в совокупности с гиперактивацией РААС способствует не только прогрессированию АГ, но и значимым изменениям органов-мишеней, а также ремоделированию сосудистой стенки, которое выражается, прежде всего, в увеличении артериальной ригидности [8].

Тем не менее особенности изменений суточного профиля АД, параметров сосудистой ригидности (СР) и центрального аортального давления (ЦАД) у мужчин с АГ и ТДР в период андропauзы, а также влияние на эти показатели основных групп антигипертензивных препаратов и антидепрессантов практически не исследованы.

В связи с этим целью работы явилась оценка эффективности двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с психо-

фармакотерапией у мужчин с АГ и ТДР в период андропаузы.

Материал и методы

Исследование было проспективным открытым рандомизированным в параллельных группах и включало 67 пациентов мужского пола в андропаузальном периоде с АГ и ТДР, у которых предшествующая антигипертензивная терапия была недостаточно эффективной или не проводилась. Необходимый для получения статистической значимости результатов объем выборки рассчитывался по формуле: $N = 2 * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d / SD)^2$, где N — рассчитываемый объем выборки, $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} — значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β , соответственно, d — клинически значимая разность групповых средних значений, SD — среднее квадратическое отклонение. Мы задали стандартные условия для уровня значимости (0,05) и мощности критерия (0,80) [9].

Исследование соответствовало стандартам клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России № 102 от 01.10.2021. Все включенные в наблюдение пациенты добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: возрастной интервал 45–65 лет; верифицированная андропауза; сочетание неконтролируемой АГ с ТДР.

Критерии исключения: острые коронарные события в анамнезе, коронарная реваскуляризация; предшествующие нарушения мозгового кровообращения, в т.ч. транзиторные ишемические атаки; любые формы периферического тромбоза; симптоматические артериальные гипертензии; частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд./мин, любые нарушения ритма, проводимости сердца, которые нуждались в назначении антиаритмических препаратов; врожденные и приобретенные пороки сердца; ранее перенесенные воспалительные заболевания эндо-, мио- и перикарда; кардиомиопатии любого генеза; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса (NYHA); сахарный диабет; наличие тяжелой сопутствующей соматической и психиатрической патологии.

Диагноз АГ выставлялся в соответствии с действующими клиническими рекомендациями при уровне офисного АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. [10].

Диагноз андропаузы (возрастного гипогонадизма или андрогенного дефицита) верифицировался совместно с врачом урологом-андрологом и основывался также на результатах анализа уровня тестостерона в сыворотке крови пациентов (концентрация общего тестостерона расценивалась как пороговая при уровне 12,1 нмоль/л или ниже) [11].

При включении в исследование и через 6 мес. терапии пациенты тестировались по шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), самоопроснику по депрессии (Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D), Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест) для оценки наличия и тяжести когнитивных нарушений. Все пациенты консультированы психоневрологом для подтверждения наличия и тяжести ТДР.

Включенные в исследование мужчины рандомизированы методом "конвертов" на 2 группы: 1 группа — 35 пациентов, получавших комбинированную терапию, включавшую ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) периндоприл 5–10 мг/сут. + антагонист кальция (АК) амлодипин 5–10 мг/сут. + селективный ингибитор обратного захвата серотонина тразодон 100 мг/сут., и 2 группа — 32 пациента, принимавших блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) кандесартан 8–16 мг/сут. + амлодипин 5–10 мг/сут. + тразодон 100 мг/сут.

Стартовые дозы препаратов определялись с учетом уровня исходного офисного АД; в результате 29 пациентам (82,9%) 1 группы назначены периндоприл 5 мг/сут. и амлодипин 5 мг/сут., и 29 пациентам (90,6%) 2 группы — кандесартан 8 мг/сут. + амлодипин 5 мг/сут.

Оценка эффективности лечения проводилась через 2, 4, 8, 12 и 24 нед. При недостаточном контроле АД (уровень выше целевых значений АД — 130/80 мм рт.ст.) через 2, 4 или 8 нед. дозы антигипертензивных препаратов корректировались. Спустя 4 нед. антигипертензивной терапии пациентам добавлялся антидепрессант тразодон в дозе 100 мг/сут.

Всем участникам исследования на этапе включения и через 24 нед. проводился суточный мониторинг АД (СМАД) (аппаратный комплекс BPLab Vasotens, "Петр Телегин", Россия) с оценкой среднесуточных, дневных и ночных показателей систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также времени и скорости утреннего подъема САД и ДАД, суточного индекса САД, ДАД, вариабельности САД и ДАД, индекса времени САД и ДАД в ночные и дневные часы. Кроме того, определялись параметры, характеризующие СР: 1) время отражения пульсовой волны (RWTT), 2) оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWVao), а также приведенные к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд./мин (RWTTпр и PWVao пр), 3) индекс аугментации (AIхпр), нормированный по ЧСС 75 уд./мин. Определялись и ключевые параметры ЦАД: 1) аортальное суточное САД (САД24ao), 2) аортальное суточное ДАД (ДАД24ao), 3) аортальное суточное пульсовое АД.

Полученные данные обработаны с использованием программы STATISTICA 12.0. Нормальность распределения признаков определялась с помощью

Таблица 1

Клинические характеристики мужчин с АГ и ТДР на момент включения в исследование, Ме [25%; 75%]

Характеристики	1 группа (n=31)	2 группа (n=30)	p
Возраст, годы	57,0 [56,0; 63,0]	58,5 [57,0; 61,0]	0,750
Стаж АГ, годы	6,5 [5,0; 8,0]	7,5 [6,0; 9,0]	0,326
САД, мм рт.ст.	166,0 [162,0; 170,0]	163,5 [160,0; 170,0]	0,636
ДАД, мм рт.ст.	101,0 [93,0; 105,0]	98,0 [93,0; 104,0]	0,287
ЧСС, уд./мин	81,5 [74,0; 84,0]	80,0 [72,0; 83,0]	0,280
ИМТ, кг/м ²	29,4 [27,9; 31,1]	28,8 [28,2; 29,8]	0,784
HADS тревога, баллы	12,0 [9,0; 15,0]	11,0 [9,0; 14,0]	0,416
HADS депрессия, баллы	10,0 [9,0; 14,0]	10,5 [9,0; 12,0]	0,865
CES-D, баллы	25,0 [21,0; 29,0]	26,0 [23,0; 29,0]	0,679
МОСА-тест, баллы	22,0 [19,0; 25,0]	21,0 [17,0; 24,0]	0,294

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала — Ме [25 перцентиль и 75% перцентиль].

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CES-D — шкала депрессии Центра эпидемиологических исследований (Center for Epidemiological Studies Depression Scale), HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), МоСА-тест — Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment), n — количество пациентов, p — достоверность.

Таблица 2

Динамика показателей СМАД у мужчин с АГ и ТДР на фоне комбинированной фармакотерапии, Ме [25; 75]

Показатель	1 группа (n=31)		$\Delta_1\%$	2 группа (n=30)		$\Delta_2\%$	$p_{\Delta_1-\Delta_2}$
	До лечения	Через 24 нед. лечения		До лечения	Через 24 нед. лечения		
САД ₂₄ , мм рт.ст.	158,7 [156,8; 162,9]	127,8 [125,7; 128,9]*	-20,67	159,0 [156,5; 162,5]	128,1 [126,4; 128,5]*	-20,13	0,630
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	94,2 [92,8; 98,0]	78,8 [77,2; 79,7]*	-17,29	93,0 [92,2; 97,1]	80,6 [78,3; 82,0]*	-14,16	0,002
САДд, мм рт.ст.	159,6 [158,5; 162,3]	127,9 [125,6; 128,8]*	-20,19	158,9 [156,3; 162,2]	128,3 [126,6; 130,1]*	-19,29	0,037
ДАДд, мм рт.ст.	99,4 [97,0; 102,7]	81,6 [80,7; 82,2]*	-18,29	98,8 [97,1; 100,1]	82,7 [80,9; 83,6]*	-16,52	0,005
ИБ САДд, %	91,4 [90,5; 93,3]	42,6 [41,6; 43,3]*	-53,71	90,9 [89,5; 93,2]	43,8 [42,4; 44,3]*	-52,32	<0,001
ИБ ДАДд, %	85,2 [83,8; 86,9]	38,4 [37,6; 39,4]*	-55,04	84,9 [83,4; 86,4]	39,6 [38,7; 41,4]*	-53,08	<0,001
ВарСАДд, мм рт.ст.	19,2 [18,5; 19,9]	13,2 [12,9; 13,5]*	-30,44	18,9 [18,3; 19,3]	14,1 [13,4; 14,4]*	-25,61	<0,001
ВарДАДд, мм рт.ст.	17,8 [17,5; 18,8]	11,8 [11,3; 12,1]*	-34,63	17,6 [16,9; 18,5]	12,3 [12,0; 12,5]*	-30,90	<0,001
САДн, мм рт.ст.	146,3 [144,9; 149,9]	115,4 [115,2; 116,3]*	-21,18	146,3 [144,8; 150,1]	116,0 [115,7; 118,2]*	-20,50	0,118
ДАДн, мм рт.ст.	93,4 [91,9; 94,0]	71,6 [71,0; 74,1]*	-22,43	92,9 [91,9; 93,8]	72,8 [72,4; 75,6]*	-21,03	0,004
ИБ САДн, %	71,4 [69,1; 75,0]	24,8 [17,8; 26,6]*	-67,08	71,6 [70,4; 75,0]	25,2 [20,8; 27,8]*	-64,91	0,473
ИБ ДАДн, %	59,2 [56,2; 60,5]	15,5 [12,6; 18,4]*	-74,29	57,8 [55,9; 59,4]	18,7 [16,1; 20,8]*	-67,81	0,004
ВарСАДн, мм рт.ст.	18,1 [17,3; 18,9]	11,4 [10,9; 12,2]*	-37,90	17,9 [17,0; 18,7]	12,5 [12,1; 13,3]*	-30,18	<0,001
ВарДАДн, мм рт.ст.	17,1 [16,8; 17,4]	9,2 [8,9; 9,9]*	-45,42	16,9 [16,5; 17,5]	10,4 [9,6; 10,6]*	-40,17	<0,001
ВУП САД, мм рт.ст.	45,5 [44,6; 49,3]	32,3 [30,9; 37,8]*	-27,62	46,2 [43,4; 48,7]	34,4 [33,4; 37,9]*	-23,32	0,046
ВУП ДАД, мм рт.ст.	34,5 [33,6; 37,2]	25,9 [24,7; 28,0]*	-24,92	33,8 [32,4; 36,6]	27,8 [26,8; 30,1]*	-19,73	0,001
СУП САД, мм рт.ст./ч	13,0 [12,7; 13,2]	9,1 [8,9; 9,5]*	-28,94	13,3 [12,6; 13,8]	9,5 [8,9; 9,7]*	-30,41	0,756
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	12,6 [12,3; 13,0]	8,9 [8,6; 9,1]*	-30,31	12,4 [12,2; 12,8]	9,2 [9,1; 9,6]*	-25,20	<0,001
ЧСС ₂₄ , уд./мин	80,0 [76,0; 82,0]	65,0 [64,0; 70,0]*	-15,75	78,0 [75,0; 82,0]	65,5 [64,0; 73,0]*	-14,07	0,386

Примечание: * — $p < 0,05$ для различий показателей до и через 6 мес. лечения в группах, $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ — изменение показателей (в %) через 6 мес. лечения в группах, $p_{\Delta_1-\Delta_2}$ — для различий показателей Δ между 1 и 2 группами.

Сокращения: Вар — вариабельность, ВарДАДд — вариабельность ДАД днем, ВарДАДн — вариабельность ДАД ночью, ВарСАДд — вариабельность САД днем, ВарСАДн — вариабельность САД ночью, ВУП — время утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДАД₂₄ — среднесуточные показатели ДАД, ДАДд — средненежные показатели ДАД, ДАДн — средненочные показатели ДАД, ИВ — индекс времени, САД — систолическое артериальное давление, САД₂₄ — среднесуточные показатели САД, САДд — средненежные показатели САД, САДн — средненочные показатели САД, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС₂₄ — среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений.

критерия Шапиро-Уилка, в результате было выявлено неподчинение нормальному закону и для анализа использовалась непараметрическая статистика. Количественные показатели представлены в виде медиан (Ме =50-й перцентиль) и интерквартильных

интервалов — Ме [Q1 =25-й перцентиль; Q2 =75-й перцентиль]. Статистическая значимость различий в группе исходно и на фоне терапии определялась с использованием теста Вилкоксона (зависимая выборка), а межгрупповой анализ различий — с по-

Таблица 3

**Динамика показателей артериальной ригидности и ЦАД у мужчин с АГ и ТДР
на фоне комбинированной фармакотерапии, Ме [25; 75]**

Показатель	1 группа (n=31)		$\Delta_1\%$	2 группа (n=30)		$\Delta_2\%$	$P_{\Delta_1-\Delta_2}$
	До лечения	Через 24 нед. лечения		До лечения	Через 24 нед. лечения		
RWTT, мс	123,0 [118,0; 128,0]	132,0 [127,0; 135,0]*	6,6	122,0 [117,0; 126,0]	129,0 [125,0; 134,0]*	5,8	0,035
RWTTпр, мс	134 [131; 136]	138,5 [137; 141]*	3,8	135 [133; 139]	138 [136; 141]*	2,2	<0,001
PWVao, м/с	11,5 [10,3; 12,4]	9,8 [9,3; 10,6]*	-11,8	11,2 [10,7; 11,8]	10,2 [9,5; 10,9]*	-9,9	0,044
PWVao пр, м/с	10,6 [10,2; 10,9]	9,5 [9,2; 10,0]*	-8,7	10,4 [9,8; 10,8]	9,5 [9,3; 10,0]*	-6,9	0,027
Alxпр, %	-10,0 [-12,0; -7,0]	-15,0 [-19,0; -10,5]*	-57,0	-9,5 [-11,0; -6,0]	-12,0 [-16,0; -9,0]*	-40,0	0,030
САД24ао, мм рт.ст.	131,4 [125,8; 136,2]	112,3 [111,4; 117,3]*	-12,6	133,2 [127,3; 138,1]	114,1 [111,0; 116,7]*	-13,8	0,099
ДАД24ао, мм рт.ст.	88,4 [82,3; 90,8]	78,1 [76,7; 79,1]*	-10,8	87,2 [83,9; 92,1]	80,6 [78,6; 82,5]*	-7,9	0,029
ПАД24ао, мм рт.ст.	51,9 [49,0; 55,0]	44,1 [42,0; 45,0]*	-16,3	51,2 [46,0; 54,0]	42,6 [40,0; 47,0]*	-13,0	0,015

Примечание: * — $p < 0,05$ для различий показателей в начале и через 6 мес. лечения в группах, $\Delta_1\%$ и $\Delta_2\%$ — динамика показателей (в %) через 6 мес. лечения в группах, $P_{\Delta_1-\Delta_2}$ — для различий показателей $\Delta\%$ между 1 и 2 группами, пр — значения, приведенные к ЧСС 75 уд./мин.

Сокращения: ДАД24ао — среднесуточное диастолическое артериальное давление в аорте, ПАД24ао — среднесуточное пульсовое артериальное давление в аорте, САД24ао — среднесуточное систолическое артериальное давление в аорте, Alx — индекс аугментации, RWTT — время распространения отраженной волны, PWVao — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

мощью U-критерия Манна-Уитни (независимая выборка). Для качественных показателей применялся χ -квадрат Пирсона. При значениях $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

На момент включения в исследование и рандомизации обе группы оказались сопоставимы по возрасту, длительности АГ, уровню АД, ЧСС, а также тяжести ТДР и когнитивных нарушений (табл. 1).

Через 12 нед. 31 пациент (88,6%) группы 1 достигли целевого уровня АД, из них 29 — при использовании комбинации периндоприла 10 мг/сут. + амлодипина 10 мг + традозона 100 мг/сут. Во 2 группе достижение целевых значений АД было зарегистрировано у 30 пациентов (90,6%), из которых 27 получали кандесартан 16 мг/сут. + амлодипин 10 мг + традозон 100 мг/сут. Следовательно, у 61 (91%) из 67 пациентов, включенных в исследование, был достигнут целевой уровень АД. При этом скорость достижения целевого уровня АД существенно не различалась в группах.

Остальные больные были исключены из дальнейшего наблюдения по ряду причин. У 2 пациентов развился сухой кашель, и они отказались от дальнейшего участия в исследовании. У 4 респондентов не удалось достичь целевых значений АД на фоне применения максимальных доз блокаторов РААС и АК, трем из них к терапии добавлен агонист I_1 имидазолиновых рецепторов моксонидин, одному терапия заменена на фиксированную комбинацию БРА + диуретик.

Применение в течение 24 нед. обоих вариантов комбинированной антигипертензивной и психокорригирующей терапии обеспечило статистически значимое улучшение исследуемых параметров СМАД

(табл. 2). Вместе с тем на фоне лечения периндоприлом с амлодипином и традодном имели место более выраженные позитивные изменения большинства этих показателей по сравнению с альтернативным вариантом лечения.

Комбинированная антигипертензивная и психофармакотерапия сопровождалась и нормализацией суточного профиля АД. Через 24 нед. наблюдения тип суточной кривой АД "dipper" регистрировался с учетом значений САД у 21 (70,0%) мужчины 1 группы и 17 (56,7%) — 2 группы, однако разница не была статистически значимой, а по показателям ДАД — у 23 (76,7%) и 16 (53,3%) больных, соответственно ($p < 0,05$).

Независимо от того, какой блокатор РААС использовался, периндоприл или кандесартан, через 24 нед. в обеих группах регистрировалось статистически значимое улучшение изучаемых параметров СР и ЦАД. Тем не менее при межгрупповом сравнении более значимые позитивные изменения таких показателей, как RWTT, RWTTпр, PWVao, PWVao пр, Alxпр, ДАД24ао, аортальное суточное пульсовое АД отмечались в 1 группе (табл. 3).

При анализе динамики психоэмоционального и когнитивного статусов у пациентов обеих групп на фоне комбинированной фармакотерапии отмечалось сопоставимое улучшение результатов тестирования по шкалам тревоги и депрессии.

Обсуждение

В исследовании продемонстрированы статистически значимые позитивные изменения как показателей СМАД, так и ЦАД, артериальной ригидности у мужчин с АГ и ТДР в андропauзе на фоне применения двух вариантов комбинированной терапии. Это обусловлено целым рядом факторов: достижением оптимального контроля АД, использованием

современных антигипертензивных препаратов с доказанными органопротективными, в частности, вазопротективными свойствами, а также назначением антидепрессанта. Известно, что сами по себе депрессивные расстройства негативно влияют на течение АГ и на состояние сосудистой стенки. Вероятно, коррекция ТДР вносила определенный вклад как в достижение целевых значений АД, так и в улучшение параметров СМАД и артериальной жесткости. Отчасти результаты нашего исследования перекликаются с данными, полученными в метаанализе, включавшем 27 исследований у лиц с АГ и ТДР, получавших как антигипертензивную терапию, так и антидепрессанты [12]. В данном метаанализе показано преимущество комбинированной психокорригирующей и антигипертензивной терапии перед стратегией только контроля АД. Вместе с тем в настоящее время отсутствуют данные об эффективности подобного лечения именно у мужчин с АГ и психоэмоциональными нарушениями в андропаузе.

Результаты нашего исследования свидетельствуют об определенном преимуществе применения у мужчин с АГ и ТДР в андропаузальном периоде комбинированной терапии, включавшей иАПФ периндоприл, амлодипин и тразодон в сравнении с использованием комбинации с БРА кандесартаном, что проявлялось в более значимом улучшении не только показателей СМАД, но и параметров артериальной ригидности, ЦАД.

Различия в эффективности двух вариантов терапии можно попытаться объяснить особенностями функционирования РААС в андропаузальном периоде. Следует отметить, что результаты клинических и экспериментальных исследований по изучению изменений РААС у мужчин на фоне андрогенного дефицита крайне малочисленны и весьма противоречивы. Так, экспериментальные данные свидетельствуют о снижении экспрессии гена ангиотензиногена в печени и почках, уровня аминопептидазы 2 и активности АПФ на фоне дефицита тестостерона [13]. В то же время имеются сведения о снижении уровня и активности ренина плазмы при андрогенном дефиците. Однако эти сведения не могут в полной мере пояснить различия в эффективности блокаторов РААС, продемонстрированные в нашей работе. Большинство исследователей склоняются к гипотезе, предполагающей, что одним из возможных механиз-

мов формирования и утяжеления течения предшествующей АГ у мужчин в андропаузе можно считать уменьшение соотношения АТ1/АТ2 рецепторов [14]. Более того, именно изменение данного соотношения лежит в основе ремоделирования сосудистой стенки и увеличения артериальной ригидности. Вероятно, применение БРА в ситуации функционального дефицита рецепторов АТ1 может быть менее эффективным по сравнению с использованием иАПФ, однако это предположение требует подтверждения, проведения дополнительных экспериментальных и клинических исследований.

Нельзя не учитывать и то, что иАПФ, по некоторым данным, могут оказывать более значимое влияние на артериальную ригидность, чем БРА [15]. Данный эффект отчасти обусловлен способностью иАПФ предотвращать разрушение брадикинина, оказывающего многоцелевой позитивный ангиопротективный эффект. Более того, именно для периндоприла существует доказательная база, подтверждающая его значимый потенциал в сохранении оптимального уровня брадикинина, повышения концентрации NO и ингибирования апоптоза клеток эндотелия [16, 17]. Можно полагать, что совокупность этих эффектов в определенной мере обеспечивала более значимое позитивное влияние на сосудистую жесткость у мужчин, получавших комбинацию с включением периндоприла в нашем исследовании.

Заключение

При сравнении эффективности двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с психофармакотерапией у мужчин с АГ и ТДР в андропаузальном периоде продемонстрировано определенное преимущество применения комбинации иАПФ + АК + антидепрессанта. Данная комбинация способствовала статистически значимому улучшению не только параметров суточного профиля АД, но и показателей артериальной ригидности, ЦАД. Данный вариант фармакотерапии может быть использован в клинической практике для лечения АГ и ТДР у мужчин в андропаузальном периоде с целью повышения эффективности терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Moskalenko OL, Yasevich RA. Anxiety-depressive disorders in patients with arterial hypertension (literature review). Russian Journal of Education and Psychology. 2021; (12)1-2:185-90. (In Russ.) Москаленко О.Л., Яскевич Р.А. Тревножно-депрессивные расстройства у пациентов с артериальной гипертензией (обзор литературы). Russian Journal of Education and Psychology. 2021;(12)1-2:185-90. doi:10.12731/2658-4034-2021-12-1-2-185-190.
2. Minhas S, Patel JR, Malik M, et al. Current Problems in Cardiology. Mind-Bodi Connection: Cardiovascular Sequelae of Psychiatric Illness. 2022;47(10):100959. doi:10.1016/j.cpcardiol.2021.100959.
3. Pogossova NV, Ausheva AK, Saner H, Boytsov SA. Stress, Anxiety and Depressive Symptoms are Predictors of Worse Outcomes in Outpatients With Arterial Hypertension and Coronary Heart Disease: Results of 1.5 Years Follow-up From the COMETA Multicenter Study. Kardiologiya. 2023;63(12):3-10. (In Russ.) Порогова Н.В., Аушева А.К., Санер Х., Бойцов С.А. Тревожная, депрессивная симптоматика и стресс как факторы, повышающие риск неблагоприятных исходов у амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: результаты 1,5-годичного наблюдения в многоцентровом исследовании КОМЕТА. Кардиология. 2023;63(12):3-10.

4. Shahimi NH, Lim R, Mat S, et al. Association between mental illness and blood pressure variability: a systematic review. *Biomed Eng Online*. 2022;21(1):19. doi:10.1186/s12938-022-00985-w.
5. Gagulin IV, Gafarov VV, Gromova EA, et al. Gender characteristics of the risk of hypertension in the population with depression among people aged 25-64 years. *Atherosclerosis*. 2023;19(3):192-4. (In Russ.) Гагулин И.В., Гафаров В.В., Громова Е.А. и др. Гендерные особенности риска развития артериальной гипертензии у населения с депрессией среди лиц 25-64 лет. *Атеросклероз*. 2023;19(3):192-4. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-3-192-194.
6. Hilliard LM, Sampson AK, Brown RD, Denton KM. The "his and hers" of the renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):71-9. doi:10.1007/s11906-012-0319-y.
7. Pavlova TV, Proshchayev KI, Satardina EE, et al. Assessment of anti-depressive disorders and quality of life in men. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(4):61-7. (In Russ.) Павлова Т.В., Прошаев К.И., Сатардина Е.Е. и др. Оценка тревожно-депрессивных расстройств и показателей качества жизни у мужчин. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(4):61-7. doi:10.25207/1608-6228-2018-25-4-61-67.
8. Fendrikova AV, Skibitsky VV, Skibitsky AV. Gender characteristics of vascular wall stiffness and daily blood pressure profile in patients with arterial hypertension and depression. *Cardiologia*. 2020;60(12):83-9. (In Russ.) Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Скибицкий А.В. Гендерные особенности показателей жесткости сосудистой стенки и суточного профиля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и депрессией. *Кардиология*. 2020;60(12):83-9. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1293.
9. Tikhova GP. "We are planning a clinical trial. Question No. 1: How to determine the required sample size?" *Regional anesthesia and Treatment of acute pain*. 2014;8(3):57-63. (In Russ.) Тихова Г.П. "Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: как определить необходимый объем выборки?" *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2014;8(3):57-63.
10. Kobalava JD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical Guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
11. Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Obesity and metabolism. *Clinical recommendations "Hypogonadism syndrome in men"*. 2021;18(4):496-507. (In Russ.) Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. и др. Ожирение и метаболизм. Клинические рекомендации "Синдром гипогонадизма у мужчин". 2021;18(4):496-507. doi:10.14341/omet12817.
12. Wang L, Liu Q, Sun D, et al. Effects of combination treatment in hypertensive patients with depression: A systematic review and meta-analysis of 27 randomized controlled trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2022;18:197-211. doi:10.2147/TCRM.S347.
13. Mishra JS, More AS, Gopalakrishnan K, Kumar S. Testosterone plays a permissive role in angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy in male rats. *Biol Reprod*. 2019;100(1):139-48. doi:10.1093/biolre/boy179.
14. Medina D, Mehay D, Arnold AC. Sex differences in cardiovascular actions of the renin-angiotensin system. *Clin Auton Res*. 2020;30(5):393-408. doi:10.1007/s10286-020-00720-2.
15. Stolov SV. Inactivation of renin-angiotensin-aldosterone system. Which class of antihypertensive medicine products to prefer? *Eurasian heart journal*. 2020;(4):64-78. (In Russ.) Столов С.В. Инактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Какой класс препаратов предпочесть? *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;(4):64-78. doi:10.38109/2225-1685-2020-4-64-78.
16. Napalkov DA. Perindopril — angiotensin-converting enzyme inhibitor is approved for usage. *Systemic Hypertension*. 2014;11(4):75-8. (In Russ.) Напалков Д.А. Периндоприл — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с самой большой доказательной базой. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):75-8.
17. Morozova TE, Gontarenko SV, Kuz'mina ER. Principles of choice of an angiotensin-converting enzyme inhibitor: Specific features of perindopril. *Therapeutic Archive*. 2014;86(9):115-8. (In Russ.) Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В., Кузьмина Е.Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):115-8.



Эффективность и безопасность инклисирана, эволокумаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска

Ложкина Н. Г.¹, Добровольская Н. П.¹, Артеменко С. Н.¹, Шипунов М. В.¹, Шаронин А. Д.¹, Кольтюгина В. А.², Тимофеев В. С.³, Воевода М. И.¹

Цель. Сравнительный анализ эффективности и безопасности инклисирана, эволокумаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска (по данным ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск).

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное двухлетнее наблюдательное сравнительное. Всего в исследование было включено 53 пациента (43 мужчины и 10 женщин), средний возраст 61,2±4,7 года, которым проводилась терапия: алирокумаб в дозе 75 мг — 9 пациентов и в дозе 150 мг — 25 пациентов, эволокумаб 140 мг — 10 пациентов и инклисиран — 9 пациентов. У 2 пациентов диагностирована семейная гиперхолестеринемия, определенная форма по DLCN-критериям, 5 пациентов перенесли инфаркт миокарда. Оценивались показатели липидного спектра, уровни трансаминаз, креатинина и глюкозы через 3, 6, 12 и 24 мес. Первичная конечная точка эффективности — достижение целевых значений липопротеида низкой плотности (ЛНП). Вторичная конечная точка эффективности — отсутствие повторных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, внеплановая реваскуляризация коронарных и некоронарных артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей); дополнительно отслеживались новые случаи сахарного диабета и фибрилляции предсердий. Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови. Период наблюдения составил от 6 мес. до 2 лет.

Результаты. Целевые уровни показателей холестерина ЛНП при экстремальном риске сердечно-сосудистых осложнений были достигнуты у 21 из 32 пациентов, при очень высоком и высоком уровнях риска — у 16 из 21 пациента. Средний уровень ЛНП снизился с 3,71 до 1,47 ммоль/л за период липидснижающей терапии, при этом не выявлено различий между подгруппами лечения. На протяжении 2 лет наблюдения конечных точек у исследуемых пациентов не отмечалось. Отмечена высокая приверженность и хорошая переносимость всех видов лечения с отсутствием побочных реакций, в т.ч. и местного характера, ни один пациент терапию не прекратил.

Заключение. Одноцентровое исследование показало, что лечение ингибитором PCSK9 и инклисираном хорошо переносится, а снижение уровня холестерина ЛНП соответствует показателям, наблюдавшимся в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, высокий, очень высокий и экстремальный сердечно-сосудистый риск.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск; ²ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; ³ФГБОУ ВО Новосибирский государственный технический университет, Новосибирск, Россия.

Ложкина Н. Г.* — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель группы Клиническая и экспериментальная кардиология; профессор Института медицины и психологии им В. Зельмана, ORCID: 0000-0002-4832-3197, Добровольская Н. П. — врач клиники, ORCID: 0009-0008-4515-1909, Артеменко С. Н. — зам. директора по научно-клинической работе, ORCID: 0000-0002-8586-8938, Шипунов М. В. — главный врач клиники, ORCID: 0000-0001-7416-7696, Шаронин А. Д. — аспирант, ORCID: 0000-0003-0713-0337, Кольтюгина В. А. — студент Института медицины и психологии им. В. Зельмана, ORCID: 0009-0001-7864-1321, Тимофеев В. С. — д.т.н., доцент, декан факультета прикладной математики и информатики, профессор кафедры теоретической и прикладной информатики (ФПМИ), ORCID: 0000-0002-6352-3218, Воевода М. И. — директор, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lozhkina.n@mail.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ГЛТ — гиполипидемическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Рукопись получена 09.04.2024

Рецензия получена 03.08.2024

Принята к публикации 28.08.2024



Для цитирования: Ложкина Н. Г., Добровольская Н. П., Артеменко С. Н., Шипунов М. В., Шаронин А. Д., Кольтюгина В. А., Тимофеев В. С., Воевода М. И. Эффективность и безопасность инклисирана, эволокумаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):5869. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5869. EDN RZWJCG

Efficacy and safety of inclisiran, evolocumab and alirocumab in patients with high, very high and extreme cardiovascular risk

Lozhkina N. G.¹, Dobrovolskaya N. P.¹, Artemenko S. N.¹, Shipunov M. V.¹, Sharonin A. D.¹, Koltyugina V. A.², Timofeev V. S.³, Voevoda M. I.¹

Aim. To compare efficacy and safety of inclisiran, evolocumab and alirocumab in patients with high, very high and extreme cardiovascular risk (according to data from the Federal Research Center for Cardiology and Microbiology, Novosibirsk).

Material and methods. This prospective two-year observational comparative included 53 patients (43 men and 10 women) with an average age of 61,2±4,7 years. They were treated with alirocumab at a dose of 75 mg (n=9) and 150 mg (n=25), evolocumab 140 mg (n=10), and inclisiran (n=9). Two patients were diagnosed with definite familial hypercholesterolemia according to DLCN criteria, while five

patients had a myocardial infarction. Lipid profile, transaminase, creatinine, and glucose levels were assessed after 3, 6, 12, and 24 months. The primary efficacy endpoint was achievement of target low-density lipoprotein (LDL) values. The secondary efficacy endpoint was recurrent cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, urgent coronary and non-coronary artery revascularization, critical ischemia and lower extremity amputation). New cases of diabetes and atrial fibrillation were also monitored. Safety was assessed based on clinical data and laboratory parameters, such as transaminase, total bilirubin, creatinine and blood glucose levels. The follow-up period ranged from 6 months to 2 years.

Results. Target LDL cholesterol levels for extreme cardiovascular risk were achieved in 21 of 32 patients, and for very high and high risk levels — in 16 of 21 patients. The average LDL level decreased from 3,71 to 1,47 mmol/L during the period of lipid-lowering therapy, while no differences were found between the treatment subgroups. During the two-year follow-up, no endpoints were observed in the study patients. High compliance and good tolerability of all types of treatment with no adverse reactions, including local ones, were noted. None of the patients discontinued therapy.

Conclusion. This single-center study showed that therapy with a PCSK9 inhibitor and inclisiran was well tolerated, and LDL-C reduction was similar to that observed in randomized, placebo-controlled trials.

Keywords: lipid-lowering therapy, high, very high and extreme cardiovascular risk.

Relationships and Activities: none.

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk;

²Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk; ³Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, Russia.

Lozhkina N. G.* ORCID: 0000-0002-4832-3197, Dobrovolskaya N. P. ORCID: 0009-0008-4515-1909, Artemenko S. N. ORCID: 0000-0002-8586-8938, Shipunov M. V. ORCID: 0000-0001-7416-7696, Sharonin A. D. ORCID: 0000-0003-0713-0337, Koltuygina V. A. ORCID: 0009-0001-7864-1321, Timofeev V. S. ORCID: 0000-0002-6352-3218, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Corresponding author:

lozhkina.n@mail.ru

Received: 09.04.2024 **Revision Received:** 03.08.2024 **Accepted:** 28.08.2024

For citation: Lozhkina N. G., Dobrovolskaya N. P., Artemenko S. N., Shipunov M. V., Sharonin A. D., Koltuygina V. A., Timofeev V. S., Voevoda M. I. Efficacy and safety of inclisiran, evolocumab and alirocumab in patients with high, very high and extreme cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):5869. doi: 10.15829/1560-4071-2025-5869. EDN RZWJCG

Ключевые моменты

- Ингибиторы PCSK9 и инклисиран эффективно снижают уровень липопротеида низкой плотности у пациентов высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска, причем эффект заметен с первых месяцев лечения.
- Лечение ингибитором PCSK9 и инклисираном хорошо переносится.
- В одноцентровом нерандомизированном исследовании отсутствовали конечные точки, но небольшая выборка и короткий период наблюдения не позволяет достоверно оценить данный показатель.

Согласно последним европейским рекомендациям по лечению дислипидемий [1], лечение ингибитором пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) рекомендуется пациентам высокого, очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска (ССР), если целевой уровень холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) не достигается высокодозной терапией статинами в сочетании с эзетимибом. В настоящее время в клинической практике доступны два полностью человеческих моноклональных антитела для ингибирования PCSK9: алирокумаб и эволокумаб, одобренные для самостоятельного введения пациентами раз в две недели подкожно (п/к). Совсем недавно в клиническую практику был введен инклисиран, предлагающий новую стратегию ингибирования PCSK9 посредством другого механизма действия, основанного на РНК-интерференции [2]. Действительно, инклисиран представляет собой малую интерферирующую РНК, направленную на синтез PCSK9 в печени.

Key messages

- PCSK9 inhibitors and inclisiran effectively reduce low-density lipoprotein levels in patients with high, very high, and extreme cardiovascular risk, with the effect noticeable from the first months of treatment.
- Therapy with a PCSK9 inhibitor and inclisiran is well tolerated.
- The single-center, non-randomized study had no endpoints, but the small sample size and short follow-up period do not allow its reliable assessment.

Достоинством препарата является частота введения: подкожно 2 раза в год. Алирокумаб, эволокумаб и инклисиран, помимо значительного снижения уровня ХС ЛНП, оказывают дополнительное положительное воздействие на сердечно-сосудистую систему, снижая риск повторных сердечно-сосудистых событий.

В Российской Федерации алирокумаб был зарегистрирован в 2017г и представлен в виде раствора для подкожного введения с дозировкой 75 или 150 мг/мл. Эффективность и безопасность алирокумаба были установлены в крупной международной программе клинических исследований ODYSSEY [3].

Рекомендуемая доза эволокумаба для взрослых пациентов составляет 140 мг в виде раствора каждые 2 нед. п/к, либо 420 мг (содержимое трех предварительно заполненных шприцев) 1 раз в месяц; указанные дозы клинически эквивалентны. Препарат в России используется с 2016г, изучен в 10 клинических исследованиях III фазы и продемонстрировал значительное и стойкое снижение уровня ЛНП наряду с сопутствующими благоприятными эффектами, касающимися других параметров липидного обмена [4].

Таблица 1

Характеристика включенных пациентов (n (%))

Показатель	Группа ингибиторов PCSK9, n (%)	Группа инклисирана, n (%)
Количество пациентов	44 (100%)	9 (100%)
Средний возраст	62,2±5,5	56,3±8,7
Мужчины/женщины	36/8 (81,8/18,2%)	7/2 (77,7/22,3%)
Артериальная гипертензия	43 (97,7%)	9 (100%)
Перенесенный инфаркт миокарда	20 (45,5%)	5 (55,5%)
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения	41 (93,2%)	7 (77,7%)
ЧТКА со стентированием	37 (84,0%)	6 (66,6%)
АКШ	12 (27,3%)	3 (33,3%)
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	42 (95,5%)	8 (88,8%)
Сахарный диабет 2 типа	12 (27,3%)	2 (22,3%)
ИМТ	29,5	30,6
Сердечно-сосудистый риск, высокий/очень высокий/экстремальный	0/17/27 (0/38,6/61,4%)	3/1/5 (33,3/11,2/55,5%)
Семейная гиперлипидемия	3 (6,8%)	2 (22,3%)
Статины	38 (86,4%)	7 (77,7%)
Эзетимиб	34 (77,3%)	8 (88,8%)

Примечание: качественные показатели описаны относительными частотами в процентах, количественные данные представлены как среднее ± ст. откл. и процентное среднее.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМТ — индекс массы тела, ГХС — гиперхолестеринемия, ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9.

Инклисиран изучен в исследованиях фазы III, он значительно снижает уровень ХС ЛНП. Рекомендуемая разовая доза его составляет 284 мг; после первой подкожной инъекции препарат вводят далее через 3 мес., затем каждые 6 мес. Пока недостаточно данных, приводит ли снижение уровня ХС ЛНП при приеме инклисирана к снижению риска сердечно-сосудистых событий [5].

Лечение дислипидемии инклисираном, эволокумабом и алирокумабом является относительно новым методом; ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности такого вида терапии в реальной клинической практике, исследование его у пациентов высокого, очень высокого и экстремального ССР (по данным ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск) представляет несомненную актуальность для практического здравоохранения.

Цель: провести сравнительный анализ эффективности и безопасности инклисирана, эволокумаба и алирокумаба у пациентов высокого, очень высокого и экстремального ССР (по данным ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск).

Материал и методы

Дизайн исследования — проспективное двухлетнее наблюдательное сравнительное. Всего в исследование было включено 53 пациента (43 мужчины и 10 женщин), средний возраст 61,2±4,7 года, которым проводилась терапия алирокумабом (Пралуэнт®) в дозе 75 мг — 9 человек и в дозе 150 мг — 25 человек, эволокумаб (Репата) 140 мг — 10 человек и инклисиран (Сибрава) — 9 человек. У 2 пациентов диа-

гностирована семейная гиперхолестеринемия, определенная форма по DLCN-критериям, 5 пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Характеристика включенных пациентов приведена в таблице 1. Оценивались показатели липидного спектра, уровни трансаминаз, креатинина, глюкозы через 3, 6, 12 и 24 мес. Первичная конечная точка эффективности — достижение целевых значений ЛНП. Вторичная конечная точка эффективности — отсутствие повторных сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, внеплановая реваскуляризация коронарных и коронарных артерий, критическая ишемия и ампутация нижних конечностей); дополнительно отслеживались новые случаи сахарного диабета (СД) и фибрилляции предсердий. Безопасность оценивалась на основании клинических данных и лабораторных показателей, таких как уровни трансаминаз, общего билирубина, креатинина и глюкозы крови. Период наблюдения составил от 6 мес. до 2 лет.

Результаты

В течение 2 лет терапии в нашем центре наблюдались 53 пациента. Для анализа они были разделены на две подгруппы лечения: 1) ингибиторами PCSK9 (44 пациента) и 2) инклисираном (9 пациентов). Пациенты не различались по наличию артериальной гипертензии, перенесенному ИМ. Статины получали 38 (86,4%) и эзетимиб 34 (77,3%) пациента из 1 группы, 7 (77,7%) и 8 (88,8%), соответственно, из 2 группы. 6 пациентов (13,6%) из 1 группы и 2 (22,3%) из 2 группы имели непереносимость статинов, остальные пациенты получали их в максимально переносимых дозах.

Распределение по вариантам хирургического лечения пациентов было следующим: чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием у 37 (84,0%) и аортокоронарное шунтирование (АКШ) у 12 (27,3%) пациентов 1 группы, 6 (66,6%) и 3 (33,3%) во 2 группе, соответственно. Гемодинамически значимый атеросклероз брахиоцефальных артерий выявлен у 42 (95,5%) пациентов 1 группы, у 8 (88,8%) — 2 группы. СД 2 типа был у 12 (27,3%) пациентов 1 группы, у 2 (22,3%) — 2 группы; средние значения индекса массы тела составили 29,5 и 30,6, соответственно. Уровень ССР распределялся как высокий/очень высокий/экстремальный у пациентов 1 группы 0/17/27 (0/38,6/61,4%) и 2 группы 3/1/5 (33,3/11,2/55,5%), соответственно.

Средние значения ХС ЛНП не различались между подгруппами лечения, в связи с чем был подсчитан средний уровень ЛНП по всем пациентам: выявлено, что он снизился с 3,71 до 1,47 ммоль/л за период липидснижающей терапии. Проанализирован такой показатель, как достижение целевых значений ХС ЛНП, который, как известно, имеет разные значения при разных категориях ССР. У исследуемых пациентов целевые уровни показателей ХС ЛНП при экстремальном риске ССО были достигнуты у 21 из 32 пациентов, при очень высоком и высоком уровнях риска — у 16 из 21 пациентов.

Далее проведен множественный регрессионный анализ для количественной оценки степени влияния параметров ССР на исходный уровень ХС ЛНП, на значение этого показателя после гиполипидемической терапии (ГЛТ), а также достижение/отсутствие достижения целевых значений ХС ЛНП.

Оценивание неизвестных параметров регрессионных моделей проводилось методом наименьших квадратов. Построенные регрессионные модели оказались значимыми по критерию Фишера с коэффициентами детерминации $>0,7$, что позволяет их рекомендовать к использованию для оценки уровня ХС ЛНП при планировании лечения.

Проверка значимости влияния входных факторов была проведена по критерию Стьюдента. Значимые корреляции с исходным уровнем ХС ЛНП имели следующие факторы: пол пациента, возраст пациента, перенесенный ИМ, наличие АКШ в анамнезе. При этом факт перенесенного ИМ ассоциировался с увеличением исходного уровня ХС ЛНП в среднем на 1,03 ед. Наличие перенесенного АКШ в анамнезе ассоциировалось с увеличением исходного уровня ХС ЛНП в среднем на 1,27 ед. Выявлена отрицательная связь возраста с этим показателем, т.е. у более молодых пациентов исходные уровни ХС ЛНП были выше. И наоборот, увеличение возраста на 1 год ожидаемо коррелирует со снижением исходного уровня ХС ЛНП в среднем на 0,13 ед. Кроме того, можно констатировать, что исходный уровень ХС ЛНП у жен-

щин выше в среднем на 2,97 единицы, чем у мужчин. Все эти признаки значимы с уровнем ошибки, не превышающим 5%.

После проведения ГЛТ значимые корреляции со снижением ХС ЛНП наблюдались для фактора возраста: более возрастные пациенты характеризуются меньшим уровнем ХС ЛНП, на каждый год возраста отмечается в среднем снижение ХС ЛНП на 0,07 ед. Пол также коррелировал с более высокими значениями ХС ЛНП после лечения и был у женщин на 1,83 ед. выше, чем у мужчин. Наблюдалась отрицательная связь индекса массы тела: увеличение этого показателя на 1 ед. приводило к уменьшению уровня ХС ЛНП на 0,08 ед. в среднем. Кроме того, уровень ХС ЛНП после ГЛТ значимо коррелировал с наличием СД 2 типа. Пациенты с таким диагнозом характеризовались более низкими значениями ХС ЛНП (снижение 0,74). Все эти признаки значимы с уровнем ошибки, не превышающим 2%. При сравнении исходных значений ХС ЛНП с таковыми после ГЛТ отмечено снижение корреляции с возрастом в 2 раза; гендерные различия также снижаются (2,96 для исходных уровней ХС ЛНП и 1,87 после ГЛТ).

В работе проведено построение регрессионной модели для отклика, характеризующей величину снижения значений ХС ЛНП во время лечения; получена незначимая модель с незначимыми факторами, что свидетельствует о пользе применяемой терапии для всех пациентов. Следует также отметить отсутствие значимого влияния на результат вида получаемой терапии.

На протяжении 2 лет наблюдения конечных точек у исследуемых пациентов не отмечалось. Отмечена высокая приверженность и хорошая переносимость всех видов лечения с отсутствием побочных реакций, в т.ч. и местного характера, ни один пациент терапию не прекратил.

Обсуждение

ЛНП являются наиболее широко изученным модифицируемым фактором риска, связанным с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. Проспективные когортные исследования, менделевские рандомизированные, а также рандомизированные клинические испытания демонстрируют линейную связь между абсолютным уровнем ХС ЛНП и риском развития ССЗ [6]. Как известно, концентрация частиц ЛНП может быть снижена за счет уменьшения потребления насыщенных жиров и калорийности пищи, а также с помощью нескольких классов холестеринснижающих препаратов. Статины, или ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, являются наиболее широко изученными препаратами, не только снижающими концентрацию ЛНП плазмы крови, но и риск развития и частоты развития ССЗ [7]. Снижение

уровня ЛНП на 1 ммоль/л приводит к снижению риска ССЗ на 21% после 1 года лечения статинами умеренной или высокой интенсивности [6–8].

В настоящее время действуют концепция персонализированной оценки ССР и напрямую связанный с ней постулат о целевых значениях ЛНП плазмы крови, достижение и удержание которых в целевом диапазоне позволит максимально снизить риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий у конкретного индивидуума. Поскольку у большого количества пациентов, особенно это касается высокого, очень высокого и экстремального ССР, целевые значения ЛНП составляют <2,6 ммоль/л, <1,4 ммоль/л и <1,0 ммоль/л, соответственно, монотерапии статинами недостаточно. Для достижения столь серьезных целей российские клинические рекомендации по нарушениям липидного обмена рекомендуют добавить эзетимиб к статину, а при неэффективности — ингибиторы PCSK9 или инклисиран — химически модифицированную двухцепочечную малую интерферирующую рибонуклеиновую кислоту [1, 8].

Следует также отметить, что приверженность к лечению и побочные эффекты статинов являются серьезными недостатками их применения в реальной практике: ~50% пациентов прекращают терапию через 1 год. Другие препараты, такие как эзетимиб, бемпедоевая кислота и секвестранты желчных кислот могли бы стать альтернативными вариантами, но в большинстве случаев не позволяют достичь целевого уровня ХС ЛНП. Появление моноклональных антител к PCSK9 пополнило спектр препаратов для ГЛТ. Несмотря на эффективность, высокая стоимость этих препаратов и строгие критерии отбора для их применения во многих странах означают, что они все еще остаются недоступными. Недавнее появление инклисирана, имеющего такие же показания, что и ингибиторы PCSK9, но обладающего преимуществом по кратности введения — 2 раза в год, делает его более привлекательным для многих пациентов [4–6].

В этом исследовании реальной клинической практики оценивалась эффективность ингибиторов PCSK9 и инклисирана у пациентов высокого, очень высокого и экстремального ССР. Полученные результаты показывают, что как инъекции дважды в месяц ингибиторов PCSK9, так и одна подкожная инъекция 1 раз в 6 мес. инклисирана эффективно снижают уровень ЛНП. Кроме того, снижение было достигнуто на фоне максимально переносимой ГЛТ, что свидетельствует о дополнительном потенциальном влиянии этих препаратов на снижение уровня ЛНП. Общие изменения, наблюдаемые в данном исследовании, согласуются с данными исследований ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER, ORION-10 и ORION-11 [3, 5, 9].

Влияние ингибирования PCSK9 на развитие атеросклероза изучалось в исследовании GLAGOV, в кото-

ром 968 пациентов с документированным атеросклерозом коронарных артерий получали ингибитор PCSK9 эволокумаб или плацебо ежемесячно в течение 1,5 лет [10]. Проводились внутрисосудистые ультразвуковые исследования в динамике, более низкий уровень ХС ЛНП в группе эволокумаба по сравнению с группой плацебо ассоциировался с уменьшением размеров атеромы (0,95% vs 0,05%; $p < 0,001$), а у большего процента пациентов, получавших лечение, наблюдалось уменьшение объема атеромы. Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) включило 27564 пациента с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: 22040 пациентов (81%) в прошлом перенесли ИМ, у 5330 (19%) в анамнезе был негеморрагический инсульт и у 3640 (13%) — периферический атеросклероз [9]. Впервые было продемонстрировано положительное влияние терапии эволокумабом на сердечно-сосудистые исходы: снижение частоты событий по первичной конечной точке на 15% (отношение рисков (ОР) 0,85, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,79–0,92, $p < 0,001$), а по вторичной точке — ниже на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ: 0,73–0,88, $p < 0,001$) по сравнению с группой плацебо.

Алирокумаб изучен в исследовании ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов, которые перенесли острый коронарный синдром за 1–12 мес. до включения в исследование [3]. Показано, что применение алирокумаба снизило ОР повторных сердечно-сосудистых событий на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ: 0,78–0,93, $p < 0,001$). Кроме того, на фоне алирокумаба снижался риск смерти от всех причин на 15%.

В исследованиях ORION-10 и ORION-11 сравнивали влияние многократных инъекций инклисирана с плацебо на пациентов, получающих максимально переносимую терапию статинами, что привело к снижению ХС ЛНП 52,3% (ORION-10) и 49,9% (ORION-11) [5].

Исходные демографические показатели изучаемой когорты по возрасту и полу сопоставимы с таковыми в исследованиях III фазы. Как и ожидалось, когорта пациентов реальной клинической практики имела более высокий средний исходный уровень ЛНП (3,71 ммоль/л) по сравнению с клиническими исследованиями (2,7 ммоль/л в ORION-10) [5]. Непереносимостью статинов страдали 13,6% пациентов в группе лечения ингибиторами PCSK9 и 22,3% в группе лечения инклисираном.

В исследовании ORION-9 изучено влияние инклисирана на пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) [11]. В исследовании ORION-10 изучено влияние инклисирана на пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза, критери-

ем включения был уровень ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл). В исследовании ORION-11 к пациентам с ССЗ атеросклеротического генеза добавили эквивалент этих заболеваний: СД 2 типа, семейная гиперхолестеринемия, заболевания периферических артерий; для включения уровень ХС ЛНП должен был быть $\geq 1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) при атеросклеротических ССЗ или $\geq 2,6$ ммоль/л (100 мг/дл) при заболеваниях, эквивалентных риску [5, 11]. Частота непереносимости статинов в рандомизированных клинических испытаниях III фазы была сопоставима с настоящим исследованием.

В настоящем исследовании не было отмечено конечных точек у пациентов в период лечения: ИМ, инсульта, внеплановой реваскуляризации коронарных и некоронарных артерий, критической ишемии и ампутации нижних конечностей; новых случаев СД и фибрилляции предсердий также не было выявлено. Исследование ODYSSEY OUTCOMES [3], как уже говорилось, показало положительное влияние алирокумаба на снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий после острого коронарного синдрома. Несмотря на то, что нет прямого исследования по инклизану о влиянии на конечные точки, имеются результаты объединенного анализа ключевых исследований III фазы, которые демонстрируют значимое снижение объединенной конечной точки MACE на 26% при терапии инклизаном. Кроме того, продемонстрировано 28% снижение 10-летнего относительного риска сердечно-сосудистых событий по результатам анализа ORION-10, -11 с помощью модели SMART [11].

В исследовании IV фазы ARCHITECT изучалось бремя коронарного атеросклероза, которое уменьшилось с 34,6% до 30,4% ($p < 0,001$) [12]. Увеличилась доля более стабильных кальцинированных бляшек (+0,3%; $p < 0,001$) и фиброзных бляшек (+6,2%; $p < 0,001$), в то время как доля фибро-липидных (-3,9%; $p < 0,001$) и некротических бляшек (-0,6%; $p < 0,001$) уменьшилась. В настоящем исследовании динамическое изучение коронарного атеросклероза не проводилось, но оценивались конечные точки в течение 2 лет лечения.

В результате факторно-корреляционного анализа результатов настоящего исследования выявлено, что с более высокими значениями ХС ЛНП ассоциируется бремя болезни (перенесенный ИМ и АКШ в анамнезе); корреляция с более молодым возрастом объясняется тем, что пациенты с более агрессивным течением атеросклероза умирают от сердечно-сосудистых катастроф раньше, чем это случается в среднем в популяции, а пожилые лица имели более "спокойное" течение болезни и у них отсутствовали явные ее проявления в более молодом возрасте. В работе Wu F, et al. уровень ХС ЛНП и ХС не-липопротеидов высокой плотности, определяе-

мый в детском возрасте, коррелировал с сердечно-сосудистыми событиями в среднем возрасте [13]. Ассоциация с женским полом объясняется тем, что женщины в среднем в популяции болеют меньше атеросклероз-ассоциированными состояниями, а те из них, которые имеют таковые, обладают серьезными факторами риска: СД, курение, ранняя менопауза и дислипидемия. СД типа 2 коррелировал с худшим снижением ХС ЛНП после лечения обеими липид-снижающими стратегиями. Ожирение ассоциировалось с более низкими значениями ХС ЛНП. Данный феномен уже давно обсуждается в литературе, объяснением является то, что необходимо учитывать возраст, тип ожирения и ряд других параметров. Условно "протективная" роль ожирения нивелируется при его критических значениях. В целом данные согласуются с таковыми в исследованиях ODYSSEY OUTCOMES, FOURIER, ORION-10 и ORION-11 [3, 5, 9].

В данном исследовании ингибиторы PCSK9 и инклизан хорошо переносились данной группой пациентов. Все нежелательные явления были легкими или умеренными и самостоятельно разрешились к 2 мес. наблюдения. Характер этих явлений был схож с теми, о которых сообщалось в исследованиях ORION, и включал реакции в месте инъекции и другие неспецифические симптомы, такие как головная боль и усталость. Ни один пациент не прекратил лечение после приема первой дозы, что может способствовать повышению уровня приверженности к лечению. В исследовании 2 пациента, ранее получавшие пралуэнт, перешли на введение инклизана, отметив большее удобство применения препарата в связи с уменьшением количества инъекций (24 в год на пралуэнте и 3 на инклизане в 1-й год лечения и 2 инъекции в год в последующие годы лечения).

Таким образом, настоящее исследование имеет ряд преимуществ. Это одно из немногих исследований о данных реальной клинической практики, анализирующих влияние ингибиторов PCSK9 и инклизана на снижение уровня ЛНП. В этом исследовании выявлено, что пациенты, получающие такую терапию, могут достичь значительного снижения уровня ЛНП на фоне максимально переносимой терапии, причем эти изменения заметны уже в первые месяцы терапии. Отмечена хорошая переносимость лечения. Отсутствие конечных точек — хороший показатель, с одной стороны, но все-таки небольшая выборка и короткий период наблюдения не позволяют достоверно оценить данный показатель.

Ограничения исследования. Результаты отражают опыт липидной клиники только одного центра; небольшой размер выборки.

Заключение

Одноцентровое исследование применения инклизана в клинике ФИЦ ФТМ показало, что лечение

ингибитором PCSK9 и инклисираном хорошо переносится, а снижение уровня ХС ЛНП соответствует показателям, наблюдавшимся в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Lamb YN. Inclisiran: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):389-95. doi:10.1007/s40265-021-01473-6. Erratum in: *Drugs*. 2021;81(9):1129.
- Karpov Yu A. The Role of PCSK9 Inhibitors in the Improvement of Outcomes in Patients after Acute Coronary Syndrome: Results of ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018;14(6):922-34. (In Russ.) Карпов Ю.А. Ингибиторы PCSK9 в улучшении прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома: данные исследования ODYSSEY OUTCOMES. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(6):922-34. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-6-922-934.
- O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2022;146(15):1109-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620.
- Ray KK, Wright RS. Plain language summary of results from ORION-10 and ORION-11: two studies to learn how well inclisiran works in people with high cholesterol. *Future Cardiol*. 2023;19(4):175-84. doi:10.2217/fca-2022-0133.
- Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russ.) Дракпина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. doi:10.15829/1728-8800-2022-3235.
- Rossini E, Biscetti F, Rando MM, et al. Statins in High Cardiovascular Risk Patients: Do Comorbidities and Characteristics Matter? *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):9326. doi:10.3390/ijms23169326.
- Yezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
- O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
- Nissen SE, Nicholls SJ. Results of the GLAGOV trial. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 4):e1-e5. doi:10.3949/ccjm.84.s4.01. PMID: 29281604.
- Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44(2):129-38. doi:10.1093/eurheartj/ehac594.
- Pérez de Isla L, Díaz-Díaz JL, Romero MJ, et al. SAFEHEART Investigators. Characteristics of Coronary Atherosclerosis Related to Plaque Burden Regression During Treatment With Alirocumab: The ARCHITECT Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024;17(1):e016206. doi:10.1161/CIRCIMAGING.123.016206.
- Wu F, Juonala M, Jacobs DR Jr, et al. Childhood Non-HDL Cholesterol and LDL Cholesterol and Adult Atherosclerotic Cardiovascular Events. *Circulation*. 2024;149(3):217-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064296.

Алигаджи Абдуллаевич Абдуллаев — ученый, учитель, наставник

Сегодня мы с радостью и глубоким уважением отмечаем 80-летний юбилей выдающегося человека — профессора Алигаджи Абдуллаевича Абдуллаева, ученого, учителя и наставника.

Ваш жизненный путь, от золотой медали в Нижне-Гакваринской средней школе высокогорного Цумадинского района Республики Дагестан в 1962г до профессора, заведующего кафедрой кардиологии, скорой медицинской помощи и общей врачебной практики в Дагестанском государственном медицинском университете, вдохновляет многих.

Алигаджи Абдуллаевич Абдуллаев родился в селе Аварское Советского района Чеченской Республики в семье крестьян-колхозников. Большой вклад в восхождение на гору знаний юбиляра внесли учителя из Москвы и других регионов России, что стало началом удивительного пути поиска знаний и служения медицине в дальнейшем. Отслужив в армии в 1964–1967гг санинструктором и фельдшером полкового лазарета, Алигаджи Абдуллаевич успешно завершил обучение в Дагестанском государственном медицинском институте в 1971г.

С 1971 по 1974гг Алигаджи Абдуллаевич работал врачом-терапевтом и кардиологом в Тульской области, воодушевляя своих пациентов в борьбе за их здоровье. Пытливый ум и стремление к научным исследованиям привели его в целевую аспирантуру по кардиологии школы академика П. Е. Лукомского во 2-ом Московском ордена Ленина государственном медицинском институте им. Н. И. Пирогова. В 1979г он успешно защитил кандидатскую диссертацию по кардиологии в Институте кардиологии им. А. Л. Мясникова, став автором важной для практического здравоохранения работы, посвященной нарушениям реологических свойств крови при пароксизмальных аритмиях сердца. После окончания докторантуры в Российском государственном медицинском университете им. Н. И. Пирогова в 1995г защитил докторскую диссертацию, посвященную плазмаферезу и плазмасорбции при инфаркте миокарда, в Первом Московском медицинском университете им. И. М. Сеченова.

С 1978г и по сей день Алигаджи Абдуллаевич работает в ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России, где мудрый наставник передает свои знания и опыт новым поколениям врачей. Как заведующий кафедрой профессор Абдуллаев А. А. неустанно работает над повышением квалификации и последипломной подготовкой врачей, оставляя заметный след в их сердцах и умах. Научный вклад Алигаджи Абдуллаевича



составляет более 220 научных работ и 25 учебно-методических пособий. Получен патент на изобретение "Способа моделирования аритмий сердца" в соавторстве. Им подготовлены один доктор и девять кандидатов медицинских наук. Основным научным направлением деятельности профессора Абдуллаева А. А. и его кафедры в последние 30 лет являются исследования ишемической болезни сердца в постинфарктном периоде и хроническая сердечная недостаточность. Он является организатором кардиологической школы, региональных республиканских и российских форумов, внедрил электроимпульсную терапию аритмий сердца в общую врачебную практику в Республике Дагестан.

Ваш неустанный труд и преданность делу отмечены как Минздравом России, так и научным сообществом. Отличник здравоохранения Российской Федерации, академик Российской академии естествознания, Заслуженный врач и Заслуженный деятель науки Республики Дагестан, Почетный кардиолог России и член Президиума Правления Российского кардиологического общества, Алигаджи Абдуллаевич удостоен премии Российского кардиологического общества "За выдающийся вклад в образовательную деятельность в области кардиологии".

Алигаджи Абдуллаевич Абдуллаев — член Профильной комиссии экспертного совета Минздрава России по кардиологии, председатель дагестанских республиканских отделений: Российского кардиологического общества, Общества специалистов по сердечной недостаточности, Ассоциации врачей общей практики и Научного общества по изучению атеросклероза. Член редакционных советов

журналов: "Российский кардиологический журнал", "Атеросклероз и дислипидемии" и "Вестник ДГМА".

В этот особенный день от всей души желаем Вам крепкого здоровья, неиссякаемого вдохновения и успехов во всех Ваших начинаниях. Пусть каждый день приносит Вам радость и удовлетворение от Вашей благородной работы!

С уважением и наилучшими пожеланиями,
Президиум правления Российского кардиологического общества



Для цитирования: Алигаджи Абдуллаевич Абдуллаев — ученый, учитель, наставник. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6314. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6314. EDN FFZAUM

For citation: Aligaji A. Abdullaev — scientist, teacher, mentor. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6314. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6314. EDN FFZAUM



Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024

Российское кардиологическое общество

При участии: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, Российского общества скорой медицинской помощи, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации

Президиум Рабочей группы: Аверков О. В. (Москва), Арутюнян Г. К. (Москва), Дупляков Д. В. (Самара), Константинова Е. В. (Москва), Никулина Н. Н. (Рязань), Шахнович Р. М. (Москва), Явелов И. С.* (Москва), Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург).

Другие члены Рабочей группы: Абугов С. А. (Москва), Алесян Б. Г. (Москва), Аронов Д. М. (Москва), Архипов М. В. (Екатеринбург), Барбараш О. Л. (Кемерово), Бойцов С. А. (Москва), Бубнова М. Г. (Москва), Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург), Васильева Е. Ю. (Москва), Галявич А. С. (Казань), Ганюков В. И. (Кемерово), Гиляревский С. Р. (Москва), Голубев Е. П. (Москва), Голухова Е. З. (Москва), Затейщиков Д. А. (Москва), Карпов Ю. А. (Москва), Космачева Е. Д. (Краснодар), Лопатин Ю. М. (Волгоград), Марков В. А. (Томск), Меркулов Е. В. (Москва), Новикова Н. А. (Москва), Панченко Е. П. (Москва), Певзнер Д. В. (Москва), Погосова Н. В. (Москва), Прасол Д. М. (Санкт-Петербург), Протопопов А. В. (Красноярск), Скрыпник Д. В. (Москва), Тарасов Р. С. (Москва), Терещенко С. Н. (Москва), Устюгов С. А. (Красноярск), Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону), Цебровская Е. А. (Санкт-Петербург), Шалаев С. В. (Тюмень), Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург), Шпектор А. В. (Москва), Якушин С. С. (Рязань).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы, клинические рекомендации, инфаркт миокарда, лечение, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство.

*Автор, ответственный за переписку: recommendation@scardio.ru

Рукопись получена 12.12.2024

Принята к публикации 28.02.2025



Для цитирования: Аверков О. В., Арутюнян Г. К., Дупляков Д. В., Константинова Е. В., Никулина Н. Н., Шахнович Р. М., Явелов И. С., Яковлев А. Н., Абугов С. А., Алесян Б. Г., Аронов Д. М., Архипов М. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Вавилова Т. В., Васильева Е. Ю., Галявич А. С., Ганюков В. И., Гиляревский С. Р., Голубев Е. П., Голухова Е. З., Затейщиков Д. А., Карпов Ю. А., Космачева Е. Д., Лопатин Ю. М., Марков В. А., Меркулов Е. В., Новикова Н. А., Панченко Е. П., Певзнер Д. В., Погосова Н. В., Прасол Д. М., Протопопов А. В., Скрыпник Д. В., Тарасов Р. С., Терещенко С. Н., Устюгов С. А., Хрипун А. В., Цебровская Е. А., Шалаев С. В., Шляхто Е. В., Шпектор А. В., Якушин С. С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30(3):6306. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN IVJCUK



2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of: the Association of Cardiovascular Surgeons, the Russian Society of Emergency Medical Care, the Russian Association of Ultrasound Diagnostics Specialists in Medicine (RASUDM)

Approved by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation

Presidium of the Task Force: Averkov O. V., Harutyunyan G. K., Duplyakov D. V., Konstantinova E. V., Nikulina N. N., Shakhnovich R. M., Yavelov I. S. *, Yakovlev A. N.

Task Force: Abugov S. A., Alekyan B. G., Aronov D. M., Arkhipov M. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Bubnova M. G., Vavilova T. V., Vasilyeva E. Yu., Galyavich A. S., Ganyukov V. I., Gilyarevsky S. R., Golubev E. P., Golukhova E. Z., Zateyshchikov D. A., Karpov Yu. A., Kosmacheva E. D., Lopatin Yu. M., Markov V. A., Merkulov E. V., Novikova N. A., Panchenko E. P., Pevzner D. V., Pogossova N. V., Prasol D. M., Protopopov A. V., Skrypnik D. V., Tarasov R. S., Tereshchenko S. N., Ustyugov S. A., Khripun A. V., Tsebrovskaya E. A., Shalaev S. V., Shlyakhto E. V., Shpektor A. V., Yakushin S. S.

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram, clinical guidelines, myocardial infarction, treatment, coronary bypass surgery, percutaneous coronary intervention.

*Corresponding author: recommendation@scardio.ru

Received: 12.12.2024

Accepted: 28.02.2025

For citation: Averkov O. V., Harutyunyan G. K., Duplyakov D. V., Konstantinova E. V., Nikulina N. N., Shakhnovich R. M., Yavelov I. S., Yakovlev A. N., Abugov S. A.,

Alekyan B. G., Aronov D. M., Arkhipov M. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Bubnova M. G., Vavilova T. V., Vasilyeva E. Yu., Galyavich A. S., Ganyukov V. I., Gilyarevsky S. R., Golubev E. P., Golukhova E. Z., Zateyshchikov D. A., Karpov Yu. A., Kosmacheva E. D., Lopatin Yu. M., Markov V. A., Merkulov E. V., Novikova N. A., Panchenko E. P., Pevzner D. V., Pogossova N. V., Prasol D. M., Protopopov A. V., Skrypnik D. V., Tarasov R. S., Tereshchenko S. N., Ustyugov S. A., Khripun A. V., Tsebrovskaya E. A., Shalaev S. V., Shlyakhto E. V., Shpektor A. V., Yakushin S. S. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6306. EDN IVJCUK

Оглавление

Список сокращений	124
Термины и определения	125
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	127
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	127
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	128
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	128
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	129
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	130
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	131
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	131
2.1. Жалобы и анамнез	131
2.2. Физикальное обследование	132
2.3. Лабораторные диагностические исследования	132
2.4. Инструментальные диагностические исследования	134
2.5. Иные диагностические исследования	135
2.5.1. Стратификация риска неблагоприятного исхода	135
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	135
3.1. Реперфузионное лечение заболевания	135
3.1.1. Выбор стратегии реперфузионного лечения заболевания	136
3.1.2. Первичное ЧКВ	136
3.1.3. Фармакоинвазивный подход	138
3.1.4. Защита почек при ЧКВ	139
3.1.5. Спонтанная диссекция КА	140
3.1.6. КШ	140
3.1.7. Реперфузионное лечение у пациентов с кардиогенным шоком и внезапной остановкой кровообращения	141

3.1.8. ИМ без обструктивного поражения КА.....	142
3.2. Медикаментозное лечение заболевания	142
3.2.1. Обезболивание.....	142
3.2.2. Коррекция гипоксемии.....	143
3.2.3. Антитромботическая терапия.....	143
3.2.3.1. Антитромботическое сопровождение ТЛТ	143
3.2.3.2. Антитромботическая терапия при других стратегиях лечения	145
3.2.3.3. Альтернативные подходы к выбору длительности и составу двойной антитромбоцитарной терапии (сочетания АСК с ингибитором P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов) в первые 12 мес. после ИМпST	150
3.2.3.4. Антитромботическая терапия через 12 мес. после ИМпST у пациентов, не имеющих показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов.....	151
3.2.4. Органические нитраты.....	152
3.2.5. Бета-адреноблокаторы	152
3.2.6. Блокаторы кальциевых каналов	153
3.2.7. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.....	154
3.2.8. Липидснижающая терапия	154
3.3. Иное лечение	156
3.4. Осложнения	157
3.4.1. ОСН.....	157
3.4.1.1. Отек легких.....	157
3.4.1.2. Кардиогенный шок	158
3.4.2. Нарушения сердечного ритма и проводимости	160
3.4.2.1. Желудочковые аритмии.....	160
3.4.2.2. ФП.....	162
3.4.2.3. Синусовая брадикардия, АВ-блокада	162
3.4.3. Механические осложнения.....	163
3.4.4. Перикардит	164
3.4.5. Острая аневризма ЛЖ и тромбоз ЛЖ	164
3.4.6. Ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив ИМ	165
3.5. Инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST правого желудочка	165
3.6. Лечение пациентов пожилого и старческого возраста	165
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	166
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	168
5.1. Профилактика.....	168
5.2. Диспансерное наблюдение	169
6. Организация оказания медицинской помощи	170
6.1. Показания для госпитализации	170
6.2. Показания к выписке пациента из стационара.....	170
6.3. Иные организационные технологии	171
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	172
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	186
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	187
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	189
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	200
Приложение Б1. Выбор реперфузии у пациента с ИМпST	200
Приложение Б2. Варианты реперфузии и временные задержки при ИМпST	201
Приложение Б3. Алгоритм взаимодействия отделения кардиореанимации и отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения при кардиогенном шоке при наличии возможности выполнения ЭКМО в стационаре.....	203
Приложение Б4. Догоспитальный алгоритм действий врача СМП или фельдшера при ИМпST	204
Приложение В. Информация для пациента	205
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	206
Приложение Г1. Шкала высокого риска кровотечений Консорциума академических исследований при планирующемся/ выполненном ЧКВ и/или у пациентов, нуждающихся в двойной антитромбоцитарной терапии	206
Приложение Г2. Оценка риска неблагоприятных событий у пациентов с ИМпST после выписки (для принятия решения о ранней выписке по шкале Zwolle).....	207

Список сокращений

AB — атриовентрикулярная	кровообращения; коронарное шунтирование с пластикой клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения;
ABC — активированное время свёртывания крови	коронарное шунтирование с протезированием и пластикой клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения;
АГ — артериальная гипертензия	коронарное шунтирование в сочетании с трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией сердца; коронарное шунтирование в сочетании с трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией сердца в условиях искусственного кровообращения)
АД — артериальное давление	ЛВП — липопротеиды высокой плотности
АСБ — атеросклеротическая бляшка	ЛЖ — левый желудочек
АСК — ацетилсалициловая кислота**	ЛНП — липопротеиды низкой плотности
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса
АРА — антагонист рецептора ангиотензина II	МЕ — международные единицы
БСК — болезни системы кровообращения	МЖП — межжелудочковая перегородка
ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация	МНО — международное нормализованное отношение
в/в — внутривенно	МРТ — магнитно-резонансная томография (магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов; магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием)
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека	НС — нестабильная стенокардия
ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование (син.: ультразвуковое исследование коронарных артерий внутрисосудистое)	НФГ — нефракционированный гепарин (син.: гепарин натрия**)
ГМГ-КоА редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А редуктаза	ОКС — острый коронарный синдром
ГП IIb/IIIa — гликопротеины IIb/IIIa	ОКСбпST — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ
ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров	ОКСпST — острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ
ЕОК — Европейское общество кардиологов	ОКТ — оптическая когерентная томография
ЖТ — желудочковая тахикардия	ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	ОСН — острая сердечная недостаточность
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ПЖ — правый желудочек
ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких	ПМК — первичный медицинский контакт
ИМ — инфаркт миокарда	пЧКВ — первичное чрескожное коронарное вмешательство
ИМбпST — инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ	РКО — Российское кардиологическое общество
ИМБОКА — инфаркт миокарда без обструктивного поражения коронарных артерий	рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации
ИМпST — инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ	РФ — Российская Федерация
ИСА — инфаркт-связанная артерия	СВЛ — стент, выделяющий лекарственное средство (стент для коронарных артерий выделяющий лекарственное средство, полностью рассасывающийся***; стент для коронарных артерий, выделяющий лекарственное средство, с рассасывающимся полимерным покрытием***; стент для коронарных артерий, выделяющий лекарственное средство, с нерассасывающимся полимерным покрытием***)
КА — коронарная артерия	СД — сахарный диабет
КГ — коронарография	СИ — сердечный индекс
КВД — кардиовертер-дефибриллятор (кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый однокамерный***; кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый двухкамерный***; кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***)	СМП — скорая медицинская помощь
КДД — конечное диастолическое давление	СН — сердечная недостаточность
КлКр — клиренс креатинина (исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга) или расчет в рамках исследования уровня креатинина в крови)	ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий
КР — кардиореабилитация	ТЛТ — тромболитическая терапия (син.: внутривенное введение лекарственных препаратов для тромболитической терапии)
КТ — компьютерная томография (компьютерная томография органов грудной полости; компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием; компьютерная томография грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, мультипланарной и трехмерной реконструкцией)	УДД — уровень достоверности доказательств
КШ — коронарное шунтирование (коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения; коронарное шунтирование на работающем сердце без использования искусственного кровообращения; коронарное шунтирование роботассистированное; коронарное шунтирование с протезированием клапанов сердца в условиях искусственного	УЗИ — ультразвуковое исследование
	УУР — уровень убедительности рекомендаций
	ФВ — фракция выброса
	ФЖ — фибрилляция желудочков
	ФК — функциональный класс
	ФРК — фракционный резерв коронарного кровотока

ФП — фибрилляция предсердий
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ХС — холестерин
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЦВД — центральное венозное давление
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство (транслуминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий; стентирование коронарных артерий; транслуминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий; реканализация коронарных артерий ретроградная со стентированием; реканализация коронарных артерий антеградная со стентированием; тромбоэктомия из сосудистого протеза (коронарного); эмболэктомия (из коронарной артерии); попытка стентирования коронарных артерий)
 ЧКВ-ц — центр с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКГ — электрокардиография (син.: регистрация электрокардиограммы), электрокардиограмма
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ЭКС*** — электрокардиостимулятор (электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, без частотной адаптации***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, частотно-адаптивный***; электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, без частотной адаптации***; электрокардиостимулятор имплантируемый однокамерный, частотно-адаптивный***; электрокардиостимулятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***; электрокардиостимулятор имплантируемый двухкамерный, частотно-адаптивный, совместимый с магнитно-резонансным томографом***)

ЭхоКГ — эхокардиография
 BiPAP — biphasic positive airway pressure
 CPAP — continuous positive airway pressure
 NYHA — New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)
 PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
 PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9)
 POC — point of care (место оказания медицинской помощи)
 SpO₂ — уровень насыщения крови кислородом (сатурация крови), определяемый пульсоксиметром

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями и/или способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off label).

Термины и определения

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента^{1,2}.

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма¹.

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием различных приборов, аппаратов и инструментов.

Инфаркт миокарда без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ИМбпST) — инфаркт миокарда (ИМ), при котором в ранние сроки заболевания на электрокардиографии (ЭКГ) отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ).

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства³.

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной

¹ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2023).

² Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.

³ Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".

выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента¹.

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами^{2,3}.

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [1].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности¹.

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность¹.

Механический протез клапана сердца — протез аортального клапана механический двустворчатый***; протез митрального клапана механический двустворчатый***; протез аортального клапана механический двустворчатый в сочетании с протезом аорты из биологического полимера***.

Неинвазивные стресс-тесты — ЭКГ с физической нагрузкой, ЭКГ с применением лекарственных препаратов, эхокардиография (ЭхоКГ) с физической нагрузкой, ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой, сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (КТ) миокарда перфузионная с функциональными пробами.

Операция коронарного шунтирования (КШ) — наложение обходного анастомоза, позволяющего улучшить кровоток дистальнее гемодинамически значимого стеноза коронарной артерии (КА). В зависимости от методики включает аортокоронарное, маммарокоронарное и другие виды шунтирования.

Острое повреждение миокарда — повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, которая как минимум однократно превышает 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови, либо его увеличение >20% при исходно повышенном уровне сердечного тропонина, если до этого он оставался стабильным (вариабельность была ≤20%) или снижался [2].

Острый ИМ — острое повреждение миокарда вследствие его ишемии [2].

Острый коронарный синдром (ОКС) — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый ИМ или нестабильную стенокардию (НС).

Острый коронарный синдром со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) — остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда в сочетании с наличием стойкого (длительностью >20 мин) подъема сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ.

Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST) — остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда, когда на ЭКГ отсутствует стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях и нет остро возникшей блокады ЛНПГ.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния¹.

Постинфарктная стенокардия — стенокардия, возникшая в первые 2 нед. от начала ИМ.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Реваскуляризация — выполнение процедур, входящих в понятия чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и/или КШ, в любых сочетаниях.

Ресинхронизирующая терапия — имплантация пациенту специального бивентрикулярного (трехкамерного) электрокардиостимулятора для ресинхронизации сердечных сокращений (кардиовертера-дефибриллятора (КВД) имплантируемого трехкамерного (бивентрикулярного)*** (CRT-D); электрокардиостимулятора имплантируемого трехкамерного (бивентрикулярного)***, электростимулятора имплантируемого трехкамерного (бивентрикулярного), МРТ совместимого*** (CRT-P)).

Симптом — признак какого-либо заболевания, статистически значимое отклонение того или иного показателя от границ его нормальных величин или возникновение качественно нового, не свойственного здоровому организму явления.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи³.

Стент без лекарственного покрытия — стент для КА металлический непокрытый; представляет собой металлический каркас из биологически инертного материала.

Стент, выделяющий лекарство (СВЛ) — стент для КА***, из структур которого в течение определенного времени после установки выделяется антипролиферативное вещество, препятствующее образованию неинтимы и за счет этого способствующее профилактике повторного стенозирования.

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным³.

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации³.

Хирургическое лечение — метод лечения заболеваний путём разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — восстановление кровотока в стенозированном участке КА с использованием чрескожного введения необходимых для этого устройств.

Этапная реваскуляризация — последовательное (т.е. не одновременное с реваскуляризацией проблемного сегмента КА, ответственного за данный ИМпСТ) выполнение процедур, входящих в понятия ЧКВ и/или КШ, в любых сочетаниях, во время индексной госпитализации или после нее с целью полной или максимально возможной реваскуляризации коронарного русла.

CHA₂DS₂-VASc — шкала риска ишемического инсульта при фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов без механического протеза клапанов сердца и умеренного/тяжелого митрального стеноза.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ОКС — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ИМ или НС. Термин "ОКС" используется, когда недостаточно диагностических критериев для нозологического диагноза ("ИМ" или "НС") и, следовательно, представляет собой предварительный диагноз в первые часы и сутки заболевания, в то время как термины "ИМ" и "НС" используются при формулировании окончательного диагноза. Соответственно, термин "ОКС" может использоваться на догоспитальном или раннем госпитальном этапах и в дальнейшем трансформируется в диагноз "острый ИМ", "НС" либо, по результатам дифференциальной диагностики, — в любой другой диагноз, в т.ч. некардиологический.

ОКС может быть как проявлением дестабилизации хронического течения ишемической болезни сердца (ИБС), так и первым проявлением поражения коронарного русла у пациентов, не предъявлявших ранее каких-либо кардиологических жалоб.

ОКСпСТ — остро возникшие клинические признаки или симптомы ишемии миокарда в сочетании с наличием стойкого (длительностью >20 мин) подъема сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ или остро возникшей блокады ЛНПГ.

ИМ — острое повреждение миокарда вследствие его ишемии. Для диагностики острого ИМ, не связанного с ЧКВ или операцией КШ, следует документировать повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, которая должна как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови, либо увеличение и/или снижение концентрации сердечного тропонина >20% при его исходно

стабильно (вариабельность была ≤20%) повышенном уровне, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда.

Критерии ишемии миокарда:

- остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии;
- выявление внутрикоронарного тромбоза при коронарографии (КГ) или на аутопсии.

Подробнее критерии ИМ представлены в Приложении А3. Критерии диагностики ИМ [2].

Изменения на ЭКГ, характерные для ишемии миокарда:

1. Остро возникшие подъемы сегмента ST на уровне точки J как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ ≥0,1 мВ во всех отведениях, за исключением отведений V₂-V₃, где элевация сегмента ST должна составлять ≥0,2 мВ у мужчин в возрасте 40 лет и старше, ≥0,25 мВ у мужчин моложе 40 лет или ≥0,15 мВ у женщин (при отсутствии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) или блокады ЛНПГ).

2. Остро возникшие горизонтальные или косонисходящие снижения сегмента ST ≥0,05 мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ и/или инверсии зубца T >0,1 мВ как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ с доминирующим зубцом R или соотношением амплитуды зубцов R/S >1 [2].

ИМ со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ (ИМпСТ) — ИМ, при котором в ранние сроки заболевания имеет место стойкий (длительностью >20 мин) подъем сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ. К этой категории также относят пациентов с остро возникшей блокадой ЛНПГ.

Подразумевается, что в абсолютном большинстве случаев подобные изменения ЭКГ вызваны транс-

муральным ишемическим повреждением миокарда, обусловленным острой полной окклюзией крупной ветви КА. При отсутствии реваскуляризации (интервенционной, хирургической, медикаментозной или спонтанной) в дальнейшем формируется некроз достаточно большого участка сердечной мышцы, как правило, трансмуральный. Трансмуральное повреждение и в последующем трансмуральный некроз миокарда сопряжены с очень высоким риском смерти от фатальных нарушений ритма и проводимости сердца, разрыва миокарда и острой сердечной недостаточности (ОСН).

Постинфарктная стенокардия — стенокардия, возникшая в первые 2 нед. от начала ИМ.

В связи с тем, что "инфаркт миокарда" является нозологическим диагнозом (не может быть установлен до повышения сердечных тропонинов, доказанного лабораторными методами), а медицинская помощь должна быть оказана до его верификации (при условии, что установлен предварительный диагноз "ОКС" и его тип согласно смещению сегмента ST на ЭКГ), то приведенные в данном документе рекомендации справедливы как для диагноза "ИМпST", так и для диагноза "ОКСпST".

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ИМ, как правило, является следствием атеротромбоза крупной КА (син.: эпикардиальной артерии). Тромб формируется чаще всего на месте разрыва покрышки так называемой "уязвимой" (нестабильной) атеросклеротической бляшки (АСБ) — с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрышкой, однако возможно образование окклюдированного тромба и на дефекте эндотелия (эрозии) КА, не обязательно локализованном на поверхности АСБ. Нередко окклюзия развивается в месте гемодинамически незначимого стеноза КА. В отличие от ОКСбпST, основу патогенеза которого составляет неокклюдированный пристеночный тромбоз, при ОКСпST почти всегда имеется полная и стойкая тромботическая окклюзия крупной эпикардиальной артерии, вызывающая трансмуральную ишемию/повреждение/некроз миокарда.

В КА пациентов с ИМпST нередко находят несколько "уязвимых" АСБ, в т.ч. с нарушенной целостностью их поверхностных структур. Из-за высокого риска возникновения повторных окклюзий КА требуется сочетать у таких пациентов локальные воздействия (на уровне конкретной АСБ, обусловившей развитие клинической картины ИМ) с системными лечебными мероприятиями, направленными на снижение вероятности повреждения других АСБ и формирования атеротромбоза.

Тромб, расположенный на поверхности и даже в структурах АСБ, может быть источником эмболий

в дистальное сосудистое русло сердца. Эмболизация микрососудов миокарда сама по себе может приводить к образованию мелких очагов некроза и/или способствовать расширению основного участка некроза. Кроме того, в случае устранения окклюзии крупной КА, мелкие тромбоемболы могут нарушать кровоток на уровне микроциркуляции, препятствуя полноценному восстановлению кровоснабжения миокарда (реперфузии).

Ишемию миокарда могут спровоцировать или усугубить анемия, гипоксемия, воспаление, инфекция, лихорадка, а также метаболические или эндокринные расстройства (в частности, гипертиреоз). Спазм, диссекция и тромбоз КА наряду с тахикардией и повышением артериального давления (АД) могут возникнуть при применении кокаина и некоторых других препаратов.

У большинства пациентов с ОКСпST, даже при использовании своевременного лечения (реперфузии), развивается некроз миокарда различных, в большинстве случаев значительных, размеров. Количество погибающего и погибшего миокарда почти линейно связано с угрозой остановки кровообращения, вызванной асистолией сердца или фатальными желудочковыми аритмиями, прежде всего — ФП. Площадь и глубина некроза миокарда определяют риск развития еще одного потенциально фатального осложнения ИМпST — разрыва миокарда.

Следствием потери существенной части активного миокарда является процесс ремоделирования сердца. Образование очагов некроза в миокарде сопровождается изменением размера, формы и толщины стенки ЛЖ, а сохранившийся миокард испытывает повышенную нагрузку и подвергается гипертрофии. Насосная функция структурно и геометрически измененного ЛЖ ухудшается, что ведет к развитию сердечной недостаточности (СН). Наиболее неблагоприятным проявлением ремоделирования ЛЖ при ИМ считается формирование аневризмы ЛЖ, почти всегда — с явной СН, иногда — с образованием тромба в полости аневризмы с серьезной угрозой эмболий в сосуды большого круга кровообращения.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной смертей у взрослого населения Российской Федерации (РФ). В последние годы доля БСК в структуре причин смертности составляет >40%: 2019г — 46%, 2020г — 45%, 2021г — 38% (снижение за счет большой доли новой коронавирусной инфекции — 17%), 2022г — 44% от общего числа смертельных исходов. В структуре смертности от БСК на долю ИБС в 2022г пришлось 42,3%. Примерно такой же вклад ИБС в смертность от БСК фиксируется в большинстве стран и регионов [3]. В этом же году

ИМ как причина смерти зарегистрирован у 48911 человек (5,9% в структуре смертности от БСК)⁴.

По данным мониторинга Минздрава России, в 2022г в РФ зарегистрировано 438315 случаев ОКС (на 12,5% меньше, чем в 2021г), в т.ч. 150845 случаев ОКСпСТ. Диагноз острого ИМ (включая повторный) поставлен 219240 пациентам, из них во время госпитализации умерло 23797, т.е. 10,9%. Наблюдается положительная динамика в снижении госпитальной летальности — этот же показатель в 2018г составил 17,7%. По данным национальных регистров в Европе летальность в стационаре находится в интервале от 4 до 12%. Госпитальная летальность при ОКС в целом в РФ в 2022г составила 5,6%. В последние годы соотношение между ИМпСТ и ИМбпСТ неуклонно меняется в сторону увеличения доли ИМбпСТ [4], в основном за счет лабораторного выявления "дополнительных" случаев ИМбпСТ среди тех, которые еще недавно относились к НС. Объективной предпосылкой для этого стало широкое использование для подтверждения острого повреждения миокарда сердечных тропонинов, в т.ч. определяемых высокочувствительными методами.

В последние 20 лет отмечается неуклонное увеличение частоты реперфузионной терапии при ИМпСТ. В 2022г первичное ЧКВ в РФ проведено в 70,9% случаев, а в крупных городах, в частности в Москве, его частота превысила 90%. Тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась 22,8% больных, у 73% из них — догоспитально. Важная информация по особенностям реперфузионной терапии ИМ получена по данным регистрового исследования РЕГИОН-ИМ, которое с 2020г проводится более чем в 40 субъектах РФ. Реперфузионная терапия (ЧКВ±ТЛТ) была проведена у 88,9% пациентов с ИМпСТ, первичное ЧКВ — у 60,6% пациентов. Среднее время от начала симптомов до первичного ЧКВ составило $657,4 \pm 867,7$ мин (медиана — 315 мин). Среднее время от ЭКГ до первичного ЧКВ составило $138 \pm 124,3$ мин (медиана — 110 мин). Изолированная ТЛТ была выполнена 7,4%, фармакоинвазивная тактика лечения применялась лишь в 20,9% случаев, т.е. у 73% пациентов из тех, кому проведена ТЛТ. Таким образом, несмотря на высокую частоту восстановления коронарного кровотока, лечение часто проводится в поздние сроки, что существенно снижает его эффективность⁵.

Несмотря на очевидный прогресс в лечении ОКС, среднесрочный и долгосрочный прогноз остается в целом неблагоприятным. По данным наблюдательных исследований, частота значимых сердечно-сосудистых осложнений (сердечная смерть, повторный ИМ, ишемический инсульт) после ИМ со-

ставляет ~20% [5]. В последующие 3 года значимые сердечно-сосудистые осложнения наблюдаются еще у 20% пациентов [6]. Следовательно, пациенты после ИМ относятся к категории очень высокого риска осложнений, что диктует необходимость диспансерного наблюдения и проведения эффективной вторичной профилактики, как медикаментозной, так и немедикаментозной.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I21. Острый инфаркт миокарда.

I21.0. Острый трансмуральный инфаркт передней стенки миокарда.

I21.1. Острый трансмуральный инфаркт нижней стенки миокарда.

I21.2. Острый трансмуральный инфаркт миокарда других уточненных локализаций.

I21.3. Острый трансмуральный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

I21.9. Острый инфаркт миокарда неуточненный.

I22. Повторный инфаркт миокарда.

I22.0. Повторный инфаркт передней стенки миокарда.

I22.1. Повторный инфаркт нижней стенки миокарда.

I22.8. Повторный инфаркт миокарда другой уточненной локализации.

I22.9. Повторный инфаркт миокарда неуточненной локализации.

I24. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

I24.0. Коронарный тромбоз, не приводящий к инфаркту миокарда.

I24.8. Другие формы острой ишемической болезни сердца.

I24.9. Острая ишемическая болезнь сердца неуточненная.

Чаще всего исходом ОКСпСТ является ИМ с формированием зубца Q на ЭКГ. В таком случае присваиваются коды I21.0-I21.2, I22.0-I22.8. В случае, если ОКСпСТ приводит к ИМ без формирования зубца Q, также присваиваются коды I21.0-I21.2, I22.0-I22.8.

В случае, если ОКС без подъема ST прогрессирует в ИМпСТ (с формированием зубца Q) присваиваются коды I21.0-I21.2, I22.0-I22.8.

В случае, когда при ОКСпСТ не развился ИМ (отсутствуют его критерии), в т.ч. в случаях эффективной инвазивной/медикаментозной реперфузии или спонтанной реперфузии, присваивается код I24.0. Рекомендуемая формулировка: "Острый коронарный тромбоз без развития ИМ (требуется указать — на фоне ТЛТ, ЧКВ или ТЛТ и ЧКВ)".

⁴ Данные Росстата на 2022г. <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.

⁵ Статистические данные находятся в печати (журнал "Кардиология", 2024).

В случаях внезапной смерти пациента с ОКСпST (ИМ 3 типа по критериям 4-го универсального определения) в клиническом диагнозе следует использовать рубрику I24.8 (рекомендуемая формулировка: "Внезапная коронарная смерть").

Так называемые "неуточненные" рубрики (I21.3, I21.9, I22.9, I24.9) и соответствующие им формулировки в заключительном клиническом диагнозе могут использоваться только в исключительных случаях — при наличии объективных трудностей диагностики. В патологоанатомических и судебно-медицинских диагнозах использоваться не могут.

Использование кодов Раздела I23 "Некоторые текущие осложнения острого ИМ" при кодировании основного заболевания/первоначальной причины смерти недопустимо (данные состояния являются осложнением основного заболевания — ИМ).

После 28 сут. от начала симптомов ИМпST диагноз "ИМ" не применяется. В таком случае принято указывать на перенесенный ранее ИМ, обозначая это состояние как "Постинфарктный кардиосклероз".

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Классификации ОКС и острого ИМ:

На этапе предварительного диагноза:

1. ОКСпST — ИМпST (эта формулировка используется также при ОКС/ИМ с остро возникшей блокадой ЛНПГ);

2. ОКСбпST (в настоящем документе не рассматривается).

Клинический диагноз (в т.ч. заключительный) после подтверждения/исключения ИМ:

1. ИМпST (эта формулировка используется также при ИМ с остро возникшей блокадой ЛНПГ);

2. ИМбпST (в настоящем документе не рассматривается);

3. НС (в настоящем документе не рассматривается).

Классификация ИМ на основании последующих изменений на ЭКГ (не обязательна к применению):

1. ИМ с формированием патологических зубцов Q;

2. ИМ без формирования патологических зубцов Q.

Классификация ИМ на основании глубины поражения мышечного слоя (является приоритетной для патологоанатомического/судебно-медицинского диагноза):

1. Субэндокардиальный ИМ;

2. Трансмуральный ИМ.

Классификация ИМ на основании локализации очага острого ишемического повреждения/некроза:

1. ИМ передней стенки ЛЖ (передний ИМ);

2. ИМ боковой стенки ЛЖ (боковой ИМ);

3. ИМ верхушки сердца;

4. ИМ нижней стенки ЛЖ (нижний ИМ);

5. ИМ задней стенки ЛЖ (задний ИМ);

6. ИМ межжелудочковой перегородки (МЖП);

7. ИМ правого желудочка (ПЖ);

8. ИМ предсердий;

9. Возможны сочетанные локализации: задненижний, переднебоковой и др.

Классификация ИМ на основании наличия ИМ в анамнезе:

1. Повторный ИМ — ИМ, развившийся после 28 сут. от начала предшествующего ИМ;

2. Рецидив ИМ — ИМ, развившийся в течение 28 сут. (включительно) от начала предшествующего ИМ.

Классификация типов ИМ [2]:

Тип 1. ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии АСБ в КА с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоз) с резким снижением кровотока дистальнее поврежденной АСБ или дистальной эмболизацией тромботическими массами/фрагментами АСБ с последующим развитием некроза миокарда. Более редкой причиной ИМ 1 типа является интрамуральная гематома в поврежденной АСБ с быстрым увеличением ее объема и уменьшением просвета артерии.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, вызванной причинами, не связанными с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза. Патофизиологически такие ИМ связаны с повышением потребности миокарда в кислороде и/или уменьшением его доставки к миокарду, например, вследствие эмболии КА, спонтанной диссекции КА, дыхательной недостаточности, анемии, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии (АГ) или гипотензии и т.д. ИМ 2 типа может возникать как у пациентов с наличием, так и у пациентов с отсутствием коронарного атеросклероза.

Тип 3. ИМ 3 типа соответствует случаям появления симптомов, указывающих на ишемию миокарда, сопровождающихся предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или фибрилляцией желудочков (ФЖ), когда пациенты умирают до появления возможности взятия образцов крови или в период до повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови. Диагноз подтверждается на основании обнаружения острого ИМ на аутопсии.

Тип 4а. ИМ, связанный с осложнениями, возникшими по время процедуры ЧКВ и в ближайшие 48 ч после нее.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированный при КГ или аутопсии. В зависимости от сроков после имплантации стента выделяют острый (0-24 ч), подострый (>24 ч — 30 сут.), поздний (>30 сут. — 1 год) и очень поздний (>1 года) тромбоз стента.

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ. ИМ 4с типа устанавливается в случае обнаружения выраженного рестеноза в артерии, соответствующей

зоне ИМ, когда отсутствуют признаки тромбоза и другие поражения инфаркт-связанной артерии (ИСА).

Тип 5. ИМ, связанный с операцией КШ.

Критерии диагностики и дифференциальной диагностики ИМ разных типов представлены в Приложении А3. Критерии диагностики ИМ [2, 7, 8].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Для ишемии/повреждения/некроза миокарда характерны боль или чувство сжатия, давления или тяжести за грудиной, которые иногда описываются пациентом как дискомфорт. Возможны иррадиация в левую руку, левое плечо, горло, нижнюю челюсть, эпигастрий, а также нетипичные клинические проявления, такие как потливость, тошнота, боль в животе, одышка, удушье, потеря сознания, которые в некоторых случаях являются единственными или доминирующими.

При ИМ симптомы сходны по характеру с возникающими при приступе стенокардии, но отличаются по силе и продолжительности (сильнее и продолжительнее). Кроме того, при ИМ симптомы, как правило, возникают в покое, не устраняются приемом нитроглицерина**, а иногда — и повторными инъекциями наркотических анальгетиков. Интенсивность болевого синдрома при этом может быть различной — от незначительной до невыносимой; симптомы могут носить волнообразный характер и продолжаться от 20 мин до нескольких часов. При нетипичных клинических проявлениях в зависимости от преобладающей симптоматики у пациентов с развивающимся ИМ выделяют астматический, абдоминальный, аритмический, цереброваскулярный варианты, а также малосимптомную (безболевою) форму.

В клинической картине ИМпСТ могут присутствовать, иногда преобладать, симптомы его основных осложнений — ОН (отек легких, кардиогенный шок), выраженной брадикардии или тахикардии. Одним из возможных клинических проявлений ИМ, иногда единственным доступным для врачебной оценки, может быть набор симптомов, свойственных остановке кровообращения, вызванной желудочковой тахикардией (ЖТ)/ФЖ, асистолией или электромеханической диссоциацией. У пациентов с устраненной или спонтанно разрешившейся остановкой кровообращения ведущим симптомом может быть разной степени стойкое угнетение сознания, вплоть до глубокой комы.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза — см. Приложение А3. Критерии диагностики ИМ.

2.1. Жалобы и анамнез

В начальной диагностике ИМпСТ рекомендуется опираться на оценку характера болевого синдрома и/или его эквиваленты. Достаточно типична иррадиация боли в шею, нижнюю челюсть и левую руку. Однако у ряда пациентов на первый план могут выходить менее характерные симптомы — одышка, боль в эпигастрии, тошнота, головокружение, слабость и другие. Положительный эффект на нитроглицерин** не исключает ИМпСТ.

При первичном медицинском контакте (ПМК) с пациентом рекомендуется опираться на клинические проявления заболевания, изменения на ЭКГ, а также фиксировать время от начала болевого эпизода до контакта с врачом (медицинским работником). Последнее важно для принятия основных решений, касающихся ведения пациента с ИМпСТ. В отдельных случаях дифференциальной диагностики с другими состояниями/заболеваниями, сопровождающимися развитием подъема сегмента ST на ЭКГ, следует сосредоточиться на подробном изучении характеристик болевого синдрома, а также данных других, в первую очередь визуализирующих (например, ЭхоКГ, мультиспиральной КТ) и лабораторных методов.

• У всех пациентов с подозрением на ИМпСТ рекомендуется сбор и оценка жалоб и анамнеза для определения особенностей обострения ИБС, проведения дифференциальной диагностики, выявления симптомов, позволяющих оценить наличие и тяжесть других заболеваний, провоцирующих или осложняющих течение ИМпСТ и способных повлиять на выбор подходов к лечению, а также выявить осложнения ИМпСТ [9].

ЕОК IC (УУР C, УД 5)

Комментарии. Клинические проявления ИМпСТ многообразны — от остановки сердечной деятельности, шока, угрожающих жизни аритмий до минимальных жалоб в виде небольшого дискомфорта за грудиной/одышки, а в ряде случаев и отсутствия какой-либо клинической симптоматики.

Болевые ощущения и дискомфорт в области сердца кроме заболеваний сердца могут быть обусловлены патологией других органов грудной клетки (легких, плевры, средостения, диафрагмы), пищеварительного тракта, костно-мышечных структур грудной стенки, заболеваниями нервной системы, а также психогенными состояниями.

На начальном этапе постановки диагноза рекомендуется опираться на клинические проявления (особенности болевого синдрома и менее характерные симптомы и признаки, потенциально связанные с острой ишемией миокарда), данные анамнеза, наличие факторов риска ИБС, характер изменений на ЭКГ, в некоторых случаях — данные о локальной сократительной функции желудочков сердца, а также на оценку времени от по-

следнего болевого эпизода до контакта с врачом. При возможности следует проводить сопоставление ЭКГ, зарегистрированных во время и вне преходящих симптомов и признаков, потенциально связанных с ишемией миокарда, а также до текущего ухудшения клинического течения ИБС.

Дополнительные методы обследования требуются для подтверждения ишемии миокарда при недостаточной информативности ЭКГ, исключения заболеваний со схожей клинической симптоматикой, выявления ИМ и оценки (стратификации) риска неблагоприятного течения заболевания, а также для выявления состояний, влияющих на тактику ведения пациента.

Рекомендуется учитывать догоспитальное использование лекарственных средств, которые могут повлиять на тактику ведения пациента с ИМнСТ.

2.2. Физикальное обследование

- Физикальное обследование не дает информации непосредственно о критериях ОКСпСТ или ИМпСТ, но рекомендуется для своевременного выявления осложнений ИМпСТ (набухшие вены шеи и влажные хрипы в легких — при СН, аускультативные шумы — при разрыве МЖП или недостаточности митрального клапана), а также других причин появления симптомов (шум трения перикарда при перикардите, асимметричный пульс при аневризме аорты, перкуторные и аускультативные признаки наличия воздуха в плевральной полости при пневмотораксе и др.), т.е. для дифференциальной диагностики [9].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- У пациентов с ОКСпСТ для подтверждения диагноза ИМпСТ рекомендуется исследование уровня сердечного тропонина Т или I (согласно номенклатуре медицинских услуг: исследование уровня тропонинов I, Т в крови; при невозможности их выполнения — экспресс-исследование уровня тропонинов I, Т в крови) [9–12].

ЕОК 1В (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Применительно к ОКСпСТ лабораторное подтверждение острого повреждения миокарда с помощью исследования уровня сердечных тропонинов носит формальный характер и имеет непервостепенное значение, т.к. стратегия ведения пациента строится на основании клинической картины и ЭКГ (т.е. все основные решения по оказанию помощи пациенту с ОКСпСТ не зависят от лабораторного подтверждения ИМнСТ). Более того, важнейшие решения, например, решение о введении тромболитика или проведении первичного ЧКВ, не должны откладываться до получения информации об уровне тропонина. Определение маркеров острого повреждения миокарда необходимо для подтверждения нозологического диагноза — ИМнСТ.

Рекомендуется использовать количественное (не качественное или полуколичественное) определение уровня сердечных тропонинов. Качественные и полуколичественные методики не позволяют оценить изменения концентрации этих маркеров, что необходимо для постановки нозологического диагноза (ИМнСТ).

Высокочувствительные методы определения (т.е. позволяющие обнаружить сердечный тропонин у ~50–95% здоровых людей), выполненные на автоматических анализаторах, обеспечивают более высокую диагностическую точность по сравнению с тестами в формате исследований по месту оказания медицинской помощи (point of care, POC). Большинство POC-тестов не могут считаться высокочувствительными, демонстрируют более низкую диагностическую точность и прогностическое значение отрицательного результата. Однако они имеют преимущество в быстром получении результата, Рандомизированное исследование с участием пациентов низкого риска с подозрением на острый ИМ и появлением симптомов за ≥ 2 ч до вызова скорой помощи (СМП) показало, что использование стратегии исключения острого ИМ на догоспитальном этапе (однократное измерение тропонина стандартным POC-тестом) приводило к значительному снижению 30-дневных затрат на лечение и имело сопоставимую частоту серьезных неблагоприятных сосудистых событий при сравнении со стратегией исключения при стандартном протоколе в отделении неотложной помощи [13].

В целом автоматизированные методы исследования высокочувствительного тропонина предпочтительны, однако быстро развивающаяся система POC-тестирования в ближайшее время заставит переоценить это предпочтение, когда станут клинически доступны более тщательно проверенные высокочувствительные POC-тесты [9].

Преходящее повышение уровня сердечного тропонина в крови свидетельствует об остром повреждении миокарда вне зависимости от причины, которая может быть связана как с первичным ограничением коронарного кровотока, так и другими, в т.ч. внесердечными, факторами (Приложение А3. Причины повышения концентрации сердечного тропонина в крови). Повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина выше 99-го перцентиля верхней референсной границы у лиц без его исходного повышения, либо повышение концентрации сердечного тропонина $>20\%$ при его ранее стабильно повышенном уровне (вариабельность была $\leq 20\%$) при наличии критериев ишемии миокарда свидетельствует об остром ИМ (Приложение А3. Причины повышения концентрации сердечного тропонина в крови).

Оценка уровня сердечных тропонинов считается более чувствительным и специфичным методом, чем определение МВ-фракции креатинфосфокиназы или миоглобина. Последний не рекомендуется для использования, т.к. не является кардиоспецифичным маркером.

• У всех пациентов с подозрением на ИМпСТ рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови, анализа крови биохимического общетерапевтического (общий белок, мочеви́на, общий билирубин, определение активности аспаратами́нотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови), общего (клинического) анализа мочи в рамках первичного обследования при поступлении в стационар и, при необходимости, последующего динамического наблюдения во время госпитализации [14-17].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 4)

Комментарии. У всех пациентов с подозрением на ИМпСТ при поступлении в стационар рекомендуется исследование общего (клинического) анализа крови с оценкой уровней общего гемоглобина и гематокрита, а также уровней эритроцитов и тромбоцитов. Выявление сниженного уровня общего гемоглобина, эритроцитов и/или тромбоцитов в крови является признаком повышенного геморрагического риска; при высоком уровне тромбоцитов повышен риск раннего тромбоза стента. В период госпитализации лабораторные исследования следует повторять при наличии клинической необходимости.

• Всем пациентам с подозрением на ИМпСТ для оценки риска ишемических и геморрагических событий, а также для обеспечения безопасности лечения рекомендуется исследование уровня креатинина в крови при поступлении в стационар и далее при наличии клинической необходимости с расчетом скорости клубочковой фильтрации, а в случае назначения прямых оральных антикоагулянтов еще клиренса креатинина (КлКр) [18, 19].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Уровень креатинина в крови и расчетный показатель состояния фильтрационной функции почек важны для выбора дозы ряда лекарственных средств (выбор критерия почечной функции определяется Инструкцией к применению лекарственного средства). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) используется в диагностике хронической болезни почек (ХБП) и важна для оценки риска ишемических и геморрагических событий.

• У всех пациентов с подозрением на ИМпСТ рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови натощак, скрининг на наличие сахарного диабета (СД) (исследование обмена глюкозы; проведение глюкозотолерантного теста; исследование уровня гликированного гемоглобина в крови), а также повторное исследование уровня глюкозы в крови при СД в анамнезе или гипергликемии при госпитализации с целью оценки риска неблагоприятного исхода [20-25].

ЕОК 1аВ (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Уровень глюкозы в крови важен также для определения необходимости использования сахароснижающих лекарственных средств и выбора их дозы. В период госпитализации оценку концентрации

глюкозы в крови следует повторять при наличии клинической необходимости.

• Пациентам с ИМпСТ рекомендуется как можно быстрее после госпитализации, предпочтительно в первые 24 ч, выполнить анализ крови для оценки нарушений липидного обмена биохимический (исследование уровня холестерина (ХС) крови, уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов) для последующего сопоставления с уровнями липидов, достигнутыми при использовании гиполипидемических лекарственных средств [26-28].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Необходимо определить как минимум уровень ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и триглицеридов.

• У всех пациентов с ИМпСТ для обеспечения безопасности лечения рекомендуется определение содержания электролитов крови (минимально — исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, оптимально — исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови) и, при наличии клинической необходимости, исследование кислотно-основного состояния и газов крови с коррекцией и повторной оценкой при наличии отклонений от нормальных величин [29, 30, 31].

ЕОК 1бС (УУР С, УДД 4)

Комментарии. В период госпитализации оценку концентрации электролитов в крови следует повторять при наличии клинической необходимости.

• Всем пациентам с ИМпСТ, поступающим в стационар, рекомендуется выполнение коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбиновый индекс, фибриноген), определение международного нормализованного отношения (МНО), в случае приема варфарина, а также для прогноза риска периперационных кровотечений и величины кровопотери — резус фактора, определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к. Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови, определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ)-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови всем пациентам с ИМпСТ для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом [9, 32-40].

РКО 1С (УУР С, УДД 4)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• В течение 10 мин от начала ПМК с пациентом с подозрением на ОКС для определения типа ОКС и дифференциальной диагностики с иными заболеваниями рекомендуется регистрация ЭКГ на месте ПМК и интерпретация ЭКГ данных квалифицированным специалистом (медицинским работником) [2, 41–43].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Если у медицинского персонала ПМК возникают сложности с интерпретацией ЭКГ на месте регистрации, рекомендуется расшифровка, описание и интерпретация данных ЭКГ-исследования с применением телемедицинских технологий. Повторная регистрация ЭКГ на этапе ПМК может быть целесообразна в случае изменения характера болевого синдрома или клиники ОКС.

• У всех пациентов с подозрением на ИМпСТ для определения типа ОКС и дифференциальной диагностики с иными заболеваниями рекомендуется зарегистрировать ЭКГ в покое как в минимум в 12 стандартных отведениях [43–47].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Если изменения на ЭКГ в 12 стандартных отведениях неинформативны (нет смещения сегмента ST, достаточного для постановки диагноза), а по клиническим данным предполагается наличие острой ишемии/повреждения миокарда, рекомендуется использовать дополнительные отведения, такие как V_7-V_9 и V_3R-V_4R . При неинформативной ЭКГ у пациентов с сохраняющимся подозрением на ОКС, продолжающимися или возобновляющимися симптомами для своевременного выявления ишемических изменений рекомендуется регистрировать ЭКГ повторно (например, с интервалами в 15–30 мин в течение первого часа) или начать мониторинг смещения сегмента ST в 12 отведениях.

• Рекомендуется использовать дополнительные отведения ЭКГ (V_3R-V_4R и/или V_7-V_9) у пациентов с ИМпСТ нижней стенки ЛЖ и/или при подозрении на ИМ ПЖ и/или задней стенки ЛЖ для диагностики распространения зоны инфаркта на ПЖ и/или задние отделы ЛЖ [48–50].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

• У пациентов с ИМпСТ для своевременного выявления и устранения нарушений ритма сердца рекомендуется скорейшее начало мониторингирования ЭКГ (мониторирование ЭКГ данных) [51–54].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

• Всем пациентам с ИМпСТ, поступившим в первые 48 ч от начала заболевания, рекомендуется мониторингирование ЭКГ данных не менее 24 ч для оценки эффективности лечения и своевременного выявления осложнений [9, 51, 54].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Целесообразность более длительного мониторингирования ЭКГ, а также целесообразность и продолжительность мониторингирования ритма сердца у пациентов с ИМпСТ, а также поступивших позднее 48 ч от начала заболевания, определяется тяжестью клинического состояния и риском развития жизнеугрожающих аритмий. К пациентам с ИМпСТ с высоким риском жизнеугрожающих аритмий относятся пациенты: с известным анамнезом желудочковой аритмии до ИМ, с поздним поступлением (>12 ч от начала заболевания), с низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($\leq 40\%$), с неоптимальным результатом реперфузионной терапии, с осложнениями при выполнении ЧКВ.

• Всем пациентам с ИМпСТ при наличии высокого риска возникновения ЖТ/ФЖ рекомендуется мониторингирование ритма сердца >24 ч [47].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. К пациентам с ИМпСТ с высоким риском жизнеугрожающих аритмий относятся пациенты: с известным анамнезом желудочковой аритмии до ИМ, с поздним поступлением (>12 ч от начала заболевания), с низкой ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$), с неоптимальным результатом реперфузионной терапии, с осложнениями при выполнении ЧКВ.

• Пациентам с ОКСпСТ/ИМпСТ для решения вопроса о необходимости выполнении ЧКВ рекомендуется КГ, обязательная как в рамках стратегии первичного ЧКВ, так и в рамках стратегии фармакоинвазивного подхода [55, 56].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Основная задача КГ — обнаружение острой окклюзии или осложненного стеноза КА для последующего устранения этого поражения с помощью ЧКВ (или обхода места окклюзии с помощью операции КШ).

• Всем пациентам с ИМпСТ для подтверждения диагноза, оценки тяжести поражения, проведения дифференциальной диагностики, выявления осложнений и определения прогноза рекомендуется выполнить трансторакальную ЭхоКГ с обязательной оценкой ФВ ЛЖ, оптимально — в первые сутки госпитализации [9, 57–60].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Выполнение ЭхоКГ (как минимум ультразвуковое исследование (УЗИ)-ассистированного обследования) не должно задерживать транспортировку пациента на КГ. ЭхоКГ необходима для оценки функции и геометрии ЛЖ, а также для распознавания таких осложнений, как тромбоз полости ЛЖ, разрывы сердца, нарушение функции клапанов сердца (в частности, митральная регургитация), ИМ ПЖ, перикардит. При подозрении на разрыв миокарда (наружный или внутренний) или расслоение восходящего отдела аорты ЭхоКГ рекомендуется экстренно выполнить до проведения КГ. Оценка динамики локальной и глобальной функции сердца помогает уточнить эффективность

лечения. Кроме того, данные ЭхоКГ, прежде всего ФВ ЛЖ, необходимы для определения прогноза заболевания.

- Магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца с контрастированием при ИМпST рекомендуется рассмотреть в качестве дополнительного метода для уточнения локализации и объема поражения миокарда при относительно небольших его размерах, а также для дифференциальной диагностики поражений миокарда — при наличии технических возможностей [61–67].

ЕОК ПбВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. МРТ сердца с контрастированием не рекомендуется в качестве рутинного метода обследования пациентов с ИМпST. Она позволяет подтвердить наличие очага некроза в миокарде, дифференцировать ишемическую или воспалительную (миокардит) природу поражения, подтвердить или отвергнуть наличие синдрома такоцубо, является эталонным методом трехмерной оценки морфологии и функции камер сердца, а также клапанного аппарата. Дополнительное преимущество метода — отсутствие лучевой нагрузки. Однако технические сложности выполнения ограничивают его применение в остром периоде заболевания. Необходимость и возможность выполнить МРТ сердца не может быть основанием для задержки с проведением КГ.

- МРТ сердца рекомендуется в случае неадекватной визуализации другими методами верхушки ЛЖ у пациентов с высокой вероятностью наличия тромба ЛЖ — при наличии технических возможностей [68, 69].

ЕОК ПвС (УУР В, УДД 2)

- Компьютерно-томографическая КГ не рекомендуется как рутинный метод обследования при ИМпST [9, 70–76].

ЕОК ПбВ (УУР В, УДД 2)

- КТ сердца, КТ органов грудной полости с внутривенным (в/в) болюсным контрастированием, вентрикулография сердца, скintiграфия миокарда, аортография (брюшная аортография; панаортография) не рекомендуются как рутинные методы обследования при ИМпST [9, 77–79].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Обследование с в/в введением контраста может оказаться полезным для дифференциальной диагностики, позволяя выявить отличные от ИМ угрожающие жизни состояния (расслоение аорты, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), пневмоторакс и пр.). В отдельных случаях расслоение аорты может сопровождаться развитием ИМ за счет вовлечения в расслоение КА, что может быть выявлено при компьютерно-томографической КГ или аортографии.

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Стратификация риска неблагоприятного исхода

Несмотря на наличие многочисленных шкал оценки риска неблагоприятных исходов (GRACE, TIMI,

DYNAMIC TIMI, CADILLAC, PAMI, Zwolle), научно обоснованных подходов, улучшающих исходы лечения ИМпST за счет конкретных действий в период госпитализации и после нее, основанных на оценке риска с помощью этих шкал, не существует. Индивидуальный риск неблагоприятного исхода определяется локализацией и распространенностью ИМ (оцениваются по данным ЭКГ и ЭхоКГ), наличием многососудистого поражения КА, осложнений данного ИМ, своевременностью и полноценностью реперфузии миокарда, возрастом и сопутствующими состояниями (прежде всего — нарушенной функцией почек и наличием/отсутствием СД). Факт и успешность реперфузионной терапии, наличие устойчивых желудочковых аритмий, СН и/или низкой ФВ ЛЖ, определяют целесообразность и сроки имплантации КВД.

- Рутинная стратификация риска неблагоприятных исходов с помощью шкал у пациентов с ИМпST в период госпитализации не рекомендуется из-за отсутствия доказанно эффективных вмешательств, основанных на результатах данной стратификации [9].

ЕОК ПС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У отдельных пациентов с ИМпST с успешным первичным ЧКВ при принятии решения о ранней (в пределах 72 ч от поступления) выписке может быть рассмотрено использование шкалы Zwolle (Приложение Г2) [80, 81].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Реперфузионное лечение заболевания

Тромботическая окклюзия крупной КА, являющаяся следствием повреждения АСБ, — общепризнанный основной патогенетический механизм развития ИМпST. Локализация и стойкость окклюзии определяют размер некроза миокарда, напрямую связанный с риском смерти от основных осложнений ИМ (СН, потенциально фатальных нарушений ритма и проводимости сердца, разрыва миокарда). Устранение острой окклюзии и восстановление проходимости КА (реперфузия) являются основой лечения пациентов с ОКСпST/ИМпST. Поэтому сразу после установления диагноза "ОКСпST" все пациенты (независимо от возраста или половой принадлежности) должны рассматриваться как кандидаты на реперфузионную терапию. В настоящее время реперфузионное лечение при ОКСпST/ИМпST предусматривает использование двух стратегий: первичного ЧКВ и фармакоинвазивного подхода, включающего последовательное применение ТЛТ и ЧКВ. Выбор между этими двумя стратегиями определяется, прежде всего, доступностью подразделений, способных организовать своевременное ЧКВ.

3.1.1. Выбор стратегии реперфузионного лечения заболевания

• Реперфузионная терапия для снижения риска смерти рекомендуется всем пациентам с ИМпСТ и длительностью симптомов <12 ч [82, 83].

ЕОК IА (УУР С, УДД 4)

• Для снижения риска смерти рекомендуется выполнение первичного ЧКВ как предпочтительной реперфузионной стратегии в первые 12 ч от начала развития ИМпСТ, если ожидаемое время от момента постановки диагноза до проведения проводника в просвет инфаркт-связанной КА не превышает 120 мин [83-86].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Проведение первичного ЧКВ в более поздние сроки (ожидаемое время от момента постановки диагноза до проведения проводника в просвет инфаркт-связанной КА превышает 120 мин) приводит к значительному повышению смертности, поэтому нужно строго придерживаться рекомендованного алгоритма. В случае проведения первичного ЧКВ следует укладываться во временной интервал от постановки диагноза до введения проводника в просвет КА. В учреждении, реализующем первичные ЧКВ, это время не должно превышать 60 мин, а у пациентов, переведенных из "неинвазивных" учреждений, — 90 мин. Не следует рассматривать в качестве ограничений/противопоказаний к первичному ЧКВ возраст, указания на нарушенную азотвыделительную функцию почек, сопутствующие заболевания и состояния. Как относительные противопоказания к ЧКВ могут рассцениваться непереносимость рентгенконтрастных веществ и чрезвычайно высокая масса тела пациента (превышающая ограничения, заявленные производителем ангиографической установки). В этих случаях возможна вынужденная ТЛТ без последующего ЧКВ.

• Рутинная стратегия первичного ЧКВ для снижения риска ишемических событий рекомендована у пациентов, поступивших в интервале 12-48 ч от начала симптомов ИМпСТ [87-91].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с ИМпСТ вне зависимости от его давности реперфузионная терапия (а именно ЧКВ) рекомендуется в случае продолжающейся ишемии, нестабильной гемодинамики (кардиогенного шока), жизнеугрожающих аритмии, нарушении проведения сердечного импульса [92].

ЕОК IС (УУР С, УДД 4)

• Если от начала ИМпСТ прошло >48 ч, рутинное реперфузионное лечение (ЧКВ или КШ) инфаркт-связанной КА не рекомендуется при ее полной окклюзии и отсутствии дополнительных клинических оснований для вмешательства (продолжающейся или рецидивирующей ишемии миокарда, симптомов тяжелой СН, угрожающих жизни нарушений ритма сердца) [87, 93, 94].

ЕОК IIIА (УУР А, УДД 2)

• В связи с важностью критериев времени в выборе стратегии реперфузионного лечения у пациентов с ИМпСТ рекомендуется всем медицинским учреждениям, оказывающим медицинскую помощь пациентам с ИМпСТ, и службе СМП фиксировать и контролировать на соответствие рекомендациям указанные в данном документе временные интервалы как при выполнении реперфузионной терапии, так и при отказе от нее [9].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется обучение бригад СМП распознаванию характерных для ИМпСТ изменений на ЭКГ, выбору стратегии реперфузионного лечения (фармакоинвазивный подход или транспортировка в стационар для выполнения первичного ЧКВ), определению показаний и противопоказаний для системной ТЛТ при ИМпСТ, технике в/в введения лекарственных средств для ТЛТ, сердечно-легочной реанимации и наружной дефибрилляции [9].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

3.1.2. Первичное ЧКВ

• При выполнении первичного ЧКВ у пациентов с ИМпСТ для снижения риска смерти рекомендуется обязательное вмешательство на ИСА [55, 95].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

• При выполнении КГ и ЧКВ у пациентов с ИМпСТ в качестве предпочтительного сосудистого доступа рекомендуется доступ через лучевую артерию с целью снижения риска развития кровотечений, смерти, крупных сердечно-сосудистых осложнений и осложнений в месте пункции — при условии освоения этого доступа в данном учреждении [96-99].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

• Для снижения риска рецидива ИМ и необходимости в повторной реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при первичном ЧКВ рекомендуется предпочесть транслюминальную баллонную ангиопластику со стентированием КА изолированной процедуре транслюминальной баллонной ангиопластики (без стентирования) КА [100, 101].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Метаанализы не выявили преимущества стентирования КА перед ангиопластикой КА на уровне снижения риска смерти. Большая часть доказательной базы, указывающей на преимущество ЧКВ перед ТЛТ на уровне смертности, получена при использовании баллонной ангиопластики (без стентирования) КА. Поэтому воздерживаться от ЧКВ в виде баллонной ангиопластики, ссылаясь на отсутствие подходящих стентов, не оправдано.

В особых случаях поражения инфаркт-связанной КА (коронарная эмболия, эктазированной КА, спонтанная диссекция КА, вмешательство на ранее стентированном сегменте КА, диффузное поражение дистальных

сегментов КА) ее реканализация может быть проведена без использования коронарного стентирования.

- При выполнении транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием КА у пациентов с ИМпСТ для снижения риска рецидива ИМ, тромбоза стента***, необходимости в повторной реваскуляризации рекомендуется использовать СВЛ*** нового поколения, вне зависимости от длительности и состава планируемой антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [101-105].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

- Из-за отсутствия значимого влияния на риск ишемических событий и возможного увеличения риска инсульта у пациентов с ИМпСТ при выполнении ЧКВ рекомендуется воздержаться от рутинного использования процедуры эндоваскулярной тромбоэктомии аспирационной (син.: тромбоаспирации) [106].

ЕОК IIIА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Решение о выполнении тромбоаспирации в начале или по ходу ЧКВ может быть принято на основании индивидуальных ангиографических и клинических данных пациента.

- Инвазивная функциональная оценка значимости других поражений в инфаркт-связанной КА у пациентов с ИМпСТ во время первичного ЧКВ не рекомендована [107-114].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 2)

- У гемодинамически стабильных пациентов с ИМпСТ и многососудистым поражением коронарного русла во время первичного ЧКВ или в течение 45 дней после первичного вмешательства для снижения суммарного риска ишемических событий (смерть, рецидив ИМ или необходимость в повторной реваскуляризации) рекомендуется ЧКВ на неинфаркт-связанных КА в случае выявления в них гемодинамически значимых изменений [115-122].

ЕОК IА (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Показания к полной реваскуляризации при ИМпСТ основываются на результатах ряда клинических исследований, таких как PRAMI [115], CyLPRIT [119], DANAMI-3-PRIMULTI [116], COMPARE-ACUTE [120] и COMPLETE [118]. В последнем у пациентов с ИМпСТ и многососудистым поражением КА выполнение этапного (второго) ЧКВ на не-ИСА приводило к значительному снижению суммарной частоты неблагоприятных событий (ИМ, сердечная смерть, повторная реваскуляризация) при сравнении с тактикой консервативного лечения после первичного ЧКВ. При этом этапное ЧКВ в исследовании COMPLETE [118] проводилось как в период госпитализации, так и после выписки (в пределах 45 сут. после первичного ЧКВ). При сравнении ЧКВ не-ИСА во время первичного ЧКВ и этапного вмешательства (в течение 6 дней после индексной процедуры) в исследовании BIOVASC [121] оба подхода имели сопоставимые результаты по смертности, однако в группе этапной реваскуляризации отмечалась досто-

верно большая частота ИМ и незапланированных реваскуляризаций. Преимущества полной реваскуляризации на основании функциональной оценки значимости стенозов были продемонстрированы в исследовании FIRE [122], где многососудистая реваскуляризация у пожилых пациентов имела достоверное преимущество перед реваскуляризацией только инфаркт-связанной КА.

Измерение фракционного резерва кровотока (ФРК) с применением гиперемических агентов, таких как #трифосаденин (в/в 140 или 180 мкг/кг/мин или интракоронарно 20 или 40 мкг для одной КА) и #напаверин (интракоронарно 12-20 мг для левой КА и 8-20 мг для правой КА) [123-126], и/или моментального резерва кровотока является стандартом оценки функциональной значимости пограничных (40-90%) стенозов КА.

Стеноз считается функционально значимым при показателе ФРК $\leq 0,8$, при показателе моментального резерва кровотока $\leq 0,89$.

В ряде исследований ФРК продемонстрировал эффективность применения для оценки функциональной значимости стенозов и у данной категории (ИМпСТ) пациентов. В исследовании FRAME-AMI [114] было продемонстрировано преимущество применения ФРК в снижении частоты общей смертности, повторного ИМ и незапланированной реваскуляризации. Напротив, исследование FLOWER-MI [107] не продемонстрировало преимущества применения ФРК в снижении частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Также в ряде наблюдений было показано, что у пациентов с ОКС может происходить неточная функциональная оценка значимости поражений, т.к. восстановление микроциркуляции происходит не ранее чем через 24 ч от начала ИМ [108, 109]. Поскольку представленные в настоящее время результаты исследований противоречивы, целесообразность использования ФРК у пациентов с ОКС остается предметом дальнейшего изучения. Тем не менее измерение ФРК может применяться при выполнении этапной реваскуляризации (в течение 45 дней от начала ИМпСТ) с хорошими клиническими результатами, продемонстрированными в исследовании FIRE [122], где основанная на ФРК реваскуляризация у пожилых пациентов имела достоверное преимущество перед реваскуляризацией только инфаркт-связанной КА.

- Решение о реваскуляризации неинфаркт-связанной КА во время первичного ЧКВ у пациентов с ИМпСТ рекомендуется принимать на основании ангиографической оценки значимости поражения [108, 113, 127].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

- УЗИ КА внутрисосудистое (ВСУЗИ) или оптическую когерентную томографию (ОКТ) КА рекомендуется рассмотреть в качестве вспомогательных инструментов во время ЧКВ у пациентов с ИМпСТ для улучшения непосредственных и отдаленных результатов вмешательства, при наличии технических возможностей [128-135].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. В ряде крупных метаанализов и рандомизированных исследований внутрисосудистая визуализация (ВСУЗИ, ОКТ) продемонстрировала достоверное влияние на отдаленные результаты стентирования КА с точки зрения профилактики тромбоза и рестеноза стента. В одном из наиболее крупных метаанализов [136], посвященном сравнению отдаленных исходов у пациентов при стентировании КА с использованием различных методов внутрисосудистой визуализации, ВСУЗИ-контроль приводил к достоверному снижению частоты сердечно-сосудистой смертности, повторных ИМ и тромбоза стента. Внутрисосудистая визуализация может быть полезна для определения инфаркт-связанного поражения КА при неочевидности ангиографических данных и для оптимизации ЧКВ.

3.1.3. Фармакоинвазивный подход

Фармакоинвазивная стратегия заключается в догоспитальной ТЛТ с последующей КГ с намерением выполнить ЧКВ в ИСА ("спасающее" ЧКВ — немедленное ЧКВ при отсутствии свидетельств реперфузии миокарда после ТЛТ или появлении жизнеугрожающих состояний; "раннее рутинное" ЧКВ — в ближайшие 2-24 ч после успешной ТЛТ).

Все случаи системной ТЛТ (эффективной и неэффективной) должны рассматриваться только как начальная часть стратегии реперфузии в рамках фармакоинвазивного подхода, предусматривающего последующее выполнение ЧКВ (спасающего, срочного или отсроченного) в пределах суток от проведения ТЛТ, а не полноценная замена первичному ЧКВ.

Режимы дозирования тромболитических средств приведены в Приложении А3. Тромболитики и режимы их дозирования при ИМпСТ.

- Если первичное ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 мин от момента постановки диагноза ОКСпСТ/ИМпСТ и прошло не более 12 ч от начала симптомов, рекомендуется максимально быстрое (в пределах 10 мин от постановки диагноза) начало в/в введения лекарственных препаратов для ТЛТ (син.: системной ТЛТ; группа В01А — антитромботические средства) при отсутствии противопоказаний к ТЛТ [84, 86].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Введение тромболитика должно быть начато в пределах 10 мин от постановки диагноза (время, отведенное на организацию ТЛТ, выбрано на основании медианы подобного времени (9 мин), зарегистрированной в исследовании STREAM, показавшем сходные исходы лечения при стратегии первичного ЧКВ и стратегии с фармакоинвазивным подходом) [56].

ЭКГ-критерии применения ТЛТ:

1. Остро возникшие подъемы сегмента ST на уровне точки J как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях, за исключением от-

ведений V_2 - V_3 , где элевация сегмента ST должна составлять $\geq 0,2$ мВ у мужчин в возрасте 40 лет и старше, $\geq 0,25$ мВ у мужчин моложе 40 лет или $\geq 0,15$ мВ у женщин (при отсутствии гипертрофии ЛЖ или блокады ЛНПГ);

2. Впервые (или предположительно впервые) возникшая полная блокада ЛНПГ.

Абсолютные противопоказания к ТЛТ:

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;

- ишемический инсульт в предшествующие 6 мес.;

- повреждения или новообразования центральной нервной системы, артериовенозные мальформации центральной нервной системы;

- 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 некомпенсируемых сосудов, биопсия печени, спинномозговая пункция в течение предыдущих 24 ч.

Относительные противопоказания к ТЛТ:

- транзиторная ишемическая атака в предыдущие 6 мес.;

- прием пероральных антикоагулянтов;

- беременность и 1-я неделя после родов;

- рефрактерная АГ: систолическое АД > 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД > 110 мм рт.ст.;

- тяжелое заболевание печени;

- инфекционный эндокардит;

- травматичная или длительная сердечно-легочная реанимация;

- обострение язвенной болезни.

- При условиях, оправдывающих системную ТЛТ как начальную стратегию реперфузии (см. выше) у пациентов с ИМпСТ, при отсутствии противопоказаний к ней и при наличии возможностей (обученный персонал, наличие тромболитика, наружного дефибриллятора, средств для сердечно-легочной реанимации) для снижения риска смерти рекомендуется в/в введение лекарственных препаратов для ТЛТ на догоспитальном этапе (син.: догоспитальная ТЛТ) [137-139].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

- Всем пациентам с ИМпСТ, получающим системную ТЛТ (догоспитально или в стационаре без возможности выполнения ЧКВ), для снижения риска смерти рекомендована незамедлительная госпитализация или незамедлительный перевод в медицинские учреждения, реализующие ЧКВ в круглосуточном режиме [140-143].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. В период 12-24 ч от начала симптомов ИМпST при невозможности выполнения ЧКВ, сохранении симптомов и признаков трансмуральной ишемии (подъемов сегмента ST на ЭКГ) и отсутствии противопоказаний к ТЛТ рекомендуется рассмотреть возможность проведения ТЛТ у отдельных пациентов (под угрозой большая зона миокарда и/или гемодинамическая нестабильность) для снижения риска смерти [9, 144, 145].

- В случае применения системной ТЛТ при ИМпST для уменьшения риска смерти рекомендуется предпочесть фибринспецифичные тромболитики нефибринспецифичным [146].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Доказательство преимущества фибринспецифичного тромболитика (алтеплазы**) перед нефибринспецифичным (стрептокиназой) на уровне смертности продемонстрировано только в одном исследовании и не подтверждено при последующих метаанализах. Предпочтительность фибринспецифичных тромболитиков в данном случае определяется не столько большей эффективностью, сколько неудачным профилем переносимости стрептокиназы (аллергические реакции и способность вызывать артериальную гипотонию) и непредсказуемой угрозой нейтрализации ее эффектов специфическими антителами (у отдельных пациентов).

- У пациентов с ИМпST старше 75 лет при выборе для системной ТЛТ тенектеплазы** рекомендуется использование половины ее стандартной дозы [56, 147].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У больных с ИМпST старше 75 лет в случае использования тенектеплазы** для снижения риска кровотечений, прежде всего внутримозговых, возможно использование половинной дозы данного тромболитика [56, 147].

- При безуспешной системной ТЛТ у пациентов с ИМпST (через 60-90 мин от начала в/в введения тромболитика нет снижения подъема сегмента ST на ЭКГ или снижение <50% от исходного подъема ST) для восстановления проходимости КА, предотвращения рецидива ИМ и СН рекомендуется срочная КГ с намерением выполнения "спасающего" ЧКВ и не рекомендуется повторная системная ТЛТ [148-152].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. В исследованиях, посвященных сравнению "спасающего" ЧКВ и консервативного (без ЧКВ) ведения пациентов с ИМпST после неэффективной ТЛТ, помимо снижения рисков рецидива ИМ и СН, отмечена статистически незначимая тенденция к меньшей смертности при выполнении "спасающего" ЧКВ.

- У пациентов с ИМпST рекомендуется срочная КГ с намерением выполнения "спасающей" ЧКВ до времени оценки эффективности системной ТЛТ (60-90 мин от ее начала) при появлении признаков гемодинамической (ОСН) или электрической (жизнеугрожающие аритмии) нестабильности, прогрессирующей ишемии или нестихающей боли в груди

[148-152].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

- После успешной системной ТЛТ у пациентов с ИМпST рекомендуется ранняя (2-24 ч после окончания ТЛТ) КГ с намерением выполнить "раннее рутинное" ЧКВ в ИСА (для снижения рецидива ИМ, суммарного риска рецидива ИМ и смерти, а также для снижения риска повторной ишемии миокарда) [141, 142].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Критерии успешности ТЛТ многочисленны, но на практике используется оценка изменения положения сегмента ST в наиболее информативном отведении ЭКГ (там, где на исходной ЭКГ смещение сегмента вверх было наибольшим). Желательно полное исчезновение подъема сегмента ST через 90 мин от начала ТЛТ, но для признания ТЛТ эффективной достаточно снижения подъема сегмента ST на ≥50% от исходного. В исследованиях по оценке эффектов "подготовленного" ЧКВ пациенты в рамках такой стратегии получали не только ТЛТ, но и блокатор гликопротеинового Пб/IIIa (ГП, Пб/IIIa) рецептора. В настоящее время "подготовленное" ЧКВ не рекомендовано, т.к. в неоднократных сравнениях его со "стратегией первичного ЧКВ" либо отсутствовали какие-либо преимущества, либо регистрировалась более высокая частота неблагоприятных исходов, включая увеличение риска кровотечений и смерти.

- При рецидиве ишемии миокарда или других признаках реокклюзии (электрическая или гемодинамическая нестабильность) после первоначально успешной ТЛТ у пациентов с ИМпST для снижения риска смерти рекомендуется отказаться от тактики "раннего рутинного" ЧКВ (плановое выполнение в течение 2-24 ч после окончания ТЛТ) и выполнить срочную КГ для решения вопроса о целесообразности и объеме ЧКВ [153, 154].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Если у пациента с ИМпST не удалось по каким-либо причинам выполнить КГ и ЧКВ до 24 ч после окончания ТЛТ, рекомендуется выполнить КГ и определиться с необходимостью ЧКВ в более поздний период госпитализации (для уменьшения риска рецидива ИМ) [153].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Технические рекомендации по выполнению ЧКВ после ТЛТ совпадают с таковыми для первичного ЧКВ (Раздел 3.1.2 "Первичное чрескожное коронарное вмешательство").

3.1.4. Защита почек при ЧКВ

- У пациентов с ИМпST и СД рекомендуется принимать во внимание более высокий риск развития контраст-индуцированной нефропатии, что необходимо учитывать при выборе объема рентгеноконтрастных препаратов, а также при принятии

решения об использовании активной профилактики (гидратация), если это позволяет состояние пациента [9, 155-158].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Если пациент получает метформин** и/или ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, после КГ/ЧКВ можно ожидать ухудшения фильтрационной функции почек. Поэтому до КГ/ЧКВ метформин** рекомендуется отменить, а в случаях, когда вмешательства нельзя отсрочить, тщательно мониторировать фильтрационную функцию почек.

• При выполнении КГ/ЧКВ у пациентов ИМпСТ с умеренной или тяжелой ХБП рекомендуется гидратация изотоническим раствором натрия хлорида** и применение низко- или изоосмолярного контрастного вещества (в минимальном объеме) для профилактики острого повреждения почек [155, 157-162].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с умеренной или тяжелой ХБП (рСКФ 15-44 мл/мин/1,73 м²) рекомендуется ограничить объем вводимого контрастного вещества (соотношение объема контраста к рСКФ <3,7). Если ожидаемый объем контрастного вещества во время КГ/ЧКВ превышает 100 мл, рекомендуется гидратация с использованием изотонического раствора натрия хлорида** — в/в инфузия со скоростью 1 мл/кг/ч за 12 ч до процедуры (если это возможно) и как минимум 24 ч после ее окончания (для пациентов с ФВ ЛЖ ≤35% или хронической СН (ХСН) >II функционального класса (ФК) по NYHA (New York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца)) — 0,5 мл/кг/ч). Возможно также использование методик с гидратацией под контролем центрального венозного давления (ЦВД) или в/в введением фуросемида** с восполнением объема потерянной жидкости изотоническим раствором натрия хлорида**.

У пациентов с тяжелой ХБП (рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) может быть рассмотрена целесообразность профилактической гемофильтрации за 6 ч до ЧКВ (если это возможно) с замещением жидкости со скоростью 1000 мл/ч без ее потери и гидратация как минимум 24 ч после процедуры.

3.1.5. Спонтанная диссекция КА

Спонтанная диссекция КА — это неатеросклеротическое поражение КА, характеризующееся отслоением интимы артерии с формированием субинтимальной гематомы и обструкцией просвета артерии спонтанной (неятрогенной) природы. Спонтанная диссекция КА встречается примерно в 4% случаев всех ОКС, преимущественно у женщин младше 60 лет. Существует 3 ангиографических типа спонтанных диссекций КА: 1 тип — наличие нескольких визуальных просветов в КА; 2 тип — наличие протяженного гладкого поражения, формирующегося за счет объемной интрамуральной гематомы; 3 тип — локальный стеноз, который выглядит как АСБ.

Клинические проявления спонтанной диссекции КА не отличаются от таковых при атеротромбозе, в связи с чем первичная стратегия соответствует стандартным рекомендациям по лечению больных с ОКС (в т.ч. с ИМпСТ). Наиболее точными методами для подтверждения спонтанной диссекции КА во время КГ являются внутрисосудистые методы визуализации (ВСУЗИ и ОКТ).

• При тотальной обструкции КА, обусловленной наличием спонтанной диссекции, при гемодинамической нестабильности пациента, сохранении признаков ишемии, высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, рекомендованной стратегией реваскуляризации является выполнение ЧКВ с использованием баллонной дилатации и/или имплантации коронарного СВЛ*** для восстановления коронарного кровотока [163, 164].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Стратегии эндоваскулярного лечения пациентов со спонтанными диссекциями КА в настоящее время не определены. Основные технические аспекты эндоваскулярного лечения пациентов со спонтанными диссекциями отражены в консенсусном документе ЕОК [165], согласно которому для подтверждения спонтанных диссекций (наличия ложного просвета и/или интрамуральной гематомы) как причины обструкции КА следует рассмотреть выполнение ВСУЗИ или ОКТ [165-167]. Внутрисосудистые методы визуализации обладают высоким разрешением и позволяют достоверно установить наличие диссекции, её тип, и определить степень компрометации просвета и позицию интракоронарного проводника (в истинном или ложном просвете).

У пациентов со спонтанной диссекцией КА при отсутствии обструкции КА, низком риске повторных событий и отсутствии признаков ишемии, рекомендуется оптимальная медикаментозная терапия до заживления спонтанной диссекции [167-170].

3.1.6. КШ

КШ у пациентов с ИМпСТ имеет ограниченное применение и не рассматривается среди основных подходов к реперфузии миокарда. Оно не изучалось у подобных пациентов в рандомизированных исследованиях. Тем не менее в отдельных случаях ИМпСТ в различные сроки от начала заболевания может обсуждаться и должно выполняться КШ.

• С целью снижения риска смерти у пациентов с ИМпСТ и продолжающейся или рецидивирующей ишемией миокарда при невозможности выполнения ЧКВ или безуспешном ЧКВ рекомендуется неотложное КШ [94, 153, 154].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Специальных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих чрескожную и хирургическую реваскуляризацию у пациентов с ОКС,

не проводилось. При ИМпСТ неотложное КШ следует рассматривать только в том случае, если первичное ЧКВ невозможно, особенно при наличии продолжающейся ишемии или больших участков пораженного миокарда [171].

- С целью снижения риска смерти и рецидива ИМ у пациентов с ИМпСТ и осложнениями ЧКВ (неудачное раскрытие стента, перелом стента, рецидивирующий острый тромбоз в месте вмешательства, расслоение или перфорация КА), которые не удается устранить эндоваскулярными методиками, рекомендуется КШ [9, 153, 172].

ЕОК ПЬС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. За исключением явно неотложных случаев (с продолжающейся ишемией миокарда, кардиогенным шоком, механическими осложнениями ИМ), ясности со сроками выполнения КШ при ИМпСТ нет. Сроки отчасти определяются необходимостью обеспечить геморрагическую безопасность вмешательства, выждав 3-7 дней после отмены ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (АТХ-группа — антиагреганты, кроме гепарина) (тикагрелор** следует отменить как минимум за 3-5 дней, клопидогрел** — как минимум за 5 дней, прасугрел — как минимум за 7 дней до планового хирургического вмешательства). У отдельных стабильных пациентов с ИМпСТ и многососудистом поражении коронарного русла после успешного первичного ЧКВ (с высоким индексом SYNTAX, СД, низкой ФВ ЛЖ) следует рассматривать КШ как вариант отсроченной полной реваскуляризации. При обсуждении вариантов КШ в каждом конкретном случае следует иметь в виду использование доступного вспомогательного кровообращения (до, во время и после операции) и выбор щадящих методик самой операции (например, КШ без подключения аппарата искусственного кровообращения).

3.1.7. Реперфузионное лечение у пациентов с кардиогенным шоком и внезапной остановкой кровообращения

- У пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком для улучшения прогноза рекомендуется скорейшая реваскуляризация миокарда [173].

ЕОК ПЬВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Выбор между ЧКВ и операцией КШ в данной клинической ситуации определяется особенностями поражения коронарного русла и наличием механических осложнений ИМ.

- У пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком в качестве реперфузионной стратегии рекомендуется предпочесть ЧКВ с восстановлением кровотока в инфаркт-связанной КА независимо от времени возникновения симптомов [56, 137-139, 174].

ЕОК ИВ (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком из-за возможного увеличения риска смерти и острого почечного повреждения/резкого прогрессирования

ХБП рекомендуется воздержаться от одномоментных многососудистых ЧКВ, ограничившись вмешательством на инфаркт-связанной КА [174].

ЕОК ПЬВ (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком при невозможности выполнения ЧКВ или безуспешном ЧКВ с целью снижения риска смерти рекомендуется неотложное КШ [173, 175-178].

ЕОК ИВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В исследовании SHOCK у 302 пациентов с острым ИМ, осложненным кардиогенным шоком, сравнивали экстренную реваскуляризацию (в 64% случаев выполнена ЧКВ, в 36% — КШ) с начальной медицинской стабилизацией. Около 60% пациентов имели передний ИМ, 85% — многососудистое поражение КА. Различий в 30-дневной смертности (первичная конечная точка) между группами экстренной реваскуляризации и начальной медикаментозной стабилизации зарегистрировано не было, но через 6 мес. смертность была ниже в группе экстренной реваскуляризации. На основании этих данных пациентам с острым ИМ, осложненным КШ, рекомендуется немедленная КГ с намерением выполнить ЧКВ. Пациентам с коронарной анатомией, непригодной для ЧКВ, рекомендуется экстренное КШ [173].

- У пациентов с ОКСПСТ/ИМпСТ и кардиогенным шоком при невозможности выполнения первичного ЧКВ в течение 120 мин от постановки диагноза и отсутствии механических осложнений ИМ рекомендуется выполнение системной ТЛТ [86].

ЕОК ПЬС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпСТ, перенесших кардиогенный шок и индексную процедуру реваскуляризации, при наличии продолжающейся ишемии, нестабильности гемодинамики и с учетом сопутствующих заболеваний рекомендуется выполнение этапной реваскуляризации не-инфаркт-связанных КА [153].

ЕОК ПЬС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпСТ после успешной реанимации по поводу внезапной остановки кровообращения рекомендовано выполнение КГ с намерением первичного ЧКВ [140, 154].

ЕОК ИВ (УУР С, УДД 5)

- У пациентов после успешной реанимации по поводу внезапной остановки кровообращения, при гемодинамической стабильности и отсутствии диагностически значимого для ИМпСТ смещения сегмента ST на ЭКГ рутинная немедленная КГ не рекомендуется [141-143, 146, 148, 179].

ЕОК ПЬА (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Тактика ведения пациентов с внезапной остановкой кровообращения должна определяться индивидуально и учитывать состояние пациента, его гемодинамические и неврологические характеристики. Отсутствие преимущества немедленной КГ у пациентов без ишемических изменений на ЭКГ было продемонстрировано в исследовании COACT [179]. В то же время

наличие подъема сегмента ST на ЭКГ является показанием к немедленному выполнению КГ и первичного ЧКВ.

3.1.8. ИМ без обструктивного поражения КА

ИМ без обструктивного поражения КА (ИМБОКА) — "рабочий" диагноз, который устанавливается у пациентов с критериями ИМ согласно Четвертому универсальному определению (Приложение А3. Критерии диагностики ИМ) [5], когда при КГ ни в одной крупной КА не обнаружено стенозов $\geq 50\%$.

Термин "ИМБОКА" включает в себя гетерогенную группу патологий, как коронарных, так и некоронарных, в т.ч. некардиальных. Основная цель введения этого термина связана с тем, что пациенту с диагнозом ИМБОКА необходимо проведение дальнейшего обследования для верификации окончательного диагноза и проведения адекватного лечения.

- У пациентов с отсутствием обструктивного поражения КА (стенозы как минимум на 50% по данным КГ) при наличии клинических и лабораторных признаков ИМ рекомендован обширный диагностический поиск для определения причины повреждения миокарда и верификации диагноза [180, 181].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. Диагностический поиск у пациентов с ИМБОКА включает в себя выполнение ЭхоКГ, КГ с применением внутрисосудистых методов визуализации (ВСУЗИ или ОКТ) для исключения пристеночных тромбов, эрозий, спонтанной диссекции КА, тестов для выявления спазма крупных КА и микроциркуляторной обструкции, а также, если необходимо, дополнительных исследований для дифференциальной диагностики ОКС (перечень исследований определяется клиническими рекомендациями по альтернативному(ым) диагнозу(ам)).

- С целью этиологического лечения ведение пациентов с ИМБОКА рекомендуется выполнять в соответствии с текущими рекомендациями, касающимися конкретной диагностированной причины ИМБОКА [180, 181].

ЕОК IB (УУР C, УДД 4)

- При отсутствии очевидной причины ИМБОКА рекомендуется выполнение МРТ сердца с контрастом с целью уточнения причины повреждения миокарда [182].

ЕОК IB (УУР B, УДД 3)

3.2. Медикаментозное лечение заболевания

3.2.1. Обезболивание

- Для устранения боли, с целью седации и снижения симпатической активности, приводящей к тахикардии и повышению АД, у пациентов с ИМпST рекомендуется в/в введение морфина** (группа N02AA — природные алкалоиды опия; син.: наркотические анальгетики) [183].

ЕОК IIaB (УУР C, УДД 4)

Комментарии. Отличительная особенность ангинозного приступа при ИМ — слабая реакция или отсутствие реакции на нитроглицерин** (группа C01DA — органические нитраты). Тем не менее, если ангинозный приступ не ослабевает через несколько минут после прекращения действия провоцирующего фактора (физическая нагрузка) или если он развился в покое, пациенту следует принять нитроглицерин** в дозе 0,4–0,5 мг в виде таблеток под язык или аэрозоля (спрея). Если симптомы не исчезают через 5 мин, а препарат удовлетворительно переносится, можно использовать его повторно. Если боль или дискомфорт в грудной клетке сохраняются в течение 5 мин после повторного приема нитроглицерина**, необходимо немедленно вызвать СМП. Если 2–3 приема нитроглицерина** не уменьшают интенсивность приступа, дальнейший прием не имеет смысла. В связи с опасностью гипотонии постоянно контролируют АД.

Морфин** помимо обезболивания способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, уменьшает работу дыхания, вызывает расширение периферических артерий и вен (последнее особенно важно при отеке легких). Доза, необходимая для адекватного обезболивания, зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, размеров тела. Перед использованием 10 мг морфина** разводят как минимум в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида** (группа B05BB — растворы, влияющие на водно-электролитный баланс). Первоначально следует ввести в/в медленно 2–4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5–15 мин по 2–4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу.

Назначение морфина** приводит к замедлению и ослаблению основного эффекта антиагрегантов (клопидогрел**, тикагрелор**, прасугрел), что может отразиться на результатах лечения у некоторых пациентов [184–186].

При использовании морфина** возможны следующие осложнения:

- выраженная артериальная гипотензия; устраняется в горизонтальном положении в сочетании с поднятием ног (если нет отека легких). Если этого недостаточно, в/в капельно вводится 0,9% раствор натрия хлорида**. В редких случаях — адрено- и допамин-стимуляторы (группа C01CA — адренергические и дофаминергические средства);

- выраженная брадикардия в сочетании с артериальной гипотензией; устраняется атропином** (в/в 0,5–1,0 мг);

- тошнота, рвота; устраняются производными фенотиазина, в частности, метоклопрамидом** (в/в однократно 10 мг);

- выраженное угнетение дыхания; устраняется налоксоном** (в/в 0,1–0,2 мг, при необходимости повтор-

но каждые 15 мин), при этом уменьшается и анальгезирующее действие препарата.

Опиаты могут ослаблять перистальтику кишечника и приводить к запорам. Препараты этой группы снижают тонус мочевого пузыря и затрудняют мочеиспускание, особенно у мужчин с гипертрофией предстательной железы.

- При наличии признаков выраженного беспокойства и/или возбуждения у пациентов с ИМПСТ для их купирования рекомендуется назначение транквилизаторов (группа N05BA — производные бензодиазепаина) [9, 187, 188].

ЕОК ПaС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Для уменьшения страха обычно достаточно создать спокойную обстановку и ввести наркотический анальгетик. При выраженном возбуждении могут потребоваться транквилизаторы (например, диазепам** в/в 5–10 мг, для пожилых стартовая доза — 2,5 мг; группа N05BA — производные бензодиазепаина). Важное значение для эмоционального комфорта пациента имеют соответствующий стиль поведения персонала, разъяснение диагноза, прогноза и плана лечения. У пациентов с сохраняющимся беспокойством и нарушенным поведением, а также симптомами отмены при никотиновой зависимости, также можно назначить транквилизаторы. При возбуждении и делирии достаточно эффективно и безопасно в/в введение галоперидола**.

3.2.2. Коррекция гипоксемии

- Пациентам с ИМПСТ при наличии гипоксемии (степень насыщения гемоглобина крови кислородом (SpO_2) <90% или парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) <60 мм рт.ст.) для ее устранения рекомендуется ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) [9, 189].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Подача увлажненного кислорода проводится через носовые катетеры со скоростью 2–8 л/мин. Контролируют насыщение крови кислородом, измеряя сатурацию (SpO_2) неинвазивно или оценивая показатели газового состава крови (прежде всего, PaO_2) лабораторно.

- Из-за отсутствия положительных эффектов на течение болезни ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) не рекомендуется пациентам с ИМПСТ с уровнем $SpO_2 \geq 90\%$ [9, 189].

ЕОК ППВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Ингаляторное введение кислорода (оксигенотерапия) не только не приносит пользы пациентам с неосложненным ИМПСТ, но может быть вредно, что предположительно обусловлено увеличением повреждения миокарда [190].

3.2.3. Антитромботическая терапия

Режимы дозирования антитромботических средств при ИМПСТ приведены в Приложении А3. Меди-

каментозное лечение ИМПСТ, при нарушении фильтративной функции почек — в Приложении А3. Дозы антитромботических лекарственных средств при нарушенной функции почек.

3.2.3.1. Антитромботическое сопровождение ТЛТ

Антиагреганты при ТЛТ

- Для снижения риска смерти, сосудистой смерти, повторного ИМ и ишемического инсульта всем пациентам (вне зависимости от стратегии лечения) с ИМПСТ, не имеющим противопоказаний, рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты** (АСК**) в начальной нагрузочной дозе, а затем в поддерживающей дозе на неопределенно долгий срок [9, 191, 192].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Рекомендуется начальная (нагрузочная) доза АСК** (группа B01AC — антиагреганты кроме гепарина) 150–300 мг (таблетку разжевать и проглотить) как можно быстрее после установления диагноза ОКЧНСТ/ИМнСТ; постоянная поддерживающая доза АСК** 75–100 мг внутрь 1 раз/сут. со вторых суток ведения пациента [9, 192]. Применение АСК** на догоспитальном этапе не имеет доказательств эффективности и безопасности (в сравнении с изученным использованием в стационаре), но пациенты с догоспитальным тромбозом составляют исключение (АСК** должна быть применена до начала или во время введения тромболитика).

- Для снижения риска смерти, рецидива ИМ, суммарного риска ишемических событий (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, рефрактерная ишемия, требующая реваскуляризации) у пациентов с ИМПСТ при выборе фармакоинвазивной стратегии в дополнение к АСК** в качестве ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов при отсутствии противопоказаний рекомендован клопидогрел** — до начала или во время ТЛТ [14, 193, 194].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с догоспитальным тромбозом оправдано применение клопидогрела** (группа B01AC — антиагреганты, кроме гепарина) уже на догоспитальном этапе (клопидогрел** в нагрузочной дозе 300 мг внутрь должен быть применен до начала или во время введения тромболитика). Поддерживающая доза клопидогрела** — 75 мг 1 раз/сут. внутрь сроком на 12 мес. У пациентов в возрасте старше 75 лет лечение клопидогрелом следует проводить без использования нагрузочной дозы.

Клопидогрел** после его использования во время ТЛТ может быть достаточно рано (в пределах суток от начала ТЛТ) заменен на тикагрелор** (группа B01AC — антиагреганты, кроме гепарина) как в рамках фармакоинвазивного подхода, так и у пациентов, получивших только тромболитик (без последующего ЧКВ). Безопасность такого "раннего" переключения с кло-

пидогрела** на тикагрелор** показана в исследовании TREAT [195], а большую эффективность тикагрелора** (по сравнению с клопидогрелом**) в снижении риска ишемических событий (суммарный риск сердечно-сосудистой смерти, ИМ и ишемического инсульта) в этой клинической ситуации предлагается экстраполировать из результатов исследования PLATO [196], в которое не включались пациенты с ИМnST, получившие ТЛТ.

Возможность раннего перехода с клопидогрела** на тикагрелор** у пациентов с ИМnST, получивших тромболитик, не распространяется на лиц старше 75 лет. Доказательств возможности и безопасности раннего перехода с клопидогрела** на прасугрел (группа BOIAC — антиагреганты, кроме гепарина) у пациентов с ИМnST, получивших ТЛТ, в виде результатов рандомизированных контролируемых исследований не существует.

Досрочное прекращение двойной антитромбоцитарной терапии — отмена обоих антиагрегантов — увеличивает частоту коронарных осложнений. Частой причиной досрочного прекращения приема одного или обоих компонентов двойной антитромбоцитарной терапии являются кровотечения и необходимость в хирургическом вмешательстве. В случае необходимости отменить ингибитор P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов из-за хирургического вмешательства крайне желательно реализовать это вмешательство в условиях многопрофильного стационара с возможностью проведения ЧКВ в случае возникновения периперационного тромбоза стента и ИМ.

При необходимости экстренной несердечной хирургической операции или серьезном кровотечении лечение ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов следует прекратить и возобновить при первой возможности после устранения причин кровотечения.

Тикагрелор** следует отменить как минимум за 3 дня, клопидогрел** — как минимум за 5 дней, прасугрел — как минимум за 7 дней до планового хирургического вмешательства. По мере возможности АСК** следует продолжить, т.к. отмена обоих препаратов еще больше повышает риск коронарного тромбоза. При отсутствии возможности выдержать указанные сроки решение об оперативном лечении следует принимать консилиумом врачей разных специальностей, который должен оценить риски кровотечения и отмены двойной антитромбоцитарной терапии, а также учесть тип хирургического вмешательства, риск рецидива ишемии миокарда, степень поражения КА, время, прошедшее от начала ИМnST и ЧКВ, характеристику установленных стентов. При хирургических вмешательствах с низким риском кровотечения не следует досрочно прерывать двойную антитромбоцитарную терапию.

• У пациентов с ИМnST при выборе в качестве реперфузионной терапии системной ТЛТ в дополнение к АСК** не рекомендуются тикагрелор** и пра-

сугрел (как до начала, так и во время ТЛТ) из-за отсутствия доказательств безопасности такого подхода [9, 195–199].

ЕОК ПС (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ИМnST, высоким риском последующих ишемических событий и низким риском кровотечений, не переносивших в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку, и независимо от наличия/отсутствия и вида предшествующей реперфузионной терапии (то есть в том числе после ТЛТ) после прекращения парентерального введения антикоагулянта к сочетанию АСК** и клопидогрела** для снижения риска ишемических событий рекомендуется ривароксабан** внутрь в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. сроком на 12 мес. (в отдельных случаях — вплоть до 24 мес.) [200].

ЕОК ПбВ (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Прием ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в добавление к сочетанию АСК** и клопидогрела** рекомендуется начинать в первую неделю от начала лечения ИМnST, после выполнения процедур реваскуляризации миокарда (если к ним были показания) и прекращения парентерального введения антикоагулянтов [200].

Добавление ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. не изучено в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией, в состав которой входят прасугрел или тикагрелор**. Данный подход не может использоваться у пациентов, нуждающихся в использовании более высоких доз пероральных антикоагулянтов (в частности, при наличии ФП с повышенным риском инсульта).

• У пациентов с ИМnST при выборе в качестве реперфузионной терапии системной ТЛТ в дополнение к АСК** не рекомендуются блокаторы рецептора ГП Пб/ПнА (как до начала, так и во время ТЛТ) из-за отсутствия доказательств эффективности и наличия указаний на увеличение риска кровотечений [201, 202].

ЕОК ПбВ (УУР В, УДД 2)

• У пациентов с ИМnST и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений во время двойной антитромбоцитарной терапии независимо от предшествующего реперфузионного лечения для защиты слизистой желудка и снижения риска желудочно-кишечных кровотечений рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса [203, 204].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Риск желудочно-кишечных кровотечений повышен при язвенной болезни или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, хроническом использовании нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, а также при наличии как минимум 2 из следующих признаков — возраст ≥65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хроническое употребление алкоголя.

Известно о возможном ослаблении антитромботического эффекта клопидогрела** (по результатам лабораторной оценки активности тромбоцитов) при его сочетании с омепразолом** или эзомепразолом**, но не с пантопразолом или рабепразолом. Нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.

Парентеральные антикоагулянты при ТЛТ

- Парентеральные антикоагулянты (группа В01А — антитромботические средства) рекомендуются всем пациентам с ИМпСТ независимо от стратегии лечения (в т.ч. для сопровождения системной ТЛТ) с максимально ранним началом введения после установления диагноза ОКСпСТ/ИМпСТ [9, 205–210].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. При ТЛТ длительность парентерального введения антикоагулянтов составляет от 2 до 8-х сут., если нет иных показаний к ее продлению [114, 211].

- Для сопровождения системной ТЛТ у пациентов с ИМпСТ в качестве парентерального антикоагулянта первого выбора (по сравнению с нефракционированным гепарином (син.: гепарином натрия**) (НФГ)) рекомендуется эноксапарин натрия** [212, 213].

ЕОК IА (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Многократно продемонстрированное превосходство эноксапарина натрия** (группа В01АВ — группа гепарина) над гепарином натрия** (группа В01АВ — группа гепарина) распространяется в основном на пациентов, получивших фибринспецифичные тромболитики [212–216]. Однако доказательства целесообразности его применения есть и у пациентов, получивших стрептокиназу [217, 218]. Важно, что эноксапарин натрия** в упомянутых выше сравнениях не имел преимуществ на уровне геморрагической безопасности.

- Для сопровождения системной ТЛТ у пациентов с ИМпСТ в качестве парентерального антикоагулянта рекомендуется ингибитор Ха фактора фондапаринукс натрия для снижения суммарного риска (смерть и рецидив ИМ) [219].

ЕОК IIaВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Превосходство фондапаринукса натрия над НФГ**/плацебо в сложном исследовании OASIS-6 [219] получено в основном в подгруппе пациентов, получавших стрептокиназу, где фондапаринукс в большинстве случаев сравнивался с плацебо. Но и у пациентов, получивших другие, в т.ч. фибринспецифичные, тромболитики, он был как минимум не хуже НФГ**. Не следует забывать, что фондапаринукс — средство выбора при наличии легкой и умеренной тромбоцитопении или при угрозе развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

- Для сопровождения системной ТЛТ у пациентов с ИМпСТ в качестве парентерального антикоагулянта рекомендуется гепарин натрия** [212–216].

ЕОК IIbВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Применяется гепарин натрия** в виде в/в болюса с последующей в/в инфузией с контролем за АЧТВ и изменением скорости инфузии с целью удержания АЧТВ в диапазоне 1,5–2,0 от верхней границы нормального значения.

Среди доказанных эффектов антикоагуляции гепарином натрия** — лучшая проходимость ИСА через несколько дней после введения тромболитика. Вводимый в/в НФГ** (в дополнение к ТЛТ) не имеет доказательств эффективности на уровне снижения риска крупных ишемических событий или смерти как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с другими антикоагулянтами. Тем не менее он, как и АСК**, не одно десятилетие являлся обязательным элементом сопровождения ТЛТ у пациентов, получивших фибринспецифичные тромболитики (производные тканевого активатора плазминогена, в основном алтеплазу**). Утраченные в результате прямых сравнений с эноксапарином** [212–218], приоритетные позиции НФГ** остаются неизменными, когда выбирается антикоагулянт в дополнение к ТЛТ у пациентов с тяжелым нарушением азотвыделительной функции почек и у пациентов с очень высокой или низкой массой тела. Подразумевается, что в каждом из этих случаев изменяемая в зависимости от значений АЧТВ скорость введения НФГ** призвана сделать лечение таких пациентов более эффективным и безопасным.

3.2.3.2. Антитромботическая терапия при других стратегиях лечения

Под "другими стратегиями" лечения в этом разделе понимается выполнение ЧКВ, КШ и отсутствие любого вида реперфузионной терапии.

Антиагреганты при других стратегиях лечения у пациентов без показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов

- Для снижения риска смерти, сосудистой смерти, повторного ИМ и ишемического инсульта всем пациентам (вне зависимости от стратегии лечения) с ИМпСТ, не имеющим противопоказаний, рекомендуется прием АСК** в начальной нагрузочной дозе, а затем в поддерживающей дозе на неопределенно долгий срок [9, 191, 192].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Рекомендуется начальная (нагрузочная) доза 150–300 мг (таблетку разжевать и проглотить) как можно быстрее после установления диагноза ОКСпСТ/ИМпСТ; постоянная поддерживающая доза АСК** 75–100 мг внутрь 1 раз/сут. со вторых суток ведения пациента [9, 192].

Применение АСК** на догоспитальном этапе не имеет доказательств эффективности и безопасности (за исключением пациентов с догоспитальным тромбозом). Оправданность применения АСК** у пациентов, подвергаемых первичному ЧКВ, вытекает из того, что эффективность ЧКВ в клинических исследованиях

продемонстрирована у пациентов с ИМпST, получавших АСК** в качестве обязательного фонового лечения.

- Всем пациентам с ИМпST (вне зависимости от стратегии лечения, за исключением планирующегося КШ), не имеющим высокого риска кровотечений в добавление к АСК** рекомендуются ингибиторы P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов (группа B01AC — ингибиторы агрегации тромбоцитов, кроме гепарина) в начальной нагрузочной дозе, а затем в поддерживающей дозе сроком на 12 мес. для снижения суммарного риска смерти, ИМ и ишемического инсульта [9, 193, 197-199, 221-223].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Выбор ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов для сопровождения реперфузионного вмешательства определяется стратегией реперфузии, доступностью препаратов и их индивидуальными характеристиками, ограничивающими безопасность их применения у отдельных категорий пациентов с ИМпST.

Применения ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов следует избегать при ИМпST с высокой вероятностью срочного КШ (известное поражение КА, неподходящее для ЧКВ; КШ в дополнение к операции в связи с механическими осложнениями ИМ — устранению дефекта МЖП или свободной стенки желудочка, протезированию митрального клапана).

Как и в случае с АСК**, оправданность применения ингибитора P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов на догоспитальном этапе не имеет полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях доказательств эффективности и безопасности на уровне ишемических событий. Дополнительным аргументом против догоспитального применения этих средств является увеличение риска смерти в первые сутки лечения у пациентов, получивших тикагрелор** в рамках подготовки к первичному ЧКВ в исследовании ATLANTIC [220].

Гипотетически догоспитальное назначение ингибитора P2Y₁₂ пациентам с ИМпST можно рассматривать при соблюдении двух условий: 1) нет сомнений в диагнозе (характерная клиническая картина и типичные изменения ЭКГ); 2) существует согласованность между догоспитальным звеном и инвазивным стационаром и высокая вероятность проведения экстренного ЧКВ. При этом неназначение ингибитора P2Y₁₂ до ЧКВ не может являться причиной задержки вмешательства. Оснований включать догоспитальное назначение ингибиторов P2Y₁₂ в перечень обязательных мероприятий нет. Соответственно, нельзя считать неназначение ингибиторов P2Y₁₂ тактической ошибкой. При сомнениях в диагнозе ОКChST и тактике лечения прием ингибиторов P2Y₁₂ оправдано отложить до оценки коронарной анатомии.

Риски и тактика досрочного прерывания двойной антитромбоцитарной терапии описаны в Разделе "Антиагреганты и ТЛТ" (дополнение для пациентов,

перенесших ЧКВ: прасугрел следует отменить как минимум за 7 дней до планового хирургического вмешательства). Если прерывание двойной антитромбоцитарной терапии является абсолютно необходимым у пациента со стентом(ами) в КА, следует иметь в виду, что альтернативного более безопасного варианта профилактики тромбоза стентов нет.

Рекомендация о необходимости защиты слизистой желудка и снижения риска желудочно-кишечных кровотечений во время двойной антитромбоцитарной терапии не зависит от предшествующего реперфузионного лечения и изложена в Разделе "Антиагреганты и ТЛТ".

- Если двойная антитромбоцитарная терапия (АСК** в сочетании с ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов) у пациента с ИМпST была отложена или прервана из-за операции КШ, рекомендуется ее начать или возобновить после операции КШ на 12 мес. для снижения риска ишемических событий [9].

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- Прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, ежедневная поддерживающая доза 10 мг внутрь) в добавление к АСК** сроком на 12 мес. рекомендуется для снижения риска ишемических событий при коронарном стентировании у больных с ИМпST, не получавших других ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, если к нему нет противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, продолжающееся кровотечение) [222].

ЕОК 1В (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Безопасность перехода на прием прасугрела у пациентов, уже получивших клопидогрел**, изучена недостаточно. Лечение прасугрелом не исключает применение блокатора рецептора ГП IIb/IIIa тромбоцитов при выполнении ЧКВ. У пациентов в возрасте ≥75 лет, с массой тела <60 кг поддерживающую суточную дозу прасугрела необходимо снизить до 5 мг.

- При ИМпST прасугрел не рекомендуется использовать до диагностической КГ и принятия решения о ЧКВ из-за увеличения риска кровотечений [198, 199].

ЕОК 1В (УУР В, УДД 2)

- Тикагрелор** (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая 90 мг 2 раза/сут. внутрь) для снижения риска ишемических событий рекомендуется в добавление к АСК** сроком на 12 мес. у пациентов с ИМпST как при инвазивной реперфузии, так и при отсутствии любого вида реперфузионной терапии и независимо от предшествующего использования клопидогрела**, если к нему нет противопоказаний (внутричерепное кровоизлияние в анамнезе, продолжающееся кровотечение) [221].

ЕОК 1В (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Переход на прием тикагрелора**, начиная с нагрузочной дозы, возможен у пациентов, уже

получивших клопидогрел**, в т.ч. в нагрузочной дозе. Лечение тикагрелором** не исключает применение блокаторов рецептора ГП IIb/IIIa тромбоцитов при выполнении ЧКВ.

- При выполнении первичного ЧКВ у пациентов с ИМпST в добавление к АСК** рекомендуется предпочесть прасугрел, а не тикагрелор** [198, 199].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

- При инвазивной реперфузии или отсутствии любого вида реперфузионной терапии у пациентов с ИМпST, которые не могут получать тикагрелор** или прасугрел из-за наличия противопоказаний, непереносимости или недоступности, для снижения риска ишемических событий в добавление к АСК** рекомендуется клопидогрел** (нагрузочная доза 600 или 300 мг, поддерживающая — 75 мг 1 раз/сут. внутрь) сроком на 12 мес. [223, 224].

ЕОК Ib (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Если выполняется ЧКВ, рекомендуется нагрузочная доза клопидогрела** 600 мг; в остальных случаях — нагрузочная доза 300 мг.

- У пациентов с ИМпST, высоким риском последующих ишемических событий и низким риском кровотечений, не переносивших в прошлом инсульт или транзиторную ишемическую атаку и независимо от наличия/отсутствия и вида предшествующей реперфузионной терапии (то есть в том числе после инвазивной реперфузии или отсутствии любого вида реперфузионной терапии) после прекращения парентерального введения антикоагулянта к сочетанию АСК** и клопидогрела** для снижения риска ишемических событий рекомендуется ривароксабан** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. сроком на 12 мес. (в отдельных случаях — вплоть до 24 мес.) [200].

ЕОК IIbV (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Прием ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. в добавление к сочетанию АСК** и клопидогрела** рекомендуется начинать в первую неделю от начала лечения ИМпST, после выполнения процедур реваскуляризации миокарда (если к ним были показания) и прекращения парентерального введения антикоагулянтов [200].

Добавление ривароксабана** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. не изучено в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией, в состав которой входят прасугрел или тикагрелор**. Данный подход не может использоваться у пациентов, нуждающихся в использовании более высоких доз пероральных антикоагулянтов (в частности, при наличии ФП с повышенным риском инсульта).

- При инвазивной реперфузии или при отсутствии любого вида реперфузионной терапии у пациентов с ИМпST пожилого возраста, особенно при наличии высокого риска кровотечений, в добавление к АСК** рекомендуется рассмотреть применение клопидогрела** (а не тикагрелора** или прасугрела)

для повышения приверженности к лечению и снижения риска кровотечений [9, 225, 226].

ЕОК IIbV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. В клинических исследованиях под пожилыми подразумевали пациентов старше 70-80 лет. При принятии решения рекомендуется также учитывать наличие и выраженность старческой астении и сопутствующих заболеваний.

- У пациентов с ИМпST ингибиторы ГП IIb/IIIa рецептора тромбоцитов (абиксимаб, тирофибан, эптифибатид, фрагменты моноклональных антител FRaMon F(ab')₂) рекомендуются только как спасительное средство при возникновении тромботических осложнений или феномена slow flow/no-reflow во время ЧКВ [9, 227].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Ингибиторы ГП IIb/IIIa тромбоцитов были изучены преимущественно до начала широкого применения ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов [227]. Помимо осложнений во время ЧКВ введение ингибитора ГП IIb/IIIa может рассматриваться при ЧКВ высокого риска у больных, не получивших ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, наличии массивного интракоронарного тромбоза.

- В связи с высоким риском кровотечений, превышающим потенциальную пользу, у пациентов с ИМпST не рекомендуется применять АСК** при уровне тромбоцитов <10×10⁹/л, клопидогрел** — <30×10⁹/л, тикагрелор** или прасугрел — <50×10⁹/л [9, 228].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 5)

Парентеральные антикоагулянты при других стратегиях лечения у пациентов без показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов

- Для снижения риска ишемических событий рекомендуется начинать парентеральное введение антикоагулянтов после подтверждения диагноза ИМпST у пациентов, не имеющих противопоказаний. При выборе препарата следует учитывать риск возможных ишемических осложнений и кровотечений, а также профиль эффективности и безопасности конкретного антикоагулянта [205].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Антикоагулянты должны использоваться в сочетании с антиагрегантами.

У пациентов, уже получающих (до развития ИМпST) антагонисты витамина К, рекомендуется не использовать парентеральное введение антикоагулянтов (в т.ч. во время ЧКВ) при условии, что поддерживаются значения МНО ≥2,0 (при ЧКВ ≥2,5). У пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты, рекомендуется использование в/в болюса НФГ** во время ЧКВ независимо от времени, прошедшего после приема последней дозы прямого перорального антикоагулянта. Аналогичный подход рекомендуется у пациентов, получающих антагонисты витамина К, при значениях МНО <2,5.

• Из-за возможного увеличения риска кровотечений продолжение антикоагуляции у пациентов с ИМпСТ после успешного ЧКВ в целом не рекомендуется, если только нет других оснований для лечебной (ФП, тромбоз полости ЛЖ, венозный тромбоз или ТЭЛА) или профилактической (тяжелая СН, ограниченная подвижность пациента) антикоагуляции [9].

ЕОК ПМС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Если ЧКВ в ранние сроки ИМпСТ не выполняется, лечение парентеральным антикоагулянтом должно продолжаться вплоть до 8-х сут. (с более ранним прекращением, если в эти сроки было выполнено ЧКВ или больной был выписан); минимальная длительность парентерального введения антикоагулянта после ТЛТ при неинвазивном лечении ИМпСТ составляет 24-48 ч.

• При проведении ЧКВ у пациента с ИМпСТ рекомендуется в/в болюсное введение гепарина натрия** в дозе 70-100 МЕ/кг [9].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В/в инфузия НФГ** должна осуществляться в дозе, обеспечивающей АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше контрольного для данной лаборатории. При использовании НФГ** во время ЧКВ рекомендуется ввести в/в болюсом 70-100 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной активированного времени свертывания крови (АВС). Аналогичные подходы рекомендуется использовать при срочном ЧКВ у больных, получающих прямые пероральные антикоагулянты. Если ЧКВ выполняется на фоне начатой в/в инфузии НФГ**, во время процедуры рекомендуется рассмотреть дополнительное в/в введение болюсов НФГ** под контролем АВС.

• При проведении ЧКВ у пациентов с ИМпСТ в качестве альтернативы гепарину натрия** для снижения риска ишемических событий рекомендуется эноксапарин натрия** [208].

ЕОК ПаВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Эноксапарин натрия** не рекомендуется при $рСКФ < 15$ мл/мин/1,73 м². Переход с НФГ** на эноксапарин натрия** и с эноксапарина натрия** на НФГ** не рекомендуется из-за увеличения риска кровотечений.

• Если пациент с ИМпСТ получал эноксапарин натрия** до ЧКВ, его следует продолжить и во время процедуры; при этом, если после подкожной инъекции до раздувания баллона в КА прошло >8 ч, рекомендуется дополнительный в/в болюс препарата 0,3 мг/кг [9, 208, 229].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 3)

• У пациентов с ИМпСТ применение бивалирудина рекомендуется рассмотреть в качестве альтернативы НФГ** для антитромботической поддержки ЧКВ [230-234].

ЕОК ПаА (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Бивалирудин — препарат выбора у пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Инфузию бивалирудина рекомендуется начать одновременно с ЧКВ и продолжать до 4 ч после его завершения.

Рекомендация использовать бивалирудин как альтернативу сочетанию НФГ** с блокатором ГП IIb/IIIa рецептора тромбоцитов во время ЧКВ утратила актуальность, поскольку в условиях широкого распространения двойной антитромбоцитарной терапии применение блокатора ГП IIb/IIIa рецепторов в основном ограничивается случаями тромботических осложнений во время ЧКВ.

• У пациентов с ИМпСТ при проведении первичного ЧКВ не рекомендуется назначение фондапаринукс натрия [219].

ЕОК ППВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Больному, который все-таки получил до ЧКВ фондапаринукс натрия, во время ЧКВ следует в/в вводить НФГ** — первоначальный болюс в дозе 85 МЕ/кг; необходимость повторных болюсов определяется величиной АВС крови. Фондапаринукс натрия противопоказан при выраженном нарушении фильтрационной функции почек ($рСКФ < 20$ мл/мин/1,73 м²).

Антитромботическая терапия при других стратегиях лечения у пациентов с наличием показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов

• У пациентов с ИМпСТ и показаниями к длительному применению антикоагулянтов, которые на момент начала ИМпСТ по какой-либо причине их не принимали, рекомендуется начинать антитромботическое лечение с тройной антитромботической терапии (сочетание АСК**, ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и парентерального антикоагулянта) с последующей заменой парентерального антикоагулянта на пероральный (апиксабан**, дабигатрана этексилат**, ривароксабан**, эдоксабан или антагонист витамина К) [9, 235-242].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Показания к длительному применению антикоагулянтов — ФП/трепетание предсердий; механический протез клапана сердца, тромбоз полости ЛЖ, тромбоз глубоких вен и/или перенесенная ТЭЛА.

У пациентов, уже получающих (до развития ИМпСТ) антагонисты витамина К, рекомендуется не использовать парентеральное введение антикоагулянтов (в т.ч. во время ЧКВ) при условии, что поддерживаются значения МНО $\geq 2,0$ (при ЧКВ $\geq 2,5$).

У пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты, рекомендуется использование в/в болюса НФГ** во время ЧКВ независимо от времени, прошедшего после приема последней дозы прямого перорального антикоагулянта; аналогичный подход рекомендуется у пациентов, получающих антагонисты витамина К, при значениях МНО <2,5.

При отсутствии реперфузионной терапии у пациентов, получающих прямые пероральные антикоагулянты, в начале лечения ИМнСТ рекомендуется использовать парентеральные антикоагулянты.

- У пациентов с ИМпСТ и показаниями к длительному применению антикоагулянтов, подвергнутых стентированию КА или не получивших реперфузионной терапии, длительность тройной антитромботической терапии (сочетание антикоагулянта с АСК** и клопидогрелом**) рекомендуется ограничить несколькими днями (1-7 дней). Через 1-7 дней, после отмены АСК**, рекомендуется перейти на двойную антитромботическую терапию (пероральный антикоагулянт в сочетании с клопидогрелом**) [9, 243-248].

ЕОК 1А (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У отдельных пациентов с очень высоким риском тромбоза КА и низким риском кровотечений может быть рассмотрено применение не клопидогрела**, а тикагрелора** в течение 6 мес.

- У пациентов с ИМпСТ и показаниями к длительному применению антикоагулянтов (в частности, с ФП), подвергнутых стентированию КА и имеющих высокий риск коронарных осложнений (включая особенности коронарной анатомии и/или инвазивного вмешательства), у которых ожидаемая польза представляется выше риска кровотечений, для снижения риска тромбоза стента рекомендуется рассмотреть продление тройной антитромботической терапии (сочетания перорального антикоагулянта с АСК** и клопидогрелом**) до 1 мес. с последующей отменой АСК** и переходом на двойную антитромботическую терапию (сочетание перорального антикоагулянта с клопидогрелом**) [9, 246].

ЕОК 1аС (УУР С, УДД 4)

Комментарии. У отдельных пациентов с очень высоким риском тромбоза КА и низким риском кровотечений может быть рассмотрено применение не клопидогрела**, а тикагрелора** в течение 6 мес.

- Двойная антитромботическая терапия (пероральный антикоагулянт в сочетании с клопидогрелом**, реже — с АСК**) у пациентов с ИМпСТ и показаниями к длительному применению антикоагулянтов рекомендуется вплоть до 12 мес., после чего клопидогрел** (или АСК**) рекомендуется отменить и продолжить монотерапию пероральным антикоагулянтом в дозе, необходимой для профилактики и/или лечения тромботических и/или тромбоэмболических осложнений [243-248].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с высоким риском кровотечений возможен переход на монотерапию пероральным антикоагулянтом через 6 мес. после ЧКВ. Аналогичный подход можно рассматривать и у более широкого контингента больных с ИМнСТ, нуждающихся в длительном пероральном приеме антикоагулянтов.

У отдельных пациентов с низким риском кровотечений и сохраняющимся высоким риском коронарных осложнений может быть рассмотрено продление двойной антитромботической терапии (сочетания перорального антикоагулянта с клопидогрелом** или АСК**) более чем на 12 мес.

- У пациентов с ИМпСТ и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов, прямые пероральные антикоагулянты предпочтительнее антагонистов витамина К, если к ним нет противопоказаний [243-248].

ЕОК 1В (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Данные о сравнительной эффективности прямых пероральных антикоагулянтов и варфарина** у пациентов с ИМ ограничены анализом подгрупп в рандомизированных контролируемых исследованиях.

- У пациентов с ИМпСТ и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов, для предотвращения тромбоэмболических осложнений рекомендуется апиксабан** в дозе 5 мг 2 раза/сут. или 2,5 мг 2 раза/сут., если к нему нет противопоказаний [246].

ЕОК 1аВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. По имеющимся данным, апиксабан** безопаснее варфарина** в составе двойной и тройной антитромботической терапии при сходной с варфарином** частоте коронарных осложнений. Апиксабан** изучен как на больных с ИМнСТ, подвергнутых стентированию КА, так и при неинвазивном лечении ИМнСТ.

Стандартная доза апиксабана** в этой клинической ситуации — 5 мг 2 раза/сут. При наличии как минимум 2 из указанных факторов — возраст ≥ 80 лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин в крови ≥ 133 мкмоль/л — используется доза 2,5 мг 2 раза/сут.

- У пациентов с ИМпСТ и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов, для предотвращения тромбоэмболических осложнений рекомендуется дабигатрана этексилат** в дозе 150 мг 2 раза/сут. или 110 мг 2 раза/сут., если к нему нет противопоказаний [243].

ЕОК 1аВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Дабигатрана этексилат** в дозах 110 или 150 мг 2 раза/сут. в составе двойной антитромботической терапии (в сочетании преимущественно с клопидогрелом**) у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию, безопаснее тройной антитромботической терапии (сочетание варфарина**, преимущественно клопидогрела** и АСК**). При этом отмечена тенденция к большей частоте коронарных осложнений на дозе дабигатрана этексилата** 110 мг 2 раза/сут. Поэтому в составе двойной антитромботической терапии (в комбинации с клопидогрелом**) после коронарного стентирования рекомендуется использовать дабигатрана этексилат** в дозе 150 мг 2 раза/сут.; дозу 110 мг 2 раза/сут. в составе двойной антитромботической терапии можно предпочесть

у больных с преобладающим риском кровотечений. В составе тройной антитромботической терапии при неклапанной ФП предпочтительнее доза 110 мг 2 раза/сут.

- У пациентов с ИМпСТ и неклапанной ФП, нуждающихся в сочетании антикоагулянтов и антиагрегантов, для предотвращения тромбоемболических осложнений при отсутствии противопоказаний рекомендуется ривароксабан** в дозе 20 мг 1 раз/сут. (при КлКр 30-49 мл/мин — 15 мг 1 раз/сут.), а при преобладающем риске кровотечений 15 мг 1 раз/сут. (при КлКр 30-49 мл/мин — 10 мг 1 раз/сут.) [9, 245, 249, 250].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Ривароксабан** в дозе 15 мг 1 раз/сут. (при КлКр 30-49 мл/мин — 10 мг 1 раз/сут.) в сочетании с преимущественно клопидогрелом** у больных, подвергнутых стентированию КА, безопаснее тройной антитромботической терапии (сочетание варфарина**, преимущественно клопидогрел** и АСК**). Если риск кардиоэмболических и коронарных осложнений превышает опасность кровотечений, рекомендуется применение стандартных доз ривароксабана**, рекомендованных для больных с неклапанной ФП (20 мг 1 раз/сут., при КлКр 30-49 мл/мин — 15 мг 1 раз/сут.).

- У пациентов с ИМпСТ и неклапанной ФП при применении антагонистов витамина К в сочетании с антитромбоцитарными препаратами для обеспечения геморрагической безопасности рекомендуется поддерживать МНО в диапазоне 2,0-2,5, а время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне — не <70% [9].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Целевые значения МНО при других показаниях к антагонисту витамина К могут быть выше (например, у больных с механическими протезами клапанов сердца, при тромбоемболических осложнениях на фоне указанных значений МНО).

- У пациентов с подозрением на ИМпСТ, получающих пероральный антикоагулянт, для уменьшения риска кровотечений не рекомендуется использовать ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов до получения результатов КГ и принятия решения о выполнении ЧКВ, а целесообразность применения ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов рассматривать только при очевидных тромботических осложнениях ЧКВ [9].

ЕОК IIIС (УУР С, УДД 5)

- Для защиты слизистой желудка и снижения риска желудочно-кишечных кровотечений во время применения тройной антитромботической терапии (сочетание перорального антикоагулянта с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и АСК**) или двойной антитромботической терапии (сочетание перорального антикоагулянта с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов или АСК**) у пациентов с высоким риском желудочно-кишечных кровоте-

ний рекомендуется использовать ингибиторы протонного насоса [251-254].

РКО IA (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Риск желудочно-кишечных кровотечений повышен при язвенной болезни или желудочно-кишечном кровотечении в анамнезе, хроническом использовании нестероидных противовоспалительных средств или кортикостероидов, а также при наличии как минимум 2 из следующих признаков — возраст ≥65 лет, диспепсия, желудочно-пищеводный рефлюкс, инфицирование *Helicobacter pylori*, хроническое употребление алкоголя.

Известно о возможном ослаблении антитромбоцитарного эффекта клопидогрела** (по результатам лабораторной оценки активности тромбоцитов) при его сочетании с омепразолом** или эзомепразолом**, но не с пантопразолом или рабепразолом [203]. Нет доказательств, что эти лекарственные взаимодействия оказывают неблагоприятное влияние на клинические результаты лечения.

3.2.3.3. Альтернативные подходы к выбору длительности и состава двойной антитромбоцитарной терапии (сочетания АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов) в первые 12 мес. после ИМпСТ

В определении длительности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших ИМпСТ, большую роль играет соотношение риска ишемических и риска геморрагических осложнений. Критерии повышенного ишемического риска изложены в Разделе 3.2.3.4. "Антитромботическая терапия через 12 мес. после ИМпСТ".

В оценке геморрагического риска важную роль играют валидированные шкалы. Наиболее полную и при этом удобную для практического использования оценку предлагает согласительный документ, разработанный в 2018г тридцатью ведущими экспертами, для пациентов, планирующих/перенесших ЧКВ и/или требующих двойную антитромбоцитарную терапию — шкала высокого риска кровотечений Консорциума академических исследований (ARC-HBR — Academic Research Consortium for High Bleeding Risk). Она включает 12 клинических критериев; высокий риск кровотечений определяется при наличии хотя бы 1 большого или хотя бы 2 малых критериев (Приложение Г1) [255].

- У пациентов с ИМпСТ, подвергнутых ЧКВ, без высокого риска ишемических осложнений, не имевших ишемических осложнений в период двойной антитромбоцитарной терапии (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов), рекомендуется ограничить ее продолжительность 3-6 мес., перейдя на монотерапию ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, для снижения риска кровотечений и опосредованного снижения риска ишемических событий [256-262].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. "Ранний" переход с двойной антитромбоцитарной терапии на монотерапию антиагрегантом после ЧКВ наиболее освоен при отмене АСК** с переходом на монотерапию тикагрелором** в дозе 90 мг 2 раза/сут. [259, 260].

• У пациентов с ИМпСТ и высоким риском кровотечений рекомендуется рассмотреть переход с сочетания АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (двойная антитромбоцитарная терапия) на монотерапию ингибитором P2Y₁₂-рецептора тромбоцитов или АСК** через 1 мес. после начала лечения [263, 264].

ЕОК ПЬВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Столь "ранний" переход с двойной антитромбоцитарной терапии на монотерапию антиагрегантом выглядит наиболее безопасным с точки зрения зрения ишемических осложнений при отмене АСК** с переходом на монотерапию тикагрелором** в дозе 90 мг 2 раза/сут. у пациентов, подвергнутых ЧКВ; переход на монотерапию клопидогрелом** у пациентов с ИМпСТ, подвергнутых ЧКВ, в исследовании STOPDAPT-2 ACS был сопряжен с увеличением риска ИМ [264].

• У пациентов с ИМпСТ, подвергнутых ЧКВ, не имевших ишемических осложнений в первый месяц двойной антитромбоцитарной терапии, рекомендуется рассмотреть переход с сочетания АСК** с тикагрелором** или прасугрелом на сочетание АСК** с клопидогрелом** ("деэскалация" двойной антитромбоцитарной терапии) для снижения риска кровотечений и опосредованного снижения риска ишемических событий [265-268].

ЕОК ПЬА (УУР В, УДД 2)

Комментарии. К настоящему времени "деэскалация" двойной антитромбоцитарной терапии с заменой тикагрелора** или прасугрела на клопидогрел** в первый месяц после начала лечения ОКС не рекомендуется. Подход к "деэскалации" двойной антитромбоцитарной терапии на основании лабораторных данных (с учетом остаточной реактивности тромбоцитов, полиморфизмов изофермента цитохрома P450 C19), изученный при ОКСпСТ в ранние сроки после ЧКВ, не имеет преимуществ перед "деэскалацией" без привлечения лабораторных показателей.

3.2.3.4. Антитромботическая терапия через 12 мес. после ИМпСТ у пациентов, не имеющих показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов

• У пациентов, перенесших ИМпСТ, с высоким риском коронарных осложнений и низким риском кровотечений, не имевших кровотечений в течение первого года лечения, для снижения риска смерти, повторного ИМ, суммарного риска ишемических событий рекомендуется продление двойной антитромботической терапии (сочетание АСК** с ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов или ри-

вароксабаном** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.) на более длительный срок. При этом в ходе наблюдения соотношение пользы и риска продления двойной антитромботической терапии должно регулярно оцениваться повторно [269-273].

ЕОК ПЬА (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В пользу высокого риска коронарных осложнений свидетельствует сочетание коронарной болезни сердца в сочетании с одним из следующих критериев: СД, требующий лечения; повторные ИМ в анамнезе; многососудистая коронарная болезнь сердца; сочетание коронарного и периферического атеросклероза; преждевременная коронарная болезнь сердца (в возрасте до 45 лет); ускоренное развитие коронарной болезни сердца (два острых коронарных события за предшествующие 2 года); хроническое системное воспалительное заболевание (системная красная волчанка, артрит, носительство ВИЧ); рСКФ 15-59 мл/мин/1,73 м²; технические аспекты выполненного ЧКВ — имплантация как минимум 3 стентов, вмешательство как минимум на 3 стенозах, общая длина стентов >60 мм, комплексная реваскуляризация (стентирование ствола левой КА, бифуркационное стентирование как минимум 2 стентами, стентирование хронических окклюзий, стентирование последнего проходимого сосуда); тромбоз стента в анамнезе на фоне лечения антиагрегантами.

О высоком риске кровотечений свидетельствуют внутричерепное кровоизлияние, ишемический инсульт или другая внутричерепная патология в анамнезе, недавнее желудочно-кишечное кровоизлияние или анемия из-за потери крови через желудочно-кишечный тракт, другая патология желудочно-кишечного тракта с повышенным риском кровотечений, печеночная недостаточность, геморрагический диатез или коагулопатия, старческий возраст или старческая астения, ХБП, требующая диализа или с рСКФ <15 мл/мин/1,73 м².

• У пациентов, перенесших ИМпСТ, с высоким риском коронарных осложнений, не имевших кровотечений в первый год двойной антитромбоцитарной терапии, для снижения риска ишемических событий рекомендуется ее продление в виде сочетания АСК** с уменьшенной дозой тикагрелора** (60 мг 2 раза/сут. внутрь) на дополнительные 36 мес. [272, 273].

ЕОК ПЬВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В исследовании PEGASUS-TIMI 54, продемонстрировавшем целесообразность такого подхода, к пациентам, имеющим высокий риск коронарных осложнений, относили лиц ≥50 лет, перенесших ИМ, в сочетании как минимум с одним из следующих факторов риска: возраст ≥65 лет, наличие требующего медикаментозного лечения СД, ≥2 перенесенных ИМ, многососудистый коронарный атеросклероз, ХБП с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м². Изученная длительность применения сочетания АСК** с тикагрелором** в дозе 60 мг 2 раза/сут. составляет 36 мес.

• У пациентов, перенесших ИМпST, с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза, не имевших кровотечений в течение первого года лечения, для снижения риска ишемических событий рекомендуется длительное использование сочетания АСК** с ривароксабаном** в дозе 2,5 мг 2 раза/сут. внутрь [269].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В исследовании COMPASS [203], продемонстрировавшем целесообразность такого подхода, к пациентам с высоким риском тромботических осложнений атеросклероза относили лиц, перенесших ИМ или имеющих многососудистый коронарный атеросклероз в случаях: возраст ≥ 65 лет, наличие атеросклеротического поражения других (не коронарных) сосудистых бассейнов, или как минимум два из следующих факторов риска: курение, СД, нетяжелая ХСН в анамнезе, нелакунарный ишемический инсульт в анамнезе, ХБП с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м².

• У пациентов, перенесших ИМпST, через 12 мес. рекомендуется рассмотреть переход не на монотерапию АСК**, а на монотерапию ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов для дополнительного снижения риска ишемических событий [274, 275].

ЕОК ПаА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Дополнительная польза монотерапии клопидогрелом** наиболее очевидна у пациентов, 1 год назад подвергнутых коронарному стентированию (рандомизированное контролируемое исследование HOST-EXAM) [245]. Опубликованы также данные в пользу монотерапии тикагрелором** в дозе 90 мг 2 раза/сут. (анализ GLASSY исследования GLOBAL LEADERS) [276].

3.2.4. Органические нитраты

• Из-за отсутствия доказательств положительного влияния на прогноз рутинное назначение органических нитратов в виде в/в инфузии, трансдермально или перорально при ИМпST не рекомендуется [277, 278].

ЕОК ППВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. При ИМпST нитраты назначают только по показаниям, к которым прежде всего относят постинфарктную стенокардию. Иногда нитраты назначают по поводу СН, хотя для этой цели лучше подходят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Для профилактики толерантности к нитратам их назначают прерывисто: промежуток времени между последним приемом препарата и первым приемом на следующий день должен быть не менее 12 ч (оптимально — 16 ч).

• В/в инфузия нитратов (нитроглицерина** или изосорбида динитрата**) рекомендуется для симптоматического лечения у пациентов с ИМпST и продолжающейся ишемией миокарда, АГ, СН при отсутствии противопоказаний [9, 278–281].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Критерий адекватно подобранной скорости введения (дозы) при в/в инфузии нитратов — уровень систолического АД, который должен быть снижен на 10–15% у нормотоников и на 25–30% — у лиц с АГ, но не ниже 100 мм рт.ст. Обычная начальная скорость введения нитроглицерина** 10 мкг/мин. При ее неэффективности скорость инфузии увеличивается на 10–15 мкг/мин каждые 5–10 мин, пока не будет достигнут желаемый эффект. Если достичь целевого уровня снижения АД не удастся, даже увеличив скорость инфузии нитроглицерина** до 166 мкг/мин, то дальнейшее увеличение дозы не имеет смысла. Оптимальная продолжительность инфузии нитратов — не более 24–48 ч, т.к. в дальнейшем часто развивается толерантность. При развитии гипотонии обычно достаточно прекратить инфузию нитроглицерина**, т.к. у препарата короткий период полувыведения. Реже приходится проводить стандартные мероприятия по увеличению притока крови к сердцу (приподнять нижние конечности; возможно в/в введение 0,9% раствора натрия хлорида**, применение адрено- и допамин-стимуляторов).

Органические нитраты не рекомендуются при артериальной гипотонии, ИМ ПЖ, а также после приема силденафила или вardenафила в предыдущие 24 ч, тадалафила — в предыдущие 48 ч из-за высокого риска осложнений. При появлении головной боли могут использоваться анальгетики и кофеинсодержащие препараты.

3.2.5. Бета-адреноблокаторы

• Пациентам с ИМпST, с АГ и/или сохраняющейся ишемией миокарда и/или тахикардией, не имеющим признаков ОЧН, для контроля за ишемией и профилактики желудочковых аритмий рекомендуется в/в введение бета-адреноблокатора (преимущественно метопролола**) при отсутствии противопоказаний [282–287].

ЕОК ПаВ (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Пациентам с ИМпST при отсутствии признаков ОЧН рекомендуется в/в введение первоначальной дозы бета-адреноблокатора, особенно при наличии АГ и/или сохраняющейся ишемии миокарда и/или тахикардии, с последующим переходом на прием препаратов внутрь. В/в бета-адреноблокаторы предотвращают развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий [288].

Есть данные, что польза от бета-адреноблокаторов тем выше, чем раньше начата терапия и чем быстрее проявляется их действие. Препараты и дозы для в/в введения — см. Приложение А3.

• Всем пациентам с ИМпST, не имеющим противопоказаний, для снижения риска осложнений ИМ и улучшения прогноза рекомендуется пероральный прием бета-адреноблокаторов [289].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Убедительные данные об улучшении прогноза при назначении бета-адреноблокаторов у пациентов с ОКСнСТ были получены в основном в дореperфузионную эру. Польза рутинного назначения бета-адреноблокаторов у пациентов, которые подверглись первичной ЧКВ, на основании рандомизированных клинических исследований и системных метаанализов не показана [283, 290–292]. Особенно остро стоит вопрос о целесообразности назначения бета-адреноблокаторов пациентам с сохранной сократительной функцией ЛЖ. В настоящее время проводится ряд рандомизированных исследований для оценки пользы назначения бета-адреноблокаторов пациентам с ФВ ЛЖ >40% (BETAMI, DANBLOCK, REBOOT) и ФВ ЛЖ >50% (REDUCE-AMI) [293–296]; их результаты могут повлиять на рекомендации.

Вместе с тем результаты некоторых регистров, ретроспективных исследований и метаанализов говорят о том, что назначение бета-адреноблокаторов приводит к улучшению прогноза [297–301]. Однако накопленные факты неоднозначны. Так, не все регистры говорят об однозначной пользе назначения бета-адреноблокаторов пациентам с сохранной ФВ ЛЖ без СН [302–304].

Гемодинамически стабильным пациентам с ИМнСТ бета-адреноблокаторы могут быть назначены в первые 24 ч после начала болезни. В ранние сроки ИМнСТ важнейшее значение имеет выбор приемлемой дозы препарата, которая не должна быть слишком большой при опасности возникновения осложнений (прежде всего — СН). О достаточности дозы обычно судят по достигнутой частоте сердечных сокращений (ЧСС). Она не должна быть ниже 44–46 уд./мин в ночные часы в покое.

Абсолютные противопоказания к использованию бета-адреноблокаторов, в т.ч. при ИМнСТ: кардиогенный шок, тяжелая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, атриовентрикулярная (АВ) блокада II–III степени у пациентов без функционирующего искусственного водителя ритма сердца, аллергия (непереносимость компонентов лекарственного препарата).

Относительные противопоказания к использованию бета-адреноблокаторов: клинические проявления СН, свидетельства наличия низкого сердечного выброса, систолическое АД <100 мм рт.ст., ЧСС <60 уд./мин, удлинение интервала PQ >0,24 сек, обструктивная болезнь легких в анамнезе, наличие факторов риска возникновения кардиогенного шока.

У пациентов с существенным нарушением сократимости ЛЖ начинать лечение следует с минимальных доз бета-адреноблокаторов. Через 24–48 ч после исчезновения выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, тяжелой СН, АВ-блокады можно начать аккуратное титрование дозы препаратов для приема внутрь. При наличии исходных противопоказаний к бета-адреноблокаторам возможность их назначения следует регулярно пересматривать. Следует воздержаться

от назначения бета-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью.

Продолжительность терапии бета-адреноблокаторами после неосложненного ИМ активно обсуждается. Имеются некоторые наблюдательные нерандомизированные исследования, показывающие, что клиническая польза терапии бета-адреноблокаторами ограничена первым годом после индексного ОКС. В настоящее время проводятся два крупномасштабных исследования. Рандомизированные клинические исследования, проверяющие влияние отмены бета-адреноблокаторов через 6–12 мес. после неосложненного ОКС у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ: ABYSS (Beta Blocker Interruption After Uncomplicated Myocardial Infarction); SMART-DECISION (Long-term Beta-blocker Therapy After Acute Myocardial Infarction) [305, 306].

- Для уменьшения риска смерти у пациентов с ИМнСТ и СН и/или низкой (<40%) ФВ ЛЖ рекомендуется пероральный прием бета-адреноблокаторов без внутренней симпатомиметической активности [277, 289, 307].

ЕОК IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Изученными у пациентов с ИМнСТ считаются метопролол** (группа C07AB — селективные бета-адреноблокаторы) и карведилол** (группа C07AG — альфа- и бета-адреноблокаторы).

3.2.6. Блокаторы кальциевых каналов

- Из-за отсутствия доказательств эффективности у пациентов с ИМнСТ не рекомендуется рутинное назначение блокаторов кальциевых каналов [308, 309].

ЕОК IIIА (УУР В, УДД 2)

Комментарии. В связи с возможностью неконтролируемой гипотонии у пациентов с ИМнСТ следует избегать назначения нифедипина** (группа C08CA — производные дигидропиридина) короткого действия [310].

Амлодипин** (группа C08CA — производные дигидропиридина) можно назначать пациентам с постинфарктной стенокардией при недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов и нитратов или при невозможности контролировать АД другими средствами.

- При непереносимости бета-адреноблокаторов для контроля за ишемией миокарда у пациентов с ИМнСТ без СН, без низкой ФВ ЛЖ и без других противопоказаний рекомендуется рассмотреть возможность назначения верапамила** [308].

ЕОК IIIВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Верапамил**, дилтиазем (группа C08DA — производные фенилалкиламина) можно назначать пациентам с постинфарктной стенокардией при недостаточной эффективности бета-адреноблокаторов и нитратов или при невозможности контролировать АД другими средствами. Верапамил** и дилтиазем иногда используют для контроля сердечного ритма, ре-

же — для купирования суправентрикулярных аритмий в случае неэффективности/противопоказаний к бета-адреноблокаторам. Верапамил** или дилтиазем могут использоваться только при отсутствии симптомов СН и/или существенной сократительной дисфункции ЛЖ, нарушений синоатриальной и АВ-проводимости и брадиаритмий. Совместный прием верапамила** или дилтиазема с бета-адреноблокатором крайне нежелателен.

3.2.7. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

иАПФ и антагонисты рецептора ангиотензина II (АРА)

• Для предотвращения дисфункции ЛЖ, СН и смерти рекомендуется применение иАПФ у всех пациентов с ИМпСТ, не имеющих противопоказаний [311].

ЕОК IaA (УУР В, УДД 2)

• Для снижения риска смерти и развития/прогрессирования СН рекомендуется раннее (в первые 24 ч ИМпСТ) назначение иАПФ у пациентов с СН, низкой ($\leq 40\%$) ФВ ЛЖ, СД или ИМ передней локализации [311, 312].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 1)

Комментарии. У пациентов со стабильной гемодинамикой назначение иАПФ в первые 24 ч от начала заболевания безопасно [313]. Следует постепенно увеличивать дозу иАПФ до рекомендуемой (целевой), которая по данным клинических исследований обеспечивает положительное влияние на прогноз, а если это невозможно — до максимально переносимой (Приложение А3).

Противопоказания для начала использования иАПФ: систолическое АД < 100 мм рт.ст., выраженное снижение фильтрационной функции почек, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий (или стеноз почечной артерии единственной почки), беременность, индивидуальная непереносимость.

• У пациентов с ИМпСТ, имеющих СН и/или низкую ($\leq 40\%$) ФВ ЛЖ или АГ, в случае непереносимости иАПФ для лечения СН, снижения риска смерти и прогрессирования СН рекомендуется использовать АРА, предпочтительно — валсартан [314].

ЕОК Ib (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Начальная доза валсартана составляет 20 мг 2 раза/сут.; при хорошей переносимости дозу препарата постепенно увеличивают вплоть до 160 мг 2 раза/сут.

• У пациентов с ИМпСТ и низкой ($\leq 40\%$) ФВ ЛЖ и/или с признаками застоя в легких для снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализации по поводу СН рекомендуется назначить валсартан+сакубитрил** [315–327].

ЕОК IaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. По результатам исследования PARADISE-MI валсартан+сакубитрил** (группа C09DX — АРА в комбинации с другими средствами) не

уступал рамиприлу** по влиянию на частоту смерти или госпитализации по поводу утяжеления СН при назначении в ранний период (от 12 ч до 7 сут.) ИМпСТ [316–327]. В исследовании PARADIGM-HF валсартан+сакубитрил** продемонстрировал большую эффективность по сравнению с эналаприлом** в отношении снижения риска смерти или госпитализации по поводу утяжеления СН у больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ [315].

Антагонисты альдостерона

• Для снижения риска смерти и прогрессирования СН у пациентов с ИМпСТ и низкой ($\leq 40\%$) ФВ ЛЖ в сочетании с СН или СД рекомендуется в дополнение к бета-адреноблокатору и иАПФ использовать антагонист альдостерона, предпочтительно эплеренон, при условии, что нет значительного снижения фильтрационной функции почек и гиперкалиемии [328].

ЕОК IaB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Предпочтительно назначать эплеренон в первые сутки от начала ИМ [329]. Есть указания на снижение риска смерти при использовании антагонистов альдостерона, в т.ч. спиронолактона** (группа C03DA — антагонисты альдостерона), у пациентов ИМпСТ при отсутствии противопоказаний и независимо от наличия СН и низкой ФВ ЛЖ [330, 331]. При таком подходе предпочтительно назначать антагонист альдостерона в пределах 72 ч от начала ИМпСТ.

Противопоказания к назначению антагонистов альдостерона: уровень креатинина в крови у мужчин > 220 мкмоль/л, у женщин > 175 мкмоль/л, а также концентрация в крови калия > 5 ммоль/л. Во время лечения антагонистами альдостерона контролируют уровень креатинина и калия в крови. Если уровень калия в крови превышает 5,5 ммоль/л, препараты отменяют. Рекомендуется поддерживать концентрацию калия в крови в диапазоне 4,0–5,0 ммоль/л.

3.2.8. Липидснижающая терапия

• Для снижения суммарного риска повторных ишемических событий у пациентов с ИМпСТ вне зависимости от исходного уровня ХС рекомендуется в период госпитализации начать или продолжить лечение ингибитором 3-гидрокси-3-метилглутарил ко-энзима А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) в высокой дозе при отсутствии противопоказаний [332–336].

ЕОК Ia (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Назначение (первый прием) ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (син.: статина) в высокой дозе рекомендуется выполнить в первые сутки госпитализации пациента с ИМпСТ и при этом как можно ранее. В случае выполнения ЧКВ первый прием ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы рекомендуется до его начала с целью снижения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений и контраст-индуцированной нефропатии после ЧКВ [337, 338].

И целесообразность назначения, и начальная доза ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы при ИМпСТ не определяются уровнем общего ХС и его фракций, поэтому не должно быть задержки в назначении ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы из-за ожидания результатов биохимического анализа крови.

У пациентов с ИМпСТ, подвергнутых первичному ЧКВ, имеются многочисленные доказательства дополнительного снижения риска ишемических событий и даже смерти при использовании высоких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, применение которых начато до ЧКВ (при сравнении с использованием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с началом их применения на более поздних этапах госпитализации)⁶ [337-344].

Терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы обычно хорошо переносится, частота серьезных побочных эффектов не превышает 2%. Возможно появление миалгии и мышечной слабости, которые появляются в основном в первые недели после начала терапии и обычно быстро проходят после отмены ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Рабдомиолиз с повышением уровня креатинкиназы более чем в 10 раз наблюдается крайне редко. Возможно бессимптомное повышение уровня трансаминаз в 3 и более раза, что требует снижения дозы или отмены препарата с дальнейшим наблюдением за активностью печеночных трансаминаз. Следует помнить, что в острую фазу ИМпСТ повышение уровня трансаминаз обусловлено некрозом кардиомиоцитов и не является причиной для отказа от назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

Основные противопоказания для назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы: повышенная чувствительность; активное заболевание печени или повышение активности печеночных трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции; беременность; период грудного вскармливания.

Рекомендуется применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с наиболее выраженным гиполипидемическим действием, в частности аторвастатина** в суточной дозе 40-80 мг или розувастатина в суточной дозе 20-40 мг⁶ [345].

• Для дополнительного снижения суммарного риска ишемических событий у пациентов с ИМпСТ в период госпитализации рекомендуется рассмотреть начало комбинированного лечения ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы в высокой дозе и эзетимибом

(вне зависимости от исходного уровня ХС, его фракций и предшествующей терапии ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы) [346].

ЕОК ПбВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Эта рекомендация основана на результатах исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). В ранней стадии (в первые 10 дней) ОКС эзетимиб назначали в дополнение к предшествующей терапии статинами или назначали одновременно со статинами у пациентов, ранее не принимавших статины (две трети пациентов), сравнивали с монотерапией статинами. Было показано, что лечение эзетимибом безопасно и обеспечивает долгосрочные преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов [346].

• У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется поддерживать уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л и при этом добиваться его снижения как минимум на 50% от исходных значений для обеспечения максимального эффекта по снижению риска повторных ишемических событий [346-350].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Необходимо определять уровень ХС ЛНП в крови через 4-6 нед. после начала лечения, после изменения дозы или добавления нового гиполипидемического препарата для оценки эффективности терапии, определения необходимости увеличения дозы и/или добавления гиполипидемических препаратов с другим механизмом действия (эзетимиб и/или алирокумаб**, или эволокумаб** (группа С10АХ — другие гиполипидемические средства), или инклисиран) [346, 348].

• У пациентов с ИМпСТ, перенесших помимо данного ИМпСТ еще одно сосудистое (в любом сосудистом бассейне) событие в течение предшествующих 2 лет, для дополнительного снижения риска повторных ишемических событий рекомендуется целевой уровень ХС ЛНП <1,0 ммоль/л [351, 352].

ЕОК ПбВ (УУР С, УДД 5)

• У пациентов, которые на момент развития ИМпСТ уже принимали ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимой дозе и эзетимиб, но при этом при поступлении имеют уровень ХС ЛНП выше целевого, рекомендуется в дополнение к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимой дозе и эзетимибу раннее назначение (во время госпитализации в связи с данным коронарным событием) блокатора пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) — алирокумаб**, эволокумаб** или инклисирана [353-357].

ЕОК ПаС для алирокумаба и эволокумаба, РКО ПаС для инклисирана (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Клиническая эффективность инклисирана показана в метаанализах относительно небольших исследований, в которые включались в т.ч. больные, перенесшие ИМ. В настоящее время проводится крупномасштабное исследование ORION-4 по изучению

⁶ Burgos LM, Battioni L, Costabel JP, Trivi M. Effect of high-dose statin pretreatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: meta-analysis of randomized controlled trials. Presented at ESC 2019 (P831), 31 Aug 2019. https://academic.oup.com/eurheartj/article/40/Supplement_1/ehz747.0430/5594604.

влияния инклизирана на сердечно-сосудистые осложнения, результаты ожидаются в 2025г.

- При значительном повышении ($>4,0$ ммоль/л) уровня ХС ЛНП у пациентов с ИМпСТ рекомендуется раннее назначение (во время госпитализации в связи с данным коронарным событием) ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле [358].

РКО ПаА (УУР А, УДД 1)

- При чрезвычайно высоком ($>5,0$ ммоль/л) повышении уровня ХС ЛНП у пациентов с ИМпСТ рекомендуется раннее назначение (во время госпитализации в связи с данным коронарным событием) ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимой дозе + эзетимиб + ингибитор PCSK9 (алирокумаб**, эволокумаб** или инклизирин) [359-361].

РКО ПА (УУР А, УДД 1)

- Если у пациента, перенесшего ИМпСТ, при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы концентрация ХС ЛНП в крови остаётся выше целевого уровня, рекомендуется добавить к ингибитору ГМГ-КоА-редуктазы эзетимиб для дополнительного снижения уровня ХС ЛНП в крови и риска ишемических событий, в т.ч. ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы с эзетимибом в одной таблетке или капсуле [346].

ЕОК ПаВ (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Данная рекомендация относится к пациентам, у которых во время госпитализации по поводу ИМпСТ эзетимиб не был назначен согласно рекомендации для госпитального этапа.

- Если у пациента, перенесшего ИМпСТ, при использовании максимально переносимой дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы в сочетании с эзетимибом концентрация ХС ЛНП в крови остаётся выше целевого уровня, рекомендуется добавить алирокумаб**, или эволокумаб**, или инклизирин для дополнительного снижения уровня ХС ЛНП в крови и риска ишемических событий [349, 350].

ЕОК ІВ для алирокумаба и эволокумаба, РКО ІВ для инклизирана (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Если на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в максимально переносимых дозах уровень ХС ЛНП остается значительно повышенным ($>2,5$ ммоль/л), можно рассмотреть добавление алирокумаба**, или эволокумаба**, или инклизирана** без предварительного применения эзетимиба.

- У пациентов с ИМпСТ или после ИМпСТ с непереносимостью ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для достижения целевых значений ХС ЛНП рекомендуется рассмотреть возможность использования эзетимиба и/или препарата из группы блокаторов PCSK9 (алирокумаб**, или эволокумаб**, или инклизирин) [349, 350].

ЕОК ПвВ для алирокумаба и эволокумаба, РКО ПвВ для инклизирана (УУР С, УДД 5)

3.3. Иное лечение

- У пациентов с ИМпСТ при концентрации глюкозы в крови >10 ммоль/л рекомендуется использование сахароснижающих лекарственных средств для контроля уровня гликемии [362-364].

ЕОК ПаС (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Целевой уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина при лечении ИМпСТ не определен и должен выбираться с учетом сопутствующих заболеваний. Следует избегать гипогликемии.

Для достижения целевого уровня гликемии у пациентов с ИМпСТ рекомендуется индивидуализированный подход к выбору сахароснижающих лекарственных средств. Наличие у пациента с ИМпСТ СД 2 типа не является обязательным показанием к переводу на инсулинотерапию; многие могут продолжать прием пероральных сахароснижающих препаратов. Если у пациента с СД 2 типа возникла необходимость в использовании инсулинов, после стабилизации состояния рекомендуется переход на пероральные сахароснижающие средства.

Пациенты с ИМпСТ без нарушения сознания и других серьезных осложнений, способные самостоятельно принимать пищу, могут находиться на подкожной инсулинотерапии при условии, что она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии. Методом выбора для быстрого и управляемого достижения компенсации углеводного обмена является непрерывная в/в инфузия инсулинов и аналогов быстрого действия, при необходимости — в сочетании с в/в инфузией декстрозы** (Приложение А3. В/в инсулинотерапия при ИМпСТ).

- У пациентов с ИМпСТ без СД и при СД вне контроля уровня гликемии не рекомендуется использовать одновременную инфузию инсулинов и декстрозы**, одновременную инфузию инсулинов, декстрозы** и калия хлорида** из-за отсутствия доказательств положительного влияния на смертность и частоту нефатальных осложнений [9, 365].

ЕОК ІІС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпСТ не рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (за исключением низких доз АСК** в качестве антиагреганта и средних доз АСК** для лечения перикардита) из-за неблагоприятного влияния на прогноз [366-368].

ЕОК ІІВ (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Рекомендуется отменить нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты и/или не начинать их использование при госпитализации с ИМпСТ.

- У пациентов с ИМпСТ и анемией, не имеющих признаков продолжающегося кровотечения и гемодинамической нестабильности, целесообразность гемотрансфузии рекомендуется рассматривать при снижении уровня гематокрита $<25\%$ и/или гемогло-

бина <70 г/л для уменьшения риска осложнений, связанных с гемотрансфузий, и возможного неблагоприятного влияния гемотрансфузий на прогноз [9].

ЕОК ПЬС (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИМпСТ, которые находятся в коме после внегоспитальной или внутригоспитальной остановки кровообращения, рекомендуется контроль температуры тела, включающий постоянный мониторинг центральной температуры и активное предотвращение лихорадки (>37,7 °C), в течение по меньшей мере 72 ч с целью предотвращения осложнений [369-379].

ЕОК ИВ (УУР В, УДД 3)

- При невозможности контроля температуры тела медикаментозным путем у пациентов с ИМпСТ в коме после остановки кровообращения рекомендуется рассмотреть применение аппаратной целенаправленной терморегуляции с помощью специальных устройств поверхностного или эндоваскулярного типа с постоянной обратной связью с целевой температурой 32-37 °C — при наличии технических возможностей [369-382].

ЕОК ПaВ (УУР В, УДД 2)

3.4. Осложнения

3.4.1. ОСН

ОСН может возникать как осложнение ИМпСТ или отражать декомпенсацию ранее существовавшей ХСН при ишемическом повреждении миокарда. При возникновении ОСН у пациентов с ИМпСТ увеличивается риск других осложнений: снижения фильтрационной функции почек, дыхательной недостаточности, пневмонии, повышается вероятность летального исхода заболевания.

У пациента с ОСН всегда можно диагностировать дисфункцию миокарда ЛЖ. Степень дисфункции миокарда ЛЖ является независимым предиктором смертности пациента с ИМпСТ. Раннее выявление нарушенной функции миокарда при проведении ЭхоКГ позволяет своевременно начать лечебные мероприятия по профилактике развития СН.

Развитие ОСН у пациентов с ИМпСТ ухудшает краткосрочный и долгосрочный прогноз. Классификация Killip используется у пациентов с ИМпСТ для оценки тяжести ОСН и оценки краткосрочного прогноза.

Основной стратегией терапии у пациентов с ИМпСТ, осложненном ОСН, является экстренная реваскуляризация миокарда с целью ограничения ишемического повреждения.

- У пациентов с ИМпСТ и ОСН рекомендуется непрерывное мониторирование основных жизненно важных функций — как минимум, сердечного ритма, АД, SpO₂ и диуреза — до стабилизации гемодинамики [9, 380, 383].

РКО ПaС (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИМпСТ при появлении признаков ОСН рекомендуется срочно выполнить ЭхоКГ с целью оценки сократительной функции миокарда ЛЖ, состояния клапанов и поиска механических осложнений ИМ [9, 57-59].

РКО ПaС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. В случае, если ЭхоКГ уже была выполнена, рекомендуется повторная ЭхоКГ для контроля за общей и локальной сократительной функцией ЛЖ и выявления/исключения механических осложнений ИМпСТ. Также рекомендуется контроль ЭхоКГ в динамике для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.

- Для оценки наличия и выраженности ОСН рекомендуется во всех случаях ИМпСТ использовать классификацию Killip [9, 211, 384].

ЕОК ПaС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Классификация Killip приведена в Приложении А3. Классификация ОСН при ИМ по Killip.

3.4.1.1. Отек легких

На фоне выраженного снижения систолической функции миокарда ЛЖ и/или механических осложнений (дисфункция митрального клапана, разрыв МЖП) происходит повышение давления крови в капиллярах малого круга и поступление жидкой компоненты крови из внутрисосудистого русла в ткань легких. Различают интерстициальный и альвеолярный отек легких. Диагностика отека легких в большинстве случаев не вызывает затруднений за счет типичной клинической картины. При осмотре наиболее характерными признаками являются: тахикардия, тахипноэ, вынужденное возвышенное положение (ортопноэ). При аускультации легких выслушиваются "застойные" мелкопузырчатые хрипы. Регистрируется снижение оксигенации крови. Диагноз можно подтвердить с помощью обзорной рентгенографии грудной клетки и УЗИ легких. У пациентов с ИМпСТ и ОСН (особенно при отеке легких) отмечается снижение сатурации крови.

- Рекомендуется ингаляционное введение кислорода (оксигенотерапия) пациенту с ИМпСТ и ОСН путем ингаляции увлажненного кислорода через маску при SpO₂ <90% или PaO₂ <60 мм рт.ст. с целью коррекции гипоксемии [9, 189, 190].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При длительно проводимом ингаляционном введении кислорода (оксигенотерапии) рекомендуется периодическая оценка газового состава артериальной и венозной крови (исследование кислотно-основного состояния и газов крови).

Рутинное проведение оксигенотерапии пациентам без гипоксемии (SpO₂ ≥90%) не рекомендуется.

- Для улучшения эффективности лечения СН у пациентов с ИМпСТ при тяжелой дыхательной недостаточности (SpO₂ <90% и тахипноэ >25 в мин)

рекомендуется рассмотреть возможность проведения неинвазивной масочной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с постоянным положительным давлением в конце выдоха (постоянная или бифазная вентиляция) [385-387].

ЕОК ПаВ (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Применение неинвазивной вентиляции легких целесообразно с применением маски (*continuous positive airway pressure — CPAP* или *biphasic positive airway pressure — BiPAP*). Создание положительного давления в дыхательных путях защищает альвеолы от коллапсирования на выдохе и поддерживает объем дыхательной поверхности при отеке легких. В результате уменьшается работа дыхательных мышц, улучшается газообмен в легких и повышается внутригрудное давление со снижением пред- и постнагрузки. Имеются данные, что проведение неинвазивной масочной ИВЛ следует рассмотреть как можно скорее, т.к. она снижает вероятность необходимости интубации трахеи и проведения инвазивной ИВЛ.

Основным режимом неинвазивной вентиляции легких в данной клинической ситуации является CPAP, однако у пациентов с сопутствующей бронхолегочной патологией и гиперкапнией целесообразно использовать BiPAP.

При проведении неинвазивной ИВЛ рекомендуется периодическая оценка газового состава артериальной и венозной крови.

- При наличии у пациента с ИМпСТ дыхательной недостаточности, сопровождающейся выраженной гипоксемией, гиперкапнией и ацидозом, при неэффективности оксигенотерапии и неинвазивной ИВЛ рекомендуется интубация трахеи и проведение инвазивной ИВЛ [385].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпСТ и ОСН с признаками задержки жидкости рекомендуется в/в введение "петлевых" диуретиков [388, 389].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Используют в/в болюсное введение фуросемида** (группа C03CA —сульфонамиды). Рекомендуемая первоначальная доза — 40 мг. При развернутой картине альвеолярного отека легких, признаках задержки жидкости в организме, тяжелом нарушении фильтрационной функции почек начальная доза фуросемида** может быть увеличена до 60-80 мг. При недостаточной эффективности начальной дозы при повторном введении фуросемида** доза может быть увеличена в 2 раза и более.

- У пациента с ИМпСТ и ОСН с признаками задержки/застоя жидкости при отсутствии адекватного ответа на петлевые диуретики в нарастающих дозах с целью стабилизации состояния рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения комбинации "петлевых" диуретиков с тиазидными диуретиками (тиазидами) [389].

ЕОК ПаВ (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпСТ и ОСН с признаками застоя жидкости в малом круге кровообращения и систолическим АД ≥ 110 мм рт.ст., и, особенно, при высоких цифрах АД, для уменьшения выраженности симптомов ОСН рекомендуется рассмотреть возможность в/в инфузии вазодилататоров (группа C01D — вазодилататоры для лечения заболеваний сердца) [390-394].

ЕОК ПьВ (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У пациентов с отеком легких при повышенном АД нитроглицерин** является препаратом первого ряда. При исходных значениях систолического АД < 90 мм рт.ст. или признаках гипоперфузии, а также поражении ПЖ, введение нитроглицерина** противопоказано.

- Рутинное назначение опиоидных препаратов при развитии ОСН у пациента с ИМпСТ не рекомендуется за исключением пациентов с тяжелым болевым синдромом или возбуждением [395-398].

ЕОК ПС (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Ретроспективный анализ показал, что использование опиатов ассоциировано с увеличением потребности в ИВЛ, увеличением сроков госпитализации, увеличением неблагоприятных исходов в стационаре.

3.4.1.2. Кардиогенный шок

Кардиогенный шок — самая тяжелая форма ОСН у пациентов с ИМпСТ. Кардиогенный шок является жизнеугрожающим состоянием, вызванным резким снижением сердечного выброса и проявляющимся признаками выраженной гипоперфузии органов и тканей и тканевой гипоксией, что проявляется клинически: снижением температуры кожных покровов и их мраморностью, снижением темпа диуреза (< 40 мл/ч), изменениями психического статуса и сознания.

Выделяют 3 основных патогенетических варианта кардиогенного шока:

1. *Истинный кардиогенный шок*, связанный со снижением сократительной способности ЛЖ (гипокинетический).

2. *Шок вследствие относительной и абсолютной гиповолемии*. Близкий к этому вариант — рефлекторный шок, связанный с реакцией на болевой приступ.

3. *Аритмический вариант* — нарушения гемодинамики на фоне тяжелых тахи- и брадиаритмий (см. Раздел "Нарушения ритма").

Частота различных причин кардиогенного шока, по данным регистра SNOCK: у 79% — снижение сократительной функции ЛЖ, 7% — острая митральная недостаточность, 4% — разрыв МЖП, 2% — изолированная правожелудочковая недостаточность, 1,4% — тампонада, 7% — другие причины (осложнения катетеризации, передозировка или неоправданное назначение бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных

кальциевых каналов и др.) [173]. Основным клиническим признаком кардиогенного шока является стойкая гипотензия (систолическое АД ≤ 90 мм рт.ст.), рефрактерная к инфузионной терапии и сопровождающаяся признаками острой полиорганной недостаточности в результате гипоперфузии. Объективизация параметров гемодинамики с помощью инвазивных методик, в т.ч. установки катетера Свана-Ганса, на сегодняшний день не считается рутинно обязательной, однако в спорных и сложных случаях позволяет получить ряд ценных данных.

Гемодинамические критерии истинного шока:

1. Гипотензия — систолическое АД $< 80-90$ мм рт.ст. при среднем АД < 70 мм рт.ст. Формула расчета среднего АД = $1/3$ систолического АД + $2/3$ диастолического АД.

2. Резкое снижение сердечного индекса (СИ) по данным инвазивного мониторинга гемодинамики:

- $< 1,8$ л/мин/м² без вазоактивной терапии;
- $< 2,0-2,2$ л/мин/м² на фоне вазоактивной терапии.

пий.

3. Повышение давления наполнения желудочков:

- Конечное диастолическое давление (КДД) ЛЖ > 18 мм рт.ст.;
- КДД ПЖ > 10 мм рт.ст.

С точки зрения инвазивной гемодинамики кардиогенный шок характеризуется сниженным СИ, повышением общего периферического сопротивления сосудов и давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК). Однако эти показатели могут быть и иными. Основываясь на данных инвазивного мониторинга гемодинамики, можно выделить гемодинамические варианты кардиогенного шока (Приложение А3. Гемодинамические варианты кардиогенного шока).

- Пациентам с ИМпСТ и кардиогенным шоком показана установка центрального венозного катетера (катетеризация подключичной и других центральных вен) с целью введения лекарственных препаратов, прежде всего, вазоактивных препаратов, измерения смешанной венозной сатурации и ЦВД (Приложение А3. Параметры для мониторингирования у пациента с кардиогенным шоком) [9, 399-401].

РКО Пас (УУР С, УДД 5)

- Пациентам с ИМпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется клинический осмотр не реже 1 раза в час и мониторингирование жизненно важных функций с целью определения клинической тяжести и реакции на лечение, с кратностью, рекомендованной в Приложении А3. Параметры для мониторингирования у пациента с кардиогенным шоком [9, 399-401].

РКО Пас (УУР С, УДД 5)

В зависимости от клинической тяжести и реакции на лечение выделяют следующие стадии кардиогенного шока: прешок, развернутая картина кардиогенного шока и резистентный кардиогенный шок

(Приложение А3. Стадии кардиогенного шока в зависимости от клинической тяжести и реакции на лечение), которые также могут быть разделены на пять стадий согласно классификации Американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (SCAI) (Приложение А3. Стадии кардиогенного шока согласно классификации Американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (SCAI)) [402].

Реперфузионная терапия и реваскуляризация миокарда является основой лечения кардиогенного шока при ИМпСТ.

Лечение истинного кардиогенного шока

- При появлении признаков наличия острой левожелудочковой недостаточности/кардиогенного шока у пациентов с ИМпСТ рекомендуется срочная реваскуляризация миокарда, если она ранее не проводилась или была неполной [173, 403, 404].

ЕОК IА (УУР В, УДД 2)

Комментарии. См. также Раздел 3.1.7. "Реперфузионное лечение у пациентов с кардиогенным шоком и внезапной остановкой кровообращения".

- У пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется рассмотреть возможность проведения инвазивного мониторинга показателей центральной гемодинамики для контроля за эффективностью и безопасностью лечения, а также катетеризации легочной артерии — для уточнения причины кардиогенного шока, при наличии физических и технических возможностей [153].

РКО Пас (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпСТ и ОШН с систолическим АД < 90 мм рт.ст. и признаками гипоперфузии для устранения гемодинамической нестабильности рекомендуется рассмотреть возможность назначения инотропных препаратов [405].

ЕОК ПбС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Инфузия допамина** (группа С01СА — адренергические и дофаминергические средства) начинается со скоростью 5 мкг/кг/мин, далее в зависимости от гемодинамического ответа может быть увеличена до 15-20 мкг/кг/мин. Добутамин** (группа С01СА — адренергические и дофаминергические средства) вводят с начальной скоростью 2-10 мкг/кг/мин; при необходимости скорость может быть увеличена до 20 мкг/кг/мин. Норэпинефрин** (группа С01СА — адренергические и дофаминергические средства) начинают вводить со скоростью 2 мкг/кг/мин, при необходимости скорость увеличивают. При недостаточном эффекте препараты можно комбинировать, прежде всего добутамин** и норэпинефрин**.

У пациентов с ИМпСТ и ОШН, длительно получавших до развития ИМпСТ бета-адреноблокаторы, и у пациентов с недостаточным выделением мочи в ответ на повторное в/в введение диуретиков в качестве альтернативы адренергическим агентам может

рассматриваться левосимендан** (группа C01CX — другие кардиотонические средства). Инфузия левосимендана** начинается с нагрузочной дозы (6 мкг/кг), введенной в/в болюсом за 10 мин, с последующей в/в инфузией в дозе 0,1 мкг/кг/мин и титрацией до 0,2 мкг/кг/мин (до стабилизации систолического АД в течение не менее чем 3 ч). Рекомендуемая продолжительность инфузии составляет 24 ч. У пациентов с систолическим АД <100 мм рт.ст. и/или с диастолическим АД <60 мм рт.ст. начальный болюс левосимендана** обычно не вводится для предотвращения гипотонии.

- Всем пациентам с ИМпСТ и ОШН с систолическим АД <90 мм рт.ст. без признаков гипоперфузии назначение инотропных препаратов не рекомендуется, т.к. потенциальная польза меньше потенциального риска [405-407].

ЕОК ПС (УУР С, УДД 4)

- У пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком для устранения гемодинамической нестабильности и поддержания кровоснабжения жизненно важных органов при артериальной гипотонии рекомендуется рассмотреть возможность назначения вазопрессоров, предпочтительного использования норэпинефрина** (в/в инфузия) по сравнению с допамином** в связи с меньшей частотой побочных действий эффектов норэпинефрина** [408-410].

ЕОК ПвВ (УУР А, УДД 2)

- У пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком при наличии технической возможности рекомендуется рассмотреть возможность использования внешних и внутренних устройств для поддержки кровообращения: внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК), устройство вспомогательного кровообращения с постоянным кровотоком левое предсердие-аорта, устройство вспомогательного кровообращения с постоянным кровотоком левый желудочек-аорта, устройство вспомогательного кровообращения с пульсирующим кровотоком левый желудочек-аорта, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [9, 411-416].

ЕОК ПвС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Этот подход используется как временная мера ("мост") для стабилизации состояния пациентов, готовящихся к реваскуляризации, хирургическому устранению причин шока, трансплантации сердца или принятию другого промежуточного решения.

- У пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком рекомендуется рассмотреть возможность использования ВАБК, если такое лечение является мостом к реваскуляризации, трансплантации сердца, установке системы длительной механической поддержки кровообращения или принятию другого промежуточного решения [9, 413-417].

ЕОК ПвС (УУР С, УДД 5)

- Рутинное применение системы ВАБК у пациентов с ИМпСТ и кардиогенным шоком не рекомендовано, если это лечение не является мостом к другому типу лечения ОШН и/или ее причины [9, 413, 414, 416].

ЕОК ПС (УУР С, УДД 5)

Лечение гиповолемического кардиогенного шока

- Всем пациентам с ИМпСТ и подозрением на гиповолемический шок рекомендуется ЭхоКГ для выявления возможных причин гиповолемии (инфаркт ПЖ, тампонада сердца и т.д.) и оценки функционального состояния сердца [9, 153, 260].

ЕОК ПвС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпСТ и признаками гиповолемического шока для обеспечения эффективности и безопасности лечение рекомендуется проводить под контролем показателей центральной гемодинамики, при наличии технических возможностей — с измерением давления ДЗЛК, используя катетер Сван-Ганса (катетер баллонный для легочной артерии, стандартный***) [153, 418].

ЕОК ПвС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При отсутствии возможности измерять ДЗЛК, возможна оценка ЦВД, но следует учитывать, что у пациентов с ИМпСТ показатели ЦВД могут не отражать КДД в ЛЖ.

- Пациентам с ИМпСТ и гиповолемическим шоком возмещение жидкости с целью нормализации АД рекомендуется начать с в/в введения 200-250 мл раствора натрия хлорида** 0,9%, который вводят за 5-10 мин. При сохранении артериальной гипотонии рекомендуется вводить раствора натрия хлорида** 0,9% повторно [153, 418].

ЕОК ПвС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Объем переливаемой пациенту жидкости может достигать до нескольких литров. При стабилизации АД, появлении диуреза инфузию прекращают. Если введение жидкости не дает эффекта, параллельно проводят лечение адрено- и допаминостимуляторами — допамином** или добутамином**.

3.4.2. Нарушения сердечного ритма и проводимости

3.4.2.1. Желудочковые аритмии

- У пациентов с ИМпСТ, осложненном гемодинамически значимой ЖТ или ФЖ, для восстановления кровообращения рекомендуется проведение немедленной наружной электрической кардиоверсии (дефибрилляции), соответственно [9, 54].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

- У пациента с ИМпСТ и рецидивирующими ЖТ/ФЖ с целью устранения ишемии как возможной причины возникновения аритмий (в случае, если реваскуляризация ранее не проводилась или была неполной) рекомендуется выполнение экстренной и/или полной реваскуляризации (см. Раздел "Инвазивное лечение заболевания") [9, 54, 418, 419].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Особенно важно выполнение полной реваскуляризации при развитии ФЖ/ЖТ у пациентов с ИМпST со сниженной глобальной систолической функцией ЛЖ. В случае отсутствия эффективной сердечной деятельности КГ и ЧКВ могут проводиться на фоне механических компрессий грудной клетки при помощи специальных устройств — автоматических приспособлений для непрямого массажа сердца.

- У пациентов с ИМпST с полиморфной ЖТ или ФЖ при отсутствии противопоказаний рекомендуется в/в использование бета-адреноблокатора и/или амиодарона** [420-423].

ЕОК IV (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Не рекомендуется раннее в/в введение бета-адреноблокаторов при гипотензии, кардиогенном шоке, брадиаритмии, при подозрении на вовлеченность в очаг ишемии ПЖ. Перед началом использования бета-адреноблокаторов следует оценить сократительную способность ЛЖ по ЭхоКГ; в случае сниженной сократительной способности ЛЖ целесообразно использование малых доз или отложить инициацию терапии. При выборе конкретного бета-адреноблокатора, пути его введения и при титрации дозы рекомендуется регулярно переоценивать состояние пациента, переносимость терапии, достигнутый эффект и наличие ограничивающих факторов: ЧСС <50 в мин, АД <90 мм рт.ст., величину ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ и др.

При увеличении продолжительности интервала QT >500 мс введение амиодарона** (группа C01BD — антиаритмические препараты, класс III) должно быть прекращено.

- У пациентов с ИМпST с рецидивирующей ЖТ и отсутствием эффекта от терапии бета-адреноблокаторами и амиодароном** или в случаях, когда эти препараты не могут быть назначены, рекомендуется рассмотреть в/в назначение лидокаина** [9, 420].

ЕОК IVb (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Лидокаин** — АТХ-группа Антиаритмические препараты, C01BB; класс IV.

- У пациентов с ИМпST и рецидивирующей жизнеугрожающей ЖТ при отсутствии эффекта от терапии бета-адреноблокаторами и амиодароном** рекомендовано рассмотреть возможность седации или полной анестезии с целью снижения симпатического тонуса [9, 54].

ЕОК IVb (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Такой метод может рассматриваться только у отдельных пациентов, т.к. при использовании седации/полной анестезии могут повышаться риски воспалительных и тромботических осложнений.

- У пациентов с ИМпST при развитии ЖТ и/или ФЖ рекомендуется мониторинг, выявление и коррекция электролитных нарушений (в первую очередь гипокалиемии и гипомagneмией) [153, 424].

РКО IVa (УУР С, УДД 5)

Комментарии. С целью выявления электролитных нарушений проводится исследование уровня калия в крови, исследование уровня общего магния в сыворотке крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови.

Введение препаратов калия необходимо, если его уровень в крови <4 ммоль/л. Примерно у 40% больных одновременно с гипокалиемией обнаруживают также снижение концентрации магния. У этих больных особенно высок риск ФЖ. Следовательно, у больных ИМпST желательно определять уровень магния. Если концентрация магния составит <0,83 ммоль/л (2 мг/дл), следует провести коррекцию.

Для коррекции гипокалиемии применяют в/в введение калия хлорида, для коррекции уровня магния используют в/в введение магния сульфата; дозу, схему и длительность определяют индивидуально, в зависимости от концентрации электролитов в крови, показателей кислотно-щелочного баланса и клинической ситуации.

- У пациентов с ИМпST с рецидивирующей ЖТ/ФЖ и нестабильной гемодинамикой, несмотря на медикаментозную коррекцию, рекомендуется рассмотреть возможность проведения механической поддержки кровообращения — при наличии физических и технических возможностей [420].

ЕОК IVb (УУР С, УДД 5)

- У пациента с ИМпST и рецидивирующей, несмотря на реваскуляризацию и оптимальную медикаментозную терапию, ЖТ и/или ФЖ рекомендуется рассмотреть выполнение в подострую стадию радиочастотной абляции аритмогенных зон с последующей имплантацией КВД [9].

ЕОК IVa (УУР С, УДД 5)

- Пациентам, перенесшим ИМпST (не менее 6 нед. назад) при наличии у них несмотря на оптимальную медикаментозную терапию (в течение ≥3 мес.) симптомной ХСН (II-III функциональный класс (ФК) по NYHA) и ФВ ЛЖ ≤35%, при ожидаемой продолжительности жизни не менее 1 года и сохранном функциональном статусе пациента рекомендуется имплантация КВД (при наличии показаний — в сочетании с ресинхронизирующей терапией) [425-427].

ЕОК IVa (УУР В, УДД 1)

Комментарии. Критериев определения ожидаемой продолжительности жизни не разработано. Решение рекомендуется принимать индивидуально, с учетом особенностей каждого клинического случая. О малой ожидаемой продолжительности жизни свидетельствуют, в частности, поздние стадии злокачественного новообразования с метастазами и отсутствием эффекта от проводимого лечения, паллиативное лечение тяжелой ХСН.

- У пациентов с ИМпST с устойчивой ЖТ или ФЖ, возникшей позднее 48 ч от начала ИМпST, и при отсутствии данных за сохраняющуюся ише-

мию миокарда рекомендуется имплантация КВД — при наличии технических возможностей [420].

ЕОК IА (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с полиморфной ЖТ или ФЖ, возникшими позднее 48 ч от начала ИМпST, при условии неполной реваскуляризации миокарда, исходно низкой ФВ ЛЖ, рекомендуется рассмотреть возможность имплантации КВД*** или использования носимого КВД в период до 40 дней от развития ИМпST [9].

ЕОК IЬС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпST не рекомендуется лечение асимптомных и гемодинамически незначимых желудочковых аритмий с помощью антиаритмических препаратов [9, 420].

ЕОК IПС (УУР С, УДД 5)

- У пациента с ИМпST не рекомендуется профилактическое назначение антиаритмических препаратов за исключением бета-адреноблокаторов [420].

ЕОК IПВ (УУР С, УДД 5)

3.4.2.2. ФП

ФП — наиболее частый тип наджелудочковой аритмии, встречающийся у пациентов с ИМпST. ФП, как правило, хорошо переносится, но у ряда пациентов на фоне тахисистолии может развиваться гемодинамическая нестабильность. У гемодинамически стабильных пациентов, как правило, специфического лечения не требуется, за исключением антикоагулянтной профилактики тромбоэмболических осложнений.

- У пациентов с ИМпST и недавно возникшей ФП при гемодинамической нестабильности рекомендуется немедленное проведение наружной электрической кардиоверсии [9].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

- У гемодинамически нестабильных пациентов с ИМпST и недавно возникшей ФП для поддержки наружной электрической кардиоверсии и снижения риска рецидива ФП рекомендуется использование амиодарона** в/в [9, 428, 429].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При увеличении продолжительности интервала QT >500 мс введение амиодарона** должно быть прекращено. Введение амиодарона** у нестабильных пациентов должно проводиться под мониторным контролем параметров гемодинамики.

- У пациентов с ИМпST и тахисистолической формой ФП при наличии ОCH, но отсутствии тяжелой гипотонии рекомендуется в/в введение амиодарона** с целью контроля ЧСС [9, 430, 431].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При увеличении продолжительности интервала QT >500 мс введение амиодарона** должно быть прекращено. Введение амиодарона** у нестабильных пациентов должно проводиться под мониторным контролем параметров гемодинамики.

- У пациентов с ИМпST и ФП при отсутствии ОCH и гемодинамической нестабильности (тяжелой гипотонии) рекомендуется использовать бета-адреноблокаторы в/в, если это необходимо для контроля ЧСС [9, 432].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпST и впервые возникшей в острой фазе заболевания ФП рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении оральных антикоагулянтов на неопределенно долгий срок, с переоценкой всей антитромботической терапии — в зависимости от риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED [9, 433–435].

ЕОК IаС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Необходимость коррекции сроков двойной антитромбоцитарной терапии и монотерапии антиагрегантом в составе антитромботической терапии у пациентов с ИМпST и ФП определяется соотношением риска тромбоэмболических, ишемических и геморрагических осложнений и была обсуждена ранее в разделе "Антитромботическая терапия при других стратегиях лечения у пациентов с наличием показаний к длительному пероральному приему антикоагулянтов".

Предпочтительно использовать прямые оральные антикоагулянты (АТХ-группы Прямые ингибиторы тромбина, B01AE и Прямые ингибиторы фактора Ха, B01AF), если к ним нет противопоказаний.

3.4.2.3. Синусовая брадикардия, АВ-блокада

- У пациентов с ИМпST при развитии гемодинамически значимой синусовой брадикардии или гемодинамически значимой АВ-блокады (с неадекватным замещающим ритмом) для стабилизации гемодинамики рекомендуется в/в введение препаратов, оказывающих положительное хронотропное действие (эпинефрина**, атропина**) [9, 153, 436, 437].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При ЧСС 40 уд./мин и/или паузах >300 мс вводят атропин** 0,6–1,0 мг. Эпинефрин** — АТХ-группа Адренергические и дофаминергические средства, C01CA. При сохранении выраженной брадикардии устанавливают электрокардиостимулятор (ЭКС)***.

- У пациентов с ИМпST с гемодинамически значимой синусовой брадикардией или с гемодинамически значимой АВ-блокадой (с неадекватным замещающим ритмом) при неэффективности атропина** для стабилизации состояния пациента рекомендуется временная эндокардиальная кардиостимуляция — при наличии физических и технических возможностей [9].

ЕОК IС (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпST при развитии гемодинамически значимой синусовой брадикардии или гемодинамически значимой АВ-блокады (с неадекватным

замещающим ритмом), если ранее реваскуляризация не была проведена или она была неполной, рекомендуется неотложная КГ с намерением выполнения ЧКВ, в т.ч. в объеме полной реваскуляризации [9].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов с ИМпST при наличии общих для популяции показаний к имплантации постоянного ЭКС рекомендуется выполнить процедуру имплантации постоянного ЭКС в срок не ранее 5 дня от развития ИМпST [9, 438].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Решение вопроса об имплантации постоянного ЭКС*** следует проводить на 10-14 день от развития ИМпST. Более ранняя (начиная с 5 дня от начала заболевания) имплантация ЭКС*** целесообразна у пациентов с гемодинамически значимой брадикардией и поздней и/или неполной реваскуляризацией при ИМпST передней локализации, при наличии бифасцикулярного блока; при наличии АВ-блокады до развития ИМпST; с прогрессированием степени АВ-блокады в первые сутки заболевания.

- У пациентов с ИМпST передней локализацией, с АВ-блокадой высокой степени и выраженной СН при наличии технической возможности рекомендуется рассмотреть возможность раннего начала ресинхронизирующей терапии [9, 438].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Решение вопроса о начале ресинхронизирующей терапии рекомендуется принимать с учетом наличия у пациента с АВ-блокадой внутрижелудочковой блокады, её выраженности, клинической выраженности СН и степени систолической дисфункции ЛЖ.

- Не рекомендуется проведение кардиостимуляции пациентам с ИМпST и АВ-блокадой высокой степени в случаях, когда АВ-блокада купировалась после реваскуляризации или спонтанно [438-440].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

3.4.3. Механические осложнения

Механические осложнения ИМ: разрыв свободной стенки ЛЖ, разрыв МЖП, острая митральная регургитация вследствие ишемического повреждения структур клапанного аппарата, — являются жизнеугрожающими состояниями, которые в реперфузионную эру встречаются с частотой <1% случаев, чаще у пациентов с ИМпST.

Выбор оптимальной стратегии ведения пациентов с механическими осложнениями ИМ осуществляется мультидисциплинарной врачебной командой, с участием кардиолога, анестезиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга и сердечно-сосудистого хирурга.

- У пациентов с ИМпST при наличии механических осложнений с гемодинамической нестабильностью рекомендуется использование системы ВАБК и/или других механических средств для вспомогательного кровообращения в качестве временной ме-

ры для стабилизации состояния до хирургического вмешательства [9, 441-444].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Разрыв свободной стенки ЛЖ

- При доказанном разрыве свободной стенки ЛЖ у пациента с ИМпST с развитием тампонады сердца или нарастанием угрозы её развития рекомендуются немедленная пункция и катетеризация перикарда (син.: перикардиоцентез) с последующим экстренным хирургическим вмешательством [9, 442, 444, 445].

РКО IIaC (УУР С, УДД 5)

Разрыв МЖП

- У пациентов с ИМпST при выявлении разрыва МЖП для предотвращения летального исхода рекомендуется хирургическое лечение (закрытие дефекта перегородки сердца) [9, 442, 443, 446].

РКО IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Способ и время вмешательства зависят от характера дефекта и состояния пациента. В целом хирургическая реконструкция МЖП предпочтительна после стабилизации состояния, однако при выраженном нарушении гемодинамики операция проводится по экстренным показаниям.

Острая митральная регургитация

Острая митральная регургитация обычно развивается на 2-7 день от начала ИМпST вследствие разрыва папиллярной мышцы или хорды. Разрыв может быть полным или включать только отдельные головки мышцы. Наиболее часто происходит разрыв заднемедиальной мышцы вследствие особенностей ее кровоснабжения. В некоторых случаях выраженная митральная регургитация развивается у пациентов с ИМпST без разрыва или инфаркта сосочковой мышцы как следствие обширного поражения ЛЖ с его последующей дилатацией и расширением митрального кольца. Клинически острая митральная недостаточность проявляется ОСН, отеком легких, иногда кардиогенным шоком. Диагноз подтверждается на основании данных ЭхоКГ.

- У пациентов с ИМпST при развитии острой митральной недостаточности для устранения ОСН и предотвращения смерти рекомендуется хирургическое лечение — как правило, протезирование митрального клапана (протезирование митрального клапана в условиях искусственного кровообращения; пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения; реконструкция подклапанных структур митрального клапана). Время вмешательства зависит от степени митральной регургитации и состояния пациента. В большинстве случаев операция проводится по экстренным показаниям [447-450].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. Время вмешательства зависит от степени митральной регургитации и состояния паци-

ента. В большинстве случаев операция проводится по экстренным показаниям.

- У пациентов с ИМпСТ при развитии острой митральной недостаточности в качестве временной меры для стабилизации состояния рекомендуется рассмотреть возможность использования системы ВАБК и/или других механических средств для вспомогательного кровообращения [9].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 5)

3.4.4. Перикардит

Перикардит может осложнять ранний период ИМпСТ (от нескольких часов до 4-х сут.) и обычно быстро проходит самостоятельно (ранний постинфарктный перикардит, син.: эпистенокардитический перикардит) или развиваться в более поздний период (через 1-2 нед., иногда симптомы могут длиться несколько недель) — поздний постинфарктный перикардит, син.: синдром Дресслера. Как правило, вероятность развития перикардита находится в прямой зависимости от объема поражения миокарда и не имеет самостоятельного прогностического значения. Классический синдром Дресслера в виде развернутого полисерозита в последнее время встречается крайне редко.

Клинически перикардит проявляется распространенной, без четкой локализации болью в прекардиальной области, аускультативно — шумом трения перикарда (выслушивается лишь у каждого третьего пациента, нередко в течение короткого времени; при накоплении экссудата в полости перикарда исчезает). На ЭКГ появляются конкордантные подъемы сегмента ST, иногда в сочетании с депрессией сегмента PQ. Перикардит может сопровождаться снижением амплитуды зубцов QRS во всех отведениях ЭКГ. Выявление жидкости в перикарде, так же как и контроль за изменением ее количества, осуществляется с помощью ЭхоКГ.

- У пациентов с ИМпСТ и ранним постинфарктным перикардитом с выраженными клиническими проявлениями в качестве противовоспалительной терапии рекомендуется применение #АСК** в дозе 500 мг каждые 8-12 ч [9, 451-453].

РКО ПаС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Длительность лечения обычно не превышает 5-7 дней. Использование других, альтернативных АСК**, нестероидных противовоспалительных средств, при постинфарктном перикардите не оправдано из-за потенциального отрицательного влияния на риск сердечных событий.

- У пациентов с ИМпСТ и поздним постинфарктным перикардитом с выраженными клиническими проявлениями в качестве противовоспалительной терапии рекомендуется применение #АСК** в дозе 500-1000 мг каждые 6-8 ч (максимальная суточная доза — 3000 мг) с последующим постепенным снижением дозы на 250-500 мг каждые 2 нед. [9, 451].

РКО ПаС (УУР С, УДД 5)

- В качестве дополнительного средства лечения постинфарктного перикардита возможно использование #безвременника осеннего семян экстракта (колхицина) в течение 3 мес. в дозе 0,5 мг 2 раза/сут. (у пациентов с массой тела ≥ 70 кг) или 0,5 мг 1 раз/сут. (у пациентов с массой тела < 70 кг) [451].

РКО ПаС (УУР С, УДД 5)

3.4.5. Острая аневризма ЛЖ и тромбоз ЛЖ

Острая аневризма ЛЖ обычно развивается при обширном ИМпСТ передней стенки ЛЖ, особенно в отсутствие адекватной реперфузионной терапии. При острой аневризме ЛЖ увеличивается вероятность разрыва сердца, а также таких осложнений, как СН, нарушения ритма сердца, перикардит, тромбоз полости ЛЖ, периферические тромбоэмболии.

Практически всегда при аневризме сердца не менее чем в половине случаев обширных передних ИМпСТ обнаруживают пристеночный тромбоз в полости ЛЖ. В популяции пациентов с распространенным передним ИМпСТ тромбоз ЛЖ встречается более чем в 9% случаев. Методом диагностики острой аневризмы ЛЖ и тромбоза в полости ЛЖ является ЭхоКГ.

- Пациентам с ИМпСТ при высокой клинической вероятности тромба в полости ЛЖ, но сомнительных результатах ЭхоКГ для подтверждения/исключения тромба в полости ЛЖ рекомендуется МРТ сердца (МРТ сердца с контрастированием) — при наличии физических и технических возможностей [68, 69].

ЕОК ПаС (УУР В, УДД 2)

- У пациентов с передним ИМпСТ в случаях нечеткой визуализации тромба в полости ЛЖ при рутинной трансторакальной ЭхоКГ для подтверждения/исключения тромба в полости ЛЖ рекомендуется рассмотреть возможность выполнения контрастной ЭхоКГ — при наличии физических и технических возможностей [58].

ЕОК ПьС (УУР С, УДД 4)

Комментарии. Метод контрастной ЭхоКГ в настоящее время в РФ на стадии внедрения в клиническую практику.

- При наличии тромба в полости ЛЖ у пациентов с ИМпСТ рекомендуется назначение оральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К или прямых оральных антикоагулянтов (апиксабана**, дабигатрана этексилата**, ривароксабана**, эдоксабана)) на 3-6 мес. [454].

ЕОК ПаС (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Абсолютным показанием для назначения антикоагулянтов являются следующие особенности тромба: мобильный (флотирующий) свободный участок, большие размеры (более 2-3 см) и выраженная протрузия (выпячивание) тромба в полость ЛЖ, неоднородность структуры, фрагментация тромба.

Традиционной терапией внутрисосудистого тромба ЛЖ является терапия антагонистом витамина К под контролем МНО (целевые значения — 2,0–3,0), в период подбора дозы антагониста витамина К следует продолжать введение лечебной дозы парентерального антикоагулянта. Использование прямых оральных антикоагулянтов не исключено, но пока мало изучено.

3.4.6. Ранняя постинфарктная стенокардия и рецидив ИМ

Ранняя постинфарктная стенокардия является вариантом НС и требует неотложных лечебных мероприятий. В основе ранней постинфарктной стенокардии может лежать как ретромбоз (частичный или полный) ИСА, так и стенозирующее поражение других КА. После выполнения ЧКВ причиной возобновления ангинозных приступов может быть тромбоз стента или диссекция КА. В ранние сроки после ИМ может отмечаться появление стенокардитических болей, обусловленных ишемией жизнеспособного миокарда в перинфарктной зоне (особенно если не проводилась реперфузионная терапия) или, реже, в других сосудистых бассейнах. Ишемия может быть связана с еще одной АСБ, иногда расположенной в другой КА.

Следует дифференцировать раннюю постинфарктную стенокардию от болей, связанных с перикардитом.

В раннем периоде (до 28 дней включительно) ИМпСТ может развиваться рецидив ИМ, приводящий к расширению зоны поражения. Рецидив ИМ следует исключать при повторном ангинозном приступе длительностью >20 мин, сопровождающемся повышением уровня кардиомаркеров, изменениями ЭКГ и появлением новых зон нарушенной локальной сократимости.

- У пациентов с ИМпСТ при возникновении ангинозного болевого приступа длительностью >20 мин для диагностики рецидива ИМ, рекомендуется исследование уровня сердечного тропонина I или T с повторной оценкой через 6 ч. Повышение уровня сердечного тропонина на $\geq 20\%$ от предшествующего уровня в сочетании с критериями ишемии миокарда свидетельствует о рецидиве ИМ [2, 9].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Для предотвращения распространения зоны ИМ у пациентов с ИМпСТ и ранней постинфарктной стенокардией и/или рецидивом ИМ рекомендуется проведение КГ и, при необходимости, выполнение реваскуляризации [9].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

3.5. Инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST правого желудочка

Изолированный ИМ ПЖ встречается редко, но его содружественное поражение при ИМпСТ нижней

стенки ЛЖ наблюдается не менее чем у 25% пациентов. Клинически для ИМ ПЖ характерны артериальная гипотензия, набухание вен шеи при отсутствии признаков застоя в малом круге. Гипотония при ИМ ПЖ связана с относительной гиповолемией.

- У пациентов с ИМпСТ нижней локализации для исключения/выявления вовлечения в зону некроза миокарда ПЖ рекомендуется регистрировать ЭКГ в правых прекардиальных отведениях (элевация сегмента ST ≥ 1 мм в отведениях V_3R и V_4R является признаком ИМ ПЖ) и выполнить ЭхоКГ с целью выявления нарушения локальной сократимости ПЖ, расширение полости ПЖ [9, 48, 455, 456].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 3)

Комментарии. ЭхоКГ позволяет выявить нарушения локальной сократимости ПЖ, расширение его полости.

- У пациентов с ИМпСТ с вовлечением ПЖ для устранения гипотонии рекомендуется обеспечить увеличение объема притекающей к правым отделам сердца крови с помощью введения плазмозамещающих растворов (например, раствор натрия хлорида** 0,9%). В более тяжелой ситуации рекомендуются адрено- и допаминстимуляторы (АТХ-группа Адренергические и дофаминергические средства, C01CA) [9].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- При ИМпСТ с вовлечением ПЖ из-за угрозы усугубления относительной гиповолемии рекомендуется избегать назначения диуретиков и особенно периферических вазодилаторов [9].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

3.6. Лечение пациентов пожилого и старческого возраста

- У пациентов пожилого и старческого возраста с ИМпСТ рекомендуется применять те же стратегии диагностики и лечения, что и у пациентов более молодого возраста — для улучшения их клинического состояния и прогноза [457, 458].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Противопоказанием или ограничением к применению того или иного метода могут стать нарушения функции органов и систем органов, но не возраст сам по себе.

Анатомическая сложность поражения КА у пациентов пожилого и старческого возраста характеризуется наличием возраст-ассоциированных заболеваний и гериатрических синдромов (старческой астении, падений, когнитивных нарушений недостаточности питания, полипрагмазии, снижения физического функционирования, инструментальной и базовой функциональной активности и др.), которые могут снизить эффективность лечения ИМпСТ и ухудшить прогноз таких пациентов как в период госпитализации, так и после выписки [399, 460, 461].

- С целью повышения безопасности применения антитромботических средств и препаратов вторич-

ной профилактики у пациентов пожилого и старческого возраста с ИМпСТ выбор и дозы этих лекарственных средств рекомендуется адаптировать с учетом фильтрационной функции почек, сопутствующих заболеваний, наличия гериатрических синдромов (старческой астении, падений, когнитивных нарушений, полипрагмазии и др.) и конкретных противопоказаний к лекарственным средствам [225, 457, 462, 463].

ЕОК ІВ (УУР А, УДД 2)

Комментарии. У пациентов пожилого и старческого возраста с ИМпСТ в период госпитализации целесообразно проводить оценку наличия гериатрических синдромов и осуществление профилактических мероприятий для снижения риска развития делирия, недостаточности питания, падений, а также планирование выписки, амбулаторного наблюдения, реабилитационных мероприятий с учетом функционального статуса и потребности в социальной помощи/системе долговременного ухода.

В идеале ведение пациентов пожилого и старческого возраста с ИМпСТ должно осуществляться мультидисциплинарной командой с участием врача-гериатра или врача-кардиолога, имеющего подготовку по гериатрии, начиная с момента нахождения в блоке интенсивной терапии [464, 465].

Скрининг, профилактика и коррекция гериатрических синдромов у пациентов пожилого и старческого возраста с ИМпСТ осуществляются в соответствии с принципами, изложенными в клинических рекомендациях "Старческая астения", "Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста" и других в зависимости от выявленных гериатрических синдромов⁷.

- С целью повышения безопасности лечения у каждого пациента с ИМпСТ с синдромом старческой астении и значимыми сопутствующими заболеваниями рекомендуется индивидуальный подход к выбору и объему интервенционного и фармакологического лечения с тщательной комплексной оценкой всех рисков и преимуществ [457, 458, 466].

ЕОК ІВ (УУР А, УДД 1)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Всем пациентам, перенесшим ИМпСТ, рекомендуется проведение кардиологической реабили-

тации (КР) для снижения риска смерти и частоты госпитализаций, улучшения прогноза, качества жизни и психосоциального статуса, повышения физической работоспособности, восстановления функций сердечно-сосудистой системы, оздоровления образа жизни, коррекции сердечно-сосудистых факторов риска и повышения приверженности лечению [400, 467-470].

ЕОК ІА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. КР представлена трехэтапной системой, в рамках которой осуществляется маршрутизация пациента: 1 этап — в структурных подразделениях медицинской организации, оказывающих специализированную, в т.ч. высокотехнологическую, медицинскую помощь в стационарных условиях (отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и кардиологическом отделении, палате сосудистого центра или первичного сосудистого отделения); 2 этап — в стационарном отделении реабилитации; 3 этап — в амбулаторных условиях⁸.

Ключевыми компонентами комплексной программы КР являются: физические тренировки (контролируемые, домашние), образовательная программа (информирование и обучение в "Школе для пациентов, перенесших ОКС"), модификация основных факторов риска (курения, нездорового питания, дислипидемии, АГ, избыточной массы тела/ожирения, гиподинамии, гипергликемии при СД), психологическая поддержка, мероприятия по повышению приверженности пациентов, сочетающиеся с назначением медикаментозной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями.

Программа КР должна начинаться как можно раньше после стабилизации клинического состояния пациента, проводиться в плановом порядке, основываться на пациент-ориентированном подходе с учетом медицинских показаний и противопоказаний к проведению отдельных компонентов программы. Всех амбулаторных пациентов, перенесших ОКС и ранее не участвовавших в программах КР, рекомендуется направлять на КР независимо от сроков заболевания⁸.

Исключение составляют пациенты с установленным диагнозом деменции.

Рекомендуемая общая продолжительность кардиореабилитационной программы на трех этапах составляет не менее 24 нед. Большая длительность программы КР (на амбулаторном этапе) повышает ее эффективность.

- У всех пациентов, перенесших ИМпСТ, амбулаторный этап КР рекомендуется проводить в очном, дистанционном (в домашних условиях с использованием инструментов цифрового и мобильного здравоохранения) или смешанном форматах для увеличения

⁷ Клинические рекомендации Минздрава России "Старческая астения" https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/613_1; Клинические рекомендации Минздрава России "Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста" https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/615_2.

⁸ Приказ Минздрава России от 31 июля 2020г № 778н "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых" Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2020г. Регистрационный № 60039. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/>.

охвата пациентов реабилитацией и повышения их приверженности КР и лечению в целом⁹ [401, 471–473].

ЕОК ПЬВ (УУР С, УДД 2)

• Для реализации программы КР у пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется формировать мультидисциплинарную реабилитационную команду на всех этапах с целью оценки клинико-функционального состояния пациента, определения и проведения комплекса реабилитационных мероприятий⁸ [467, 474, 475].

ЕОК ІА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. В состав мультидисциплинарной реабилитационной команды должны входить: врач-кардиолог, врач по физической и реабилитационной медицине, специалист по физической реабилитации (инструктор-методист по лечебной физической культуре), медицинский психолог и/или врач-психотерапевт, врач-диетолог, медицинская сестра по медицинской реабилитации (инструктор по лечебной физической культуре) и другие специалисты по требованию. Для оценки клинического статуса пациента, уровня его функционирования и жизнедеятельности, влияния личностных факторов и факторов окружающей среды рекомендуется использовать стандартизованные и валидные методы диагностики, а также инструменты оценки по Международной Классификации Функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья [476, 477].

• Всем пациентам после ИМпСТ рекомендуется проведение теста с дозированной физической нагрузкой (теста с физической нагрузкой с использованием эргометра или тредмила) или кардиопульмонального тестирования (количественной оценки потребления кислорода в условиях эргоспирометрии) — при наличии возможности и достаточном опыте его проведения в учреждении, а при их недоступности (или противопоказаниях) — теста с 6-мин ходьбой с целью оценки функционального статуса, толерантности к физической нагрузке, выбора оптимального режима физических тренировок, контроля их эффективности и безопасности [478, 479].

ЕОК ІА (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Нагрузочное тестирование проводится перед началом программы физических тренировок и после завершения этапа КР.

• Всем пациентам, перенесшим ИМпСТ, рекомендуются аэробные физические тренировки (лечебная физкультура с использованием тренажеров при заболеваниях сердца и перикарда; индивидуальные занятия лечебной физкультурой при заболеваниях сердца и перикарда; групповые занятия лечебной физкультурой при заболеваниях сердца и перикарда; лечебная физкультура с биологической обратной связью

при заболеваниях сердца и перикарда) умеренной интенсивности с целью улучшения функционального статуса, уменьшения симптоматики, повышения физической работоспособности, улучшения качества жизни, снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, частоты госпитализаций и смертности [467, 470, 475, 480–482].

ЕОК ІА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется перед назначением физических тренировок исключить противопоказания к ним (см. Приложение А3. Основные противопоказания к проведению физических тренировок) [479, 483].

На раннем 1-ом этапе КР рекомендуется поэтапное расширение двигательной активности и использование комплексов физических упражнений. На более поздних (2-ом и 3-ем) этапах в программу КР рекомендуется включать физические тренировки в индивидуальном формате и/или в организованных группах в лечебном учреждении и/или в домашних условиях после обучения [484].

Рекомендуемая длительность физической тренировки динамического характера (например, на велотренажере или тредмиле) составляет не менее 30 мин (общая продолжительность тренировочного занятия 45–60 мин) при частоте занятий не менее 3 раз в нед. (оптимально — 5–6 раз в нед.); интенсивность тренирующей нагрузки умеренная (55–69% от максимальной ЧСС при нагрузочном тестировании или в зоне 12–14/20 баллов по шкале Борга; Borg Rating of Perceived Exertion, Borg RPE), уровень тренирующей нагрузки в течение всей основной фазы тренировки постоянный [467, 481, 483, 485, 486].

Для очень детренированных пациентов и пациентов с СН на старте программы могут рекомендоваться интервальные тренировки низкой интенсивности.

Для безопасности физической реабилитации рекомендуется осуществлять мониторинг состояния пациента (жалоб, клинических симптомов, уровня АД, ЧСС и ЭКГ), оценивать уровень физического напряжения по шкале Борга в процессе тренировки [486].

Пациентам, перенесшим ИМпСТ, после окончания программ КР рекомендуется поддерживать физическую активность на уровне умеренной интенсивности не менее 150 мин в нед. или высокой интенсивности не менее 75 мин в нед. Если больной не способен поддерживать рекомендуемый уровень повседневной физической активности, то этот уровень должен находиться в пределах физических возможностей пациента и соответствовать его клиническому состоянию.

• У отдельных пациентов, перенесших ИМпСТ, с низким риском осложнений (включая атеротромботический и ишемический риски) и при их желании рекомендуется рассмотреть проведение высокоинтенсивных интервальных тренировок с целью повышения физической работоспособности и улучшения качества жизни [487–489].

ЕОК ПЬС (УУР А, УДД 1)

⁹ Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья" <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71632844/>.

Комментарии. Назначение высокоинтенсивных интервальных тренировок рекомендуется рассматривать только на 3-ем этапе КР при отсутствии противопоказаний, после оценки всех возможных рисков и безопасности данного физического воздействия.

- Пациентам, перенесшим ИМпСТ, рекомендуется проводить оценку психосоциального статуса посредством стандартизованных опросников или клинического интервью с целью идентификации возможных барьеров для изменения образа жизни и приверженности лечению, индивидуализации программы КР и повышения ее эффективности, оказания своевременной психологической поддержки, улучшения качества жизни и снижения сердечно-сосудистых осложнений [490-492].

ЕОК IV (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При наличии клинически выраженной тревожной и/или депрессивной симптоматики рекомендуется психологическое консультирование и поддержка, назначение психофармакотерапии (по показаниям), что в сочетании со структурированным обучением, физическими тренировками может уменьшать симптомы депрессии, улучшать социальное функционирование, когнитивный профиль и качество жизни пациента [187, 188, 491, 493, 494].

- Всем пациентам, перенесшим ИМпСТ, рекомендуется проведение образовательной программы в любом доступном формате (индивидуально и/или в группах — "Школе для пациентов, перенесших ОКС" в очном или онлайн режимах) с целью повышения их информированности о заболевании, его факторах риска и профилактики; оздоровления образа жизни, обучения методам самоконтроля и самопомощи, повышения приверженности лечебно-реабилитационным вмешательствам [495, 496].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Рекомендуется провести не менее 6-10 занятий; при увеличении количества занятий эффективность обучающей программы повышается (эти занятия могут проводиться в формате дистанционной поддержки).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1. Профилактика

Помимо продолжения медикаментозной терапии, начатой в ранние сроки лечения ИМпСТ (Раздел 3.2), рекомендуются вмешательства по контролю сердечно-сосудистых факторов риска и по предупреждению внезапной сердечной смерти (Раздел 3.3.2).

- Для снижения риска сердечно-сосудистых событий среди пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуются выявление курильщиков и регулярные вмешательства, направленные на полный отказ от курения, включая отказ от пассивного курения [497-499].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Мероприятия по отказу от курения рекомендуется начинать на госпитальном этапе и продолжить после выписки. Рекомендуются поведенческие и фармакологические вмешательства (никотинзаместительная терапия, варениклин или бупропион).

- Для снижения риска неблагоприятных исходов пациентам, перенесшим ИМпСТ, рекомендуется придерживаться принципов здорового питания, поддерживать нормальную массу тела, выполнять регулярные физические упражнения и ограничить прием алкоголя [500-504].

ЕОК IV (УУР В, УДД 2)

Комментарии. Ключевые характеристики здорового питания: ограничение потребления насыщенных жиров и транс-изомеров жирных кислот до <10% и <1% от общей калорийности суточного рациона, соответственно; поваренной соли до 5 г в сут.; легкоусвояемых углеводов; потребление большого количества фруктов (≥ 250 г в сут.), овощей (≥ 250 г в сут.) и цельнозерновых продуктов. Рекомендуется потребление рыбы 1-2 раза в нед. (хотя бы 1 раз в нед. — жирной рыбы), а также молочных продуктов с низкой жирностью, постного мяса и птицы, бобовых и несоленых орехов в количестве 30 г в день.

Суточное потребление алкоголя не должно превышать 1 стандартную дозу у женщин и 1-2 стандартных дозы у мужчин (1 стандартная доза — 40 мл крепких спиртных напитков или 120 мл сухого вина или 330 мл пива).

Целевые значения индекса массы тела составляют 20-25 кг/м², окружности талии — <80 см для женщин и <94 см для мужчин.

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, для снижения риска ишемических событий и смерти рекомендуется контроль АД и поддержание его на целевом уровне [311, 505-509].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Целевой уровень АД у пациентов после ИМпСТ — <140/90 мм рт.ст. При хорошей переносимости следует рассмотреть снижение АД до 130/80 мм рт.ст. и ниже. Для контроля АД у пациентов после ИМпСТ предпочтительны бета-адреноблокаторы и иАПФ.

- У пациентов с СД, перенесших ИМпСТ, рекомендуется проводить лечение, направленное на поддержание выбранного совместно с врачом-эндокринологом индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина (у большинства пациентов — <7,0%) для снижения риска микро- и макро-сосудистых осложнений СД [510, 511].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. У пациентов с СД 2 типа перспективно использование аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, способствующих сниже-

нию частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

- Пациентам, перенесшим ИМпСТ, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа [512-514].

ЕОК 1А (УУР А, УДД 2)

- При недостаточном контроле факторов риска или возникновении сердечно-сосудистых осложнений на фоне оптимальной медикаментозной терапии у пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется рассмотреть возможность применения низких доз (0,5 мг/сут.) β -безвременника осеннего семян экстракта (колхицина) [515, 516].

ЕОК 1БА (УУР А, УДД 2)

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется использовать фиксированные комбинации препаратов для увеличения приверженности к лечению и уменьшения риска неблагоприятных исходов [517, 518].

ЕОК 1БВ (УУР В, УДД 2)

5.2. Диспансерное наблюдение

При выписке из стационара пациента, перенесшего ИМпСТ, ему необходимо дать информацию о его состоянии в устной и письменной форме [519, 520].

ЕОК 1БВ (УУР В, УДД 3)

- Рекомендуется диспансерное наблюдение за всеми пациентами, перенесшими ИМпСТ, после их выписки из стационара для реализации комплекса мер по профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, своевременной коррекции терапии и повышения приверженности к лечению [9]^{10,11}.

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется, чтобы диспансерное наблюдение за всеми пациентами в первые 12 мес. после ИМпСТ осуществлялось врачом-кардиологом для реализации комплекса мер по профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений, своевременной коррекции терапии и повышения приверженности к лечению. Минимальная периодичность диспансерных приемов составляет 2 раза в год; при осложненном течении заболевания, а также при необходимости титрования доз лекарственных средств (гиполипидемических, β -адреноблокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, антагонистов витамина К и других) частоту диспансерных приемов рекомендуется определять в соответствии с клинической необходимостью¹¹.

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

¹⁰ Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 21.02.2020г).

¹¹ Приказ Минздрава России от 15 марта 2022г № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

Комментарии. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022г № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми", диспансерное наблюдение пациентов, в первые 12 мес. после ИМ, ЧКВ или КШ осуществляется врачом-кардиологом.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 марта 2022г № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" спустя 12 мес. пожизненное диспансерное наблюдение осуществляется врачом-терапевтом участковым (семейным врачом), прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога осуществляется по медицинским показаниям при направлении врача-терапевта участкового (семейного врача).

Продолжение диспансерного наблюдения врачом-кардиологом предписывается при стенокардии напряжения III-IV ФК, неэффективности медикаментозной терапии (рефрактерные симптомы, недостижение целевых уровней АД, ЧСС, ХС ЛНП), наличии СН, жизнеугрожающих нарушений ритма, СД, ХБП С4 и С5 стадий, комбинированной антитромботической терапии, симптомном заболевании периферических артерий, атеросклерозе другого сосудистого бассейна при назначении двойной антиагрегантной или комбинированной антитромботической терапии.

На визитах рекомендуется измерять АД, ЧСС, определять массу тела (с расчетом индекса массы тела), измерять окружность талии, оценивать статус курения¹¹.

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, и для оценки нарушений липидного обмена и контроля эффективности гиполипидемической терапии рекомендуется выполнять анализ крови для оценки нарушений липидного обмена биохимический (как минимум исследование уровня ХС ЛНП) с периодичностью не реже 2 раз в год¹¹.

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

Комментарии. При подборе гиполипидемической терапии уровень ХС ЛНП рекомендуется оценивать каждые 4-6 нед., пока не будут достигнуты целевые значения показателя (<1,4 ммоль/л со снижения как минимум на 50% от исходных значений).

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуется выполнять общий (клинический) анализ крови и биохимический общетерапевтический анализы крови (с расчетом рСКФ) с периодичностью не реже 1 раза в год для контроля безопасности лечения и своевременной коррекции терапии¹¹.

ЕОК 1С (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Общий (клинический) и/или биохимический общетерапевтический анализы крови могут выполняться чаще в соответствии с клинической необходимостью.

При применении прямых оральных антикоагулянтов рекомендуется определение К1Кр.

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, принимающих антагонисты витамина К, рекомендуются определение МНО с периодичностью не реже 2 раз в год, для контроля эффективности и безопасности лечения, а также подбора дозы препарата¹¹.

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. У большинства пациентов, принимающих антагонисты витамина К, рекомендуется определение МНО 1 раз в мес.; в период подбора дозы антагонистов витамина К или при меняющихся значениях МНО возможны более частые определения МНО.

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуются регистрация ЭКГ с периодичностью не реже 1 раза в год для выявления признаков прогрессирования заболевания, нарушений сердечного ритма и проводимости, а также своевременной коррекции терапии¹¹.

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ЭКГ может регистрироваться чаще в соответствии с клинической необходимостью.

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуются обзорная рентгенография органов грудной клетки с периодичностью не реже 1 раза в год для выявления признаков застоя в малом круге кровообращения¹¹.

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, рекомендуются ЭхоКГ с обязательной оценкой ФВ ЛЖ с периодичностью не реже 1 раза в год для контроля динамики изменений, связанных с перенесенным ОКС, выявления новых патологических изменений и своевременной коррекции терапии¹¹.

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ЭхоКГ может выполняться чаще в соответствии с клинической необходимостью.

- У пациентов, перенесших ИМпСТ, перенесших ЧКВ или КШ, рекомендуются выполнение неинвазивного стресс-теста (см. Термины и определения) с периодичностью не реже 1 раза в 2 года для выявления ишемии миокарда и/или оценки ее выраженности¹¹.

Комментарии. Неинвазивные стресс-тесты могут выполняться у всех пациентов, перенесших ИМпСТ, в соответствии с клинической необходимостью.

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания для госпитализации

Любое подозрение на ИМпСТ является показанием для экстренной госпитализации.

Пациенты с ИМпСТ должны госпитализироваться в региональные сосудистые центры для пациентов с ОКС, в кардиологические отделения с палатой реанимации и интенсивной терапии для пациентов

с ОКС (первичные сосудистые отделения). Поскольку многим пациентам с подозрением на ОКС может потребоваться углубленная дифференциальная диагностика, их оптимально госпитализировать в многопрофильный стационар с возможностью экстренной диагностики и лечения острой коронарной и иной патологии. Маршрутизация пациентов должна быть организована так, чтобы все они госпитализировались или как можно быстрее переводились в стационар с возможностью инвазивного лечения ОКС.

- На догоспитальном этапе не рекомендуется проведение инструментальных/лабораторных диагностических мероприятий, за исключением ЭКГ, направленных на подтверждение или исключение диагноза ОКСпСТ/ИМпСТ [521, 522].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. На догоспитальном этапе для принятия решения о дальнейшем ведении пациента с подозрением на ИМпСТ достаточно регистрации ЭКГ. Определять уровень маркеров повреждения миокарда нецелесообразно. В случае оказания помощи на догоспитальном этапе фельдшерской бригадой обязательна передача ЭКГ по каналам связи в специализированный телемедицинский центр сердечно-сосудистых рисков с целью согласования ведения и маршрутизации пациента.

- При подозрении на ИМпСТ пациента, госпитализированного в стационар, не располагающий возможностями для экстренной реваскуляризации, рекомендуется своевременно перевести в лечебное учреждение, где реализуется программа реваскуляризации при ОКС [9].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- В каждом регионе рекомендуется разработать региональный протокол маршрутизации пациентов с ОКСпСТ/ИМпСТ с учетом действующих рекомендаций и особенностей региона [9].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- В каждом регионе рекомендуется выделить специализированное кардиохирургическое отделение для проведения экстренных операций КШ у пациентов с ОКС, а также разработать региональные правила экстренного перевода таких пациентов [9].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

6.2. Показания к выписке пациента из стационара

Продолжительность госпитализации определяется индивидуально в соответствии с сердечным риском пациента, сопутствующими заболеваниями, функциональным статусом и социальной поддержкой. В то же время пациенты не должны находиться в больнице дольше необходимого по психосоциальным причинам и с целью предупреждения внутригоспитальных инфекций.

После исключения диагноза ИМпСТ (например, после серийного определения динамики уровня тро-

понинов крови, возможно, дополненного другими инструментальными методами) пациента можно перевести в профильное отделение (при наличии показаний для госпитализации) или выписать.

Пациентов рекомендуется выписывать при условии клинической стабилизации, завершения стратификации риска неблагоприятного исхода (в т.ч. проведения неинвазивных стресс-тестов у пациентов с ИМпST в случаях, когда это показано) и реализации выбранной стратегии лечения.

Безопасность ранней выписки (48–96 ч) после первичного ЧКВ определяется в первую очередь отсутствием ранних осложнений, таких как рецидив ишемии, тромбоз стента, ОСН, наджелудочковые и желудочковые аритмии, нарушения проводимости, разрыв МЖП или свободной стенки ЛЖ, острая митральная недостаточность, перикардит, тромб ЛЖ с угрозой системной эмболии.

Выполненное ЧКВ и агрессивная антитромботическая терапия могут служить причиной развития кровотечений, как связанных с местом доступа, так и других, в первую очередь желудочно-кишечных и церебральных, а также контраст-индуцированного острого почечного повреждения. Рецидив ИМ в послеоперационном периоде может быть связан либо с тромбозом стента, либо с критическим стенозом или разрывом нестабильной бляшки в изначально не симптом-связанном сегменте КА.

В качестве инструмента стратификации риска ранней выписки может быть использована шкала Zwolle, основанная на шести клинических и ангиографических признаках — возраст пациента, класс СН по Killip, локализация ИМ (передний или другой локализации), время до реперфузии, наличие трехсосудистого поражения, кровотока в ИСА по TIMI (Приложение Г2). Показано, что данные факторы являются независимыми предикторами 30-дневной смертности. Пациенты с ≤ 3 баллами по шкале Zwolle имеют 0,5% риск 30-дневной смертности и могут быть безопасно выписаны из стационара в первые 72 ч. Валидность шкалы Zwolle была показана в целом ряде исследований [80, 81, 523–525].

- Ранняя выписка пациентов с ИМпST низкого риска после первичного ЧКВ рекомендована у отдельных пациентов, если организованы ранняя реабилитация и адекватное наблюдение [525, 526].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. В случае ранней выписки за время госпитализации пациент должен начать реабилитацию, получить подробную информацию о случившемся, а также о предстоящей модификации образа жизни. Кроме того, должна быть инициирована медикаментозная терапия в рамках вторичной профилактики (оптимальная антитромбоцитарная терапия, бета-адреноблокатор,

блокатор(ы) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы).

6.3. Иные организационные технологии

При подозрении на ИМпST рекомендуется интенсивное наблюдение за пациентами в блоке (палате) интенсивной терапии с дистанционным наблюдением за ЭКГ данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца, пока не будет подтверждено или отвергнуто наличие ИМпST, определен риск неблагоприятного исхода, выбрана стратегия ведения пациента и исключены другие угрожающие жизни заболевания и осложнения.

При неосложненном ИМпST у пациентов, не имеющих признаков, указывающих на повышенный риск возникновения жизнеугрожающих аритмий, рекомендуется интенсивное наблюдение в блоке (палате) интенсивной терапии с дистанционным наблюдением за ЭКГ данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца продолжительностью до 24 ч или до успешного ЧКВ, если оно было выполнено в первые сутки после госпитализации. В остальных случаях интенсивное наблюдение с дистанционным наблюдением за ЭКГ данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца рекомендуется продлить до клинической стабилизации.

Дистанционное наблюдение за ЭКГ данными (мониторированием ЭКГ) для контроля ритма сердца рекомендуется продлить >24 ч при повышенном риске возникновения жизнеугрожающих аритмий (нестабильность гемодинамики, имевшиеся серьезные аритмии, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, безуспешные попытки реперфузионного лечения, сохраняющиеся критические стенозы в крупных КА, осложнения при ЧКВ). У пациентов, не имеющих признаков продолжающейся ишемии миокарда, продление дистанционного наблюдения за ЭКГ данными (мониторирования ЭКГ) для контроля ритма сердца возможно при подозрении на спазм КА, а также при наличии симптомов, не позволяющих исключить аритмию.

Перед выпиской всем пациентам следует оценить риск неблагоприятных событий в отдаленном периоде, учитывающий ФВ ЛЖ, тяжесть поражения КА и полноту коронарной реваскуляризации, наличие резидуальной ишемии, осложнения, отмеченные во время госпитализации, и уровни метаболических маркеров, определенных за время пребывания в стационаре: исследования уровня ХС крови, уровня ХС ЛНП, уровня ХС ЛВП и триглицеридов, уровня глюкозы в крови натощак, а также показатели фильтрационной функции почек: уровня креатинина в крови, с расчетом скорости клубочковой фильтрации, а в случае назначения прямых оральных антикоагулянтов еще КЛКр.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Представлена в Приложениях А-Б.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при остром ИМпST электрокардиограммы (коды по МКБ-10: I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I24.0, I24.8, I24.9)

N п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	После выписки из стационара пациент взят на диспансерное наблюдение	Да/Нет
2.	Осуществляется программа кардиологической реабилитации	Да/Нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови с периодичностью не реже 1 раза в год	Да/Нет
4.	Выполнен биохимический общетерапевтический анализ крови (с расчетом рСКФ) с периодичностью не реже 1 раза в год	Да/Нет
5.	Выполнен анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (как минимум исследование ХС ЛНП) с периодичностью не реже 2 раз в год	Да/Нет
6.	Выполнена регистрация ЭКГ с периодичностью не реже 1 раза в год	Да/Нет
7.	Выполнена ЭхоКГ с оценкой ФВ ЛЖ с периодичностью не реже 1 раза в год	Да/Нет
8.	Проводится терапия АСК в сочетании с ингибитором P2Y ₁₂ -рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел), или терапия пероральным антикоагулянтом (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан, эдоксабан или антагонист витамина К) в сочетании с антиагрегантом (клопидогрелом, реже тикагрелором) в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет
9.	Проводится терапия высокими дозами лекарственных препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при отсутствии медицинских противопоказаний; при недостижении целевого уровня ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л) и его снижения на 50% от исходного увеличена доза ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы или проводится комбинированная терапия (с эзетимибом и/или препаратом из группы другие гиполипидемические средства (ингибиторы PCSK9)) в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет
10.	Проводится терапия лекарственными препаратами из группы иАПФ или АРА (как минимум у пациентов с ФВ ЛЖ ≤40%, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, хронической болезни почек, при сахарном диабете) в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет
11.	Проводится терапия лекарственным препаратом из группы бета-адреноблокаторов перорально (как минимум при ФВ ЛЖ ≤40%) при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет

Сокращения: АРА — антагонист рецептора ангиотензина II, АСК — ацетилсалициловая кислота, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при остром ИМпСТ электрокардиограммы (коды по МКБ-10: I21.0, I21.1, I21.2, I21.3, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8, I22.9, I24.0, I24.8, I24.9)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	В медицинской документации указан временной интервал от момента обращения за медицинской помощью до начала реперфузионного лечения	Да/Нет
2.	Проведено введение лекарственных препаратов для ТЛТ не позднее 10 мин от момента установления диагноза (при невозможности выполнения первичного ЧКВ в течение 120 мин от постановки диагноза до введения проводника в инфаркт-связанную артерию)	Да/Нет
3.	Выполнена КГ и, при необходимости, ЧКВ в пределах 2-24 ч после успешной ТЛТ	Да/Нет
4.	Время от постановки/подтверждения диагноза в ЧКВ-центре до введения проводника в инфаркт-связанную артерию при проведении первичного ЧКВ <60 мин	Да/Нет
5.	Выполнена ЭхоКГ с оценкой ФВ ЛЖ	Да/Нет
6.	Выполнено исследование уровня тропонинов I или T в крови (при установлении диагноза; при неинформативности первого исследования — повторно)	Да/Нет
7.	При КГ и ЧКВ использован доступ через лучевую артерию (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
8.	Проводится терапия лекарственными препаратами из группы бета-адреноблокаторов (как минимум при ФВ ЛЖ ≤40%) при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет
9.	Проводится терапия лекарственными препаратами из группы иАПФ или АРА (как минимум у пациентов с ФВ ЛЖ ≤40%, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, при сахарном диабете) в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет
10.	Проводится гиполипидемическая терапия высокими дозами лекарственных препаратов из группы ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет
11.	В начале лечения использовалось сочетание АСК, ингибитора P2Y ₁₂ -рецептора тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел) и антикоагулянта с последующим переходом на сочетание АСК с ингибитором P2Y ₁₂ -рецептора тромбоцитов или, для пациентов с показаниями к длительному применению антикоагулянтов, на сочетание перорального антикоагулянта с антиагрегантом в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний	Да/Нет
12.	Перед выпиской из стационара определены сроки этапной реваскуляризации (при наличии показаний)	Да/Нет

Сокращения: АРА — антагонист рецептора ангиотензина II, АСК — ацетилсалициловая кислота, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КГ — коронарография, ЛЖ — левый желудочек, ТЛТ — тромболитическая терапия, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭхоКГ — эхокардиография.

Литература/References

- Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technologies. Assessment and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al.; EOK Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. 2018. Eur Heart J. 2019;40:237-69.
- Vaduganathan M, Mensah GA, Varieur Turco J, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. J Am Coll Cardiol. 2022;80(25):2361-71. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005.
- McManus DD, Gore J, Yarzebski J, et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med. 2011;124(1):40-7.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J. 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J. 2015;36(19):1163-70. doi:10.1093/eurheartj/ehu505.
- Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. Circulation. 2015;131:861-70.
- Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. Eur Heart J. 2015;36:475-81.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Neumann JT, Twerenbold R, Ojeda F, et al. Application of High-Sensitivity Troponin in Suspected Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2019;380:2529-40.
- Pickering JW, Than MP, Cullen L, et al. Rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction With a Single High-Sensitivity Cardiac Troponin T Measurement Below the Limit of Detection: A Collaborative Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;166:715-3724.
- Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Clinical use of high-sensitivity cardiac troponin in patients with suspected myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2017;70:996-1012. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.718.
- Camaro C, Aarts, GWA, Abang EMM, et al. Rule-out of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome by a single, pre-hospital troponin measurement: a randomized trial. European Heart Journal. 2023;44(19):1705-14. doi:10.1093/eurheartj/ehad056.
- Ghaffari S, Pourafkari L, Sepehrvand N, et al. Red Cell Distribution Width Is a Predictor of ST Resolution and Clinical Outcome Following Thrombolysis in Acute ST Elevation Myocardial Infarction. Thromb Res. 2016;140:1-6.
- Gore JM, Spencer FA, Gurfinkel EP, et al. Thrombocytopenia in patients with an acute coronary syndrome (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). Am J Cardiol. 2009;103:175-80. doi:10.1016/j.amjcard.2008.08.055.
- Long M, Ye Z, Zheng J, et al. Dual anti-platelet therapy following percutaneous coronary intervention in a population of patients with thrombocytopenia at baseline: a meta-analysis. BMC Pharmacol Toxicol. 2020;21:31. doi:10.1186/s40360-020-00409-2.
- Mathews R, Peterson E, Chen AY, et al. In-Hospital Major Bleeding During ST-Elevation and Non-STElevation Myocardial Infarction Care: Derivation and Validation of a Model from the ACTION Registry®-GWTG™. Am J Cardiol. 2011;107:1136-43.
- D'Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Moretti C, et al. TIMI, GRACE and alternative risk scores in acute coronary syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. Contemporary clinical trials. 2012;33:507-14.
- McNamara RL, Kennedy KF, Cohen DJ, et al. Predicting In-Hospital Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. JACC. 2016;68:626-35.
- Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur Heart J. 2004;25:1990-7.
- Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, et al. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease—a persistent challenge in need of substantial improvement: a report from ESC EORP EUROASPIRE V. Diabetes Care. 2020;43:726-33. doi:10.2337/dc19-2165.
- Ritsinger V, Tanoglid E, Malmberg K, et al. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term

- follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:23-32. doi:10.1177/1479164114551746.
23. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyperand hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J.* 2005;26:1255-61. doi:10.1093/eurheartj/ehi230.
 24. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:178-80. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.052.
 25. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192.
 26. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41:111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 27. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
 28. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med.* 2012;172(22):1707-10.
 29. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA.* 2012;307:157-64.
 30. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, et al. Clinical significance of acid-base balance in an emergency setting in patients with acute heart failure. *J Cardiol.* 2012;60(4):288-94. doi:10.1016/j.jicc.2012.06.004.
 31. Maciejewski P, Bednarz B, Chmiec T, et al. Acute coronary syndrome: potassium, magnesium and cardiac arrhythmia. *Kardiol Pol.* 2003;59(11):402-7.
 32. Babes EE, Zaha DC, Tit DM, et al. Value of Hematological and Coagulation Parameters as Prognostic Factors in Acute Coronary Syndromes. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(5):850. doi:10.3390/diagnostics11050850.
 33. Su H, Cao Y, Chen Q, et al. The association between fibrinogen levels and severity of coronary artery disease and long-term prognosis following percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1287855. doi:10.3389/fendo.2023.1287855.
 34. Shi Y, Wu Y, Bian C, et al. Predictive value of plasma fibrinogen levels in patients admitted for acute coronary syndrome. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(2):178-83.
 35. Perelló R, Calvo M, Miró O, et al. Clinical presentation of acute coronary syndrome in HIV infected adults: a retrospective analysis of a prospectively collected cohort. *Eur J Intern Med.* 2011;22(5):485-8. doi:10.1016/j.ejim.2011.02.017.
 36. Seecheran VK, Giddings SL, Seecheran NA. Acute coronary syndromes in patients with HIV. *Coron Artery Dis.* 2017;28(2):166-72. doi:10.1097/MCA.0000000000000450.
 37. Žvirblytė R, Ereminienė E, Montvilaitė A, et al. Syphilitic coronary artery ostial stenosis resulting in acute myocardial infarction. *Medicina (Kaunas).* 2017;53(3):211-6. doi:10.1016/j.medici.2017.06.001.
 38. Fu Y, Chen M, Sun H, et al. Blood group A: a risk factor for heart rupture after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):471. doi:10.1186/s12872-020-01756-y.
 39. Scudiero F, Valenti R, Marcucci R, et al. Platelet Reactivity in Hepatitis C Virus-Infected Patients on Dual Antiplatelet Therapy for Acute Coronary Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e016441. doi:10.1161/JAHA.120.016441.
 40. Kuo PL, Lin KC, Tang PL, et al. Contribution of Hepatitis B to Long-Term Outcome Among Patients With Acute Myocardial Infarction: A Nationwide Study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(5):e2678. doi:10.1097/MD.00000000000002678.
 41. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol.* 2006;97:437-42. doi:10.1016/j.amjcard.2005.09.073.
 42. Schmitt C, Lehmann G, Schmieder S, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in angiographically documented occluded infarct vessel: limitations of ST-segment elevation in standard and extended ECG leads. *Chest.* 2001;120:1540-6. doi:10.1378/chest.120.5.1540.
 43. Drozdov DV, Makarov LM, Barkan VS, et al. Registration of a resting electrocardiogram in 12 conventional leads for adults and children in 2023. Methodological recommendations. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(10):5631. (In Russ.) Дроздов Д. В., Макаров Л. М., Баркан В. С. и др. Регистрация электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях взрослым и детям 2023. Методические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5631. doi:10.15829/1560-4071-2023-5631.
 44. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, et al. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med.* 1998;31:3-11.
 45. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol.* 1989;64:1087-92.
 46. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med.* 1990;5:365-73.
 47. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA.* 1999;281:707-13.
 48. Zalenski RJ, Rydman RJ, Sloan EP, et al. Value of posterior and right ventricular leads in comparison to the standard 12-lead electrocardiogram in evaluation of ST-segment elevation in suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1997;79:1579-85.
 49. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: "hidden" ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:748-53.
 50. Boden WE, Kleiger RE, Gibson RS, et al. Electrocardiographic evolution of posterior acute myocardial infarction: importance of early precordial ST-segment depression. *Am J Cardiol.* 1987;59:782-7.
 51. Winkler C, Funk M, Schindler DM, et al. Arrhythmias in patients with acute coronary syndrome in the first 24 hours of hospitalization. *Heart Lung.* 2013;42:422-7. doi:10.1016/j.hrtlung.2013.07.010.
 52. O'Doherty M, Taylor DL, Quinn E, et al. Five hundred patients with myocardial infarction monitored within one hour of symptoms. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;286:1405-8. doi:10.1136/bmj.286.6375.1405.
 53. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2009;301:1779-89. doi:10.1001/jama.2009.600.
 54. Kalarus Z, Svendsen JH, Capodanno D, et al. Cardiac arrhythmias in the emergency settings of acute coronary syndrome and revascularization: an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) Europace. 2019;21:1603-4.
 55. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003;361:13-20.
 56. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al.; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1379-87.
 57. Funke Küpper AJ, Verheugt FW, Peels CH, et al. Left ventricular thrombus incidence and behavior studied by serial two-dimensional echocardiography in acute anterior myocardial infarction: left ventricular wall motion, systemic embolism and oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13:1514-20. doi:10.1016/0735-1097(89)90341-0.
 58. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. Echocardiographic algorithm for post-myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:505-15. doi:10.1016/j.jcmg.2015.06.017.
 59. Lancellotti P, Price S, Edwardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:119-46. doi:10.1093/ehjci/jeu210.
 60. Mareev YuV, Dzhiyeva ON, Zorya OT, et al. Focus ultrasound for cardiology practice. Russian consensus document. *Kardiologiya.* 2021;61(11):4-23. (In Russ.) Мареев Ю. В., Джиоева О. Н., Зоря О. Т. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. Кардиология. 2021; 61(11):4-23.
 61. Kim HW, Faraneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;55:1-16.
 62. Beek AM, van Rossum AC. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Heart.* 2010;96:237-43.
 63. de Waha S, Eitel I, Desch S, et al. Prognosis after ST-elevation myocardial infarction: a study on cardiac magnetic resonance imaging versus clinical routine. *Trials.* 2014;15:249. doi:10.1186/1745-6215-15-249.
 64. Larose E, Côté J, Rodés-Cabau J, et al. Contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the hyperacute phase of ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2009;25:519-27. doi:10.1007/s10554-009-9451-4.
 65. Stiermaier T, Jobs A, de Waha S, et al. Optimized prognosis assessment in ST-segment-elevation myocardial infarction using a cardiac magnetic resonance imaging risk score. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006774. doi:10.1161/circimaging.117.006774.
 66. de Waha S, Desch S, Eitel I, et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J.* 2010;31:2660-8. doi:10.1093/eurheartj/ehq247.
 67. van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:930-9. doi:10.1016/j.jcmg.2014.05.010.
 68. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20:72. doi:10.1186/s12968-018-0494-3.
 69. Velangi PS, Choo C, Chen KA, et al. Long-term embolic outcomes after detection of left ventricular thrombus by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging: a matched cohort study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:e009723. doi:10.1161/circimaging.119.009723.

70. Dedic A, Lubbers MM, Schaap J, et al. Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins: randomized multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:16-26. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.045.
71. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. *N Engl J Med*. 2012;367:299-308. doi:10.1056/NEJMoa1201161.
72. Gray AJ, Roobottom C, Smith JE, et al. Early computed tomography coronary angiography in patients with suspected acute coronary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;374:n2106. doi:10.1136/bmj.n2106.
73. Lee KK, Bularga A, O'Brien R, et al. Troponin-guided coronary computed tomographic angiography after exclusion of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1407-17. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.055.
74. Linde JJ, Hove JD, Sorgaard M, et al. Long-term clinical impact of coronary CT angiography in patients with recent acute-onset chest pain: the randomized controlled CATCH trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:1404-13. doi:10.1016/j.jcmg.2015.07.015.
75. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2012;366:1393-403. doi:10.1056/NEJMoa1201163.
76. Hultén E, Pickett C, Bittencourt MS, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:880-92. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.061.
77. Nabi F, Kassi M, Muhieddeen K, et al. Optimizing evaluation of patients with low-to-intermediate-risk acute chest pain: a randomized study comparing stress myocardial perfusion tomography incorporating stress-only imaging versus cardiac CT. *J Nucl Med*. 2016;57:378-84. doi:10.2967/jnumed.115.166595.
78. Çitaku H, Miftari R, Stubljär D, Krasniqi X. Size of Acute Myocardial Infarction Correlates with Earlier Time of Initiation of Reperfusion Therapy with Cardiac Perfusion Scintigraphy: A National Single-Center Study. *Med Sci Monit Basic Res*. 2021;27:e933214.
79. James O, Borges-Neto S. Scintigraphic outlook of patients and regions with myocardial necrosis at myocardial perfusion scintigraphy. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(2):506-7. doi:10.1007/s12350-017-0796-0. Erratum in: *J Nucl Cardiol*. 2018;25(2):508. doi:10.1007/s12350-017-0861-8.
80. Lim TW, Karim TS, Fernando M, et al. Utility of Zwolle Risk Score in Guiding Low-Risk STEMI Discharge. *Heart Lung Circ*. 2021;30(4):489-95. doi:10.1016/j.hlc.2020.08.026.
81. Parr CJ, Avery L, Hiebert B, et al. Using the Zwolle Risk Score at Time of Coronary Angiography to Triage Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Following Primary Percutaneous Coronary Intervention or Thrombolysis. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(4):e024759. doi:10.1161/JAHA.121.024759.
82. Williams C, Fordyce CB, Cairns JA, et al. Temporal Trends in Reperfusion Delivery and Clinical Outcomes Following Implementation of a Regional STEMI Protocol: A 12-Year Perspective. *CJC Open*. 2022;5(3):181-90. doi:10.1016/j.cjco.2022.11.015.
83. Jortveit J, Pripp AH, Halvorsen S. Outcomes after delayed primary percutaneous coronary intervention vs. pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction in Norway. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(5):442-51. doi:10.1093/ehjcvp/pvab041.
84. Baine KR, Armstrong PW, Zheng Y, et al. 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;12(10):e008059. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008059.
85. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-5. doi:10.1016/s0140-6736(96)02514-7.
86. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J*. 2006;27:779-88. doi:10.1093/eurheartj/ehi810.
87. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al., Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2395-407.
88. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Beyond 12 hours reperfusion alternative evaluation trial investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(23):2865-72.
89. Nadrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, et al. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA*. 2009;301(5):487-8.
90. Bouisset F, Gerbaud E, Bataille V, et al. Percutaneous myocardial revascularization in late-presenting patients with STEMI. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:1291-305. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.039.
91. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J*. 2009;30:1322-30. doi:10.1093/eurheartj/ehp113.
92. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol*. 2011;107:501-8. doi:10.1016/j.amjcard.2010.10.008.
93. Ioannidis JP, Kastritis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *Am Heart J*. 2007;154(6):1065-71.
94. Menon V, Pearle CA, Buller CE, et al. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. *Eur Heart J*. 2009;30(2):183-91.
95. Bangalore S, Toklu B, Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(4):e002142.
96. Jang JS, Jin HY, Seo JS, et al. The transradial versus the transfemoral approach for primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Interv*. 2012;8(4):501-10.
97. Joyal D, Bertrand OF, Rinfret S, et al. Meta-analysis of ten trials on the effectiveness of the radial versus the femoral approach in primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(6):813-8.
98. Bertrand OF, Bélisle P, Joyal D, et al. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am J Cardiol*. 2012;163(4):632-48.
99. Valgimigli M, Gagnor A, Calabrò P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465-76.
100. Zhu MM, Feit A, Chadow H, et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2001;88:297-301.
101. Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al. Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116(4):253-62.
102. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2706-13.
103. Philip F, Stewart S, Southard J. Very late stent thrombosis with second generation drug eluting stents compared to bare metal stents: Network meta-analysis of randomized primary percutaneous coronary intervention trials. *Cathet Cardiovasc Interv*. 2016;88:38-48.
104. Sabaté M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387:357-66. doi:10.1016/s0140-6736(15)00548-6.
105. Räber L, Yamaji K, Kelbaek H, et al. Five-year clinical outcomes and intracoronary imaging findings of the COMFORTABLE AMI trial: randomized comparison of biodegradable polymer-based biolimus-eluting stents with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019;40:1909-19. doi:10.1093/eurheartj/ehz074.
106. Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Thrombectomy trialists collaboration. *Circulation*. 2017;135:143-52.
107. Li Kam Wa ME, De Silva K, Collet C, Perera D. FLOWER-MI and the root of the problem with non-culprit revascularisation. *Open Heart*. 2021;8(2):e001763. doi:10.1136/openhrt-2021-001763.
108. Cuculi F, De Maria GL, Meier P, et al. Impact of microvascular obstruction on the assessment of coronary flow reserve, index of microcirculatory resistance, and fractional flow reserve after ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1894-904. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.987.
109. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001;104:157-62. doi:10.1161/01.cir.104.2.157.
110. Baine KR, Engstrøm T, Smits PC, et al. Complete vs culprit-lesion-only revascularization for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020;5:881-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1251.
111. Sels JW, Tonino PA, Siebert U, et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction experience from the FAME (Fractional flow reserve versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:1183-9. doi:10.1016/j.jcin.2011.08.008.
112. Wald DS, Hadyanto S, Bestwick JP. Should fractional flow reserve follow angiographic visual inspection to guide preventive percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6:186-92. doi:10.1093/ehjqcc/qcaa012.
113. Gallone G, Angelini F, Fortuni F, et al. Angiography- vs. physiology-guided complete revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: who is the better gatekeeper in this setting? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2020;6:199-200. doi:10.1093/ehjqcc/qcaa007.
114. Lee JM, Kim HK, Park KH, et al. Fractional flow reserve versus angiography-guided strategy in acute myocardial infarction with multivessel disease: a randomized trial. *Eur Heart J*. 2023;44:473-84. doi:10.1093/eurheartj/ehac763.

115. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al., & PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2013;369(12):1115-23. doi:10.1056/NEJMoa1305520.
116. Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-71. doi:10.1016/s0140-6736(15)60648-1.
117. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234-44. doi:10.1056/NEJMoa1701067.
118. Mehta SR, Wang J, Wood DA, et al. COMPLETE Trial Investigators. Complete Revascularization vs Culprit Lesion-Only Percutaneous Coronary Intervention for Angina-Related Quality of Life in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results From the COMPLETE Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*. 2022;7(11):1091-9. doi:10.1001/jamacardio.2022.3032.
119. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:963-72. doi:10.1016/j.jacc.2014.12.038.
120. COMPARE-ACUTE Chin CT, L'Allier P, Neumann FJ, et al. The Compare-Acute trial of fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2017;13(5):e613-e616. doi:10.4244/EIJV13I5A96.
121. Diletti R, den Dekker WK, Bennett J, et al. BIOVASC Investigators. Immediate versus staged complete revascularisation in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel coronary disease (BIOVASC): a prospective, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2023;401(10383):1172-82. doi:10.1016/S0140-6736(23)00351-3.
122. Biscaglia S, Guiducci V, Escaned J, et al., FIRE Trial Investigators. Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2023;389(10):889-98. doi:10.1056/NEJMoa2300468.
123. Podmetil PS, Burak TYa, Kachanov IN, Kaledin AL. Augmentation of hyperemia by the introduction of an additional hyperemic agent at boundary values of the fractional reserve of blood flow. *Endovascular surgery*. 2019;6(1):13-9. (In Russ.) Подметин П. С., Бурак Т. Я., Кочанов И. Н., Каледин А. Л. Аугментация гиперемии введением дополнительного гиперемизирующего агента при пограничных значениях фракционного резерва кровотока. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019;6(1):13-9. doi:10.24183/2409-4080-2019-6-1-13-19.
124. De Bruyne B, Pijls NH, Barbato E, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107(14):1877-83. doi:10.1161/01.CIR.0000061950.24940.88.
125. Van der Voort PH, van Hagen E, Hendrix G, et al. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-177 derived fractional flow reserve. *Cathet. Cardiovasc. Diagn*. 1996;39(2):120-5. doi:10.1002/(SICI)1097-0304(199610)39:23.0.CO;2-H19.
126. Nishi T, Kitahara H, Iwata Y, et al. Efficacy of combined administration of intracoronary papaverine plus intravenous adenosine 5'-triphosphate in assessment of fractional flow reserve. *J. Cardiol*. 2016;68(6):512-6. doi:10.1016/j.jcc.2015.12.005.
127. Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2021;385:297-308. doi:10.1056/NEJMoa2104650.
128. Darmoch F, Alraies MC, Al-Khadra Y, et al. Intravascular ultrasound imaging-guided versus coronary angiography-guided percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e013678. doi:10.1161/jaha.119.013678.
129. Hong SJ, Kim BK, Shin DH, et al. Effect of intravascular ultrasound-guided vs angiography-guided everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314:2155-63. doi:10.1001/jama.2015.15454.
130. Zhang J, Gao X, Kan J, et al. Intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: the ULTIMATE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3126-37. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.013.
131. Gao XF, Ge Z, Kong XQ, et al. 3-Year outcomes of the ULTIMATE trial comparing intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:247-57. doi:10.1016/j.jcin.2020.10.001.
132. Johnson TW, Räber L, di Mario C, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *Eur Heart J*. 2019;40:2566-84. doi:10.1093/eurheartj/ehz332.
133. Jia H, Dai J, He L, et al. EROSION III: a multicenter RCT of OCT-guided reperfusion in STEMI with early infarct artery patency. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15:846-56. doi:10.1016/j.jcin.2022.01.298.
134. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, et al. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: results of the multicenter, randomized DOCTORS study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation*. 2016;134:906-17. doi:10.1161/circulationaha.116.024393.
135. Kala P, Cervinka P, Jakl M, et al. OCT guidance during stent implantation in primary PCI: a randomized multicenter study with nine months of optical coherence tomography follow-up. *Int J Cardiol*. 2018;250:98-103. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.059.
136. Kim Y, Bae S, Johnson TW, et al.; KAMIR-NIH (Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health) Investigators [Link]. Role of Intravascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Optimizing Outcomes in Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(5):e023481. doi:10.1161/JAHA.121.023481.
137. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2000;283:2686-92.
138. McCaul M, Lourens A, Kredt T. Pre-hospital versus in-hospital thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9. Art. No.: CD010191. doi:10.1002/14651858.CD010191.pub2.
139. Bonnefoy E, Steg PG, Bouillon F, et al. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009;30(13):1598-606.
140. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al., REACT Trial Investigators. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353(26):2758-68.
141. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2156-69.
142. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(8):972-82.
143. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, et al.; TRANSFER-AMI Trial Investigators. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2705-18.
144. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
145. Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC); ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
146. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993;329:673-82.
147. Van de Werf F, Ristic AD, Averkov OV, et al. Half-Dose Tenecteplase or Primary Percutaneous Coronary Intervention in Older Patients With ST-Segment—Elevation Myocardial Infarction in STREAM-2: A Randomized, Open-Label Trial. *Circulation*. 2023;148. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064521.
148. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al.; RESCUE Investigators. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90(5):2280-4.
149. Sutton AG, Campbell PG, Graham R, et al. A randomized trial of rescue angioplasty versus a conservative approach for failed fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction: the Middlesbrough Early Revascularization to Limit Infarction (MERLIN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:287-96.
150. Wijesundera HC, Vijayaraghavan R, Nallamothu BK, et al. Rescue angioplasty or repeat fibrinolysis after failed fibrinolytic therapy for ST-segment myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:422-30.
151. Collet JP, Montalesot G, Le May M, et al. Percutaneous coronary intervention after fibrinolysis: a multiple meta-analyses approach according to the type of strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1326-35.
152. Appleton DL, Abbate A, Biondi-Zoccai GGL. Late percutaneous coronary intervention for the totally occluded infarct-related artery: a meta-analysis of the effects on cardiac function and remodeling. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71:772-81.
153. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2018;39:119-77.
154. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/aha guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2013;61:485-510.
155. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300:1038-46. doi:10.1001/jama.300.9.1038.
156. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383:1814-23. doi:10.1016/s0140-6736(14)60689-9.

157. Giacoppo D, Gargiulo G, Buccheri S, et al. Preventive strategies for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary procedures: evidence from a hierarchical Bayesian network meta-analysis of 124 trials and 28240 patients. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10:e004383. doi:10.1161/circinterventions.116.004383.
158. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:1312-322. doi:10.1016/s0140-6736(17)30057-0.
159. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.* 2003;348:491-9.
160. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between Visipaque (iodixanol) and Hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:924-30.
161. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2007;115:3189-96.
162. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:456-62.
163. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:777-86. doi:10.1161/circinterventions.114.001659.
164. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:961-84. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.084.
165. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C. European Society of Cardiology, Acute Cardiovascular Care Association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J.* 2018;39:3353-68. doi:10.1093/eurheartj/ehy080.
166. Jackson R, Al-Hussaini A, Joseph S, et al. Spontaneous coronary artery dissection: pathophysiological insights from optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:2475-88. doi:10.1016/j.jcmg.2019.01.015.
167. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e523-e557. doi:10.1161/cir.0000000000000564.
168. Alfonso F, de la Torre Hernández JM, Ibáñez B, et al. Rationale and design of the BA-SCAD (Beta-blockers and Antiplatelet agents in patients with Spontaneous Coronary Artery Dissection) randomized clinical trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022;75:515-22. doi:10.1016/j.rec.2021.08.003.
169. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:777-86. doi:10.1161/circinterventions.114.001659.
170. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:961-84. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.084.
171. Corrigendum to: 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(37):3096. doi:10.1093/eurheartj/ehz507. Erratum for: *Eur Heart J.* 2019;40(2):87-165.
172. Thielmann M, Wendt D, Slottosch I, et al. Coronary artery bypass graft surgery in patients with acute coronary syndromes after primary percutaneous coronary intervention: a current report from the north-Rhine Westphalia surgical myocardial infarction registry. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021182. doi:10.1161/jaha.121.021182.
173. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 1999;341(9):625-34. doi:10.1056/NEJM199908263410901.
174. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al.; on behalf of the CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 2017;377:2419-32.
175. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2008;358:2205-17.
176. Thiele H, Eitel I, Meinberg C, et al. Randomized comparison of pre-hospital-initiated facilitated percutaneous coronary intervention versus primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction very early after symptom onset: the LIPSIA-STEMI trial (Leipzig immediate prehospital facilitated angioplasty in ST-segment myocardial infarction) *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:605-14.
177. Thiele H, Akin I, Sandri M, et al.; for the CULPRIT-SHOCK Investigators. One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1699-710. doi:10.1056/NEJMoa1808788.
178. Farhan S, Vogel B, Montalescot G, et al. Association of Culprit Lesion Location With Outcomes of Culprit-Lesion-Only vs Immediate Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Cardiogenic Shock: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(12):1329-37. doi:10.1001/jamacardio.2020.3377.
179. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, et al. Coronary angiography after cardiac arrest without ST segment elevation: one-year outcomes of the COACT randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5:1358-65. doi:10.1001/jamacardio.2020.3670.
180. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020;41:3504-20. doi:10.1093/eurheartj/ehaa503.
181. Pathik B, Raman B, Mohd Amin NH, et al. Troponin-positive chest pain with unobstructed coronary arteries: incremental diagnostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:1146-52. doi:10.1093/ehjci/jev289.
182. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, et al. Coronary optical coherence tomography and cardiac magnetic resonance imaging to determine underlying causes of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries in women. *Circulation.* 2021;143:624-40. doi:10.1161/circulationaha.120.052008.
183. Bonin M, Newton N, Roubille F, et al.; for CIRCUS Study Investigators. Effect and safety of morphine use in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4). pii: e006833. doi:10.1161/JAHA.117.006833.
184. Lapostolle F, Van't Hof AW, Hamm CW, et al.; for ATLANTIC Investigators. Morphine and ticagrelor interaction in primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: ATLANTIC-Morphine. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;19(2):173-83. doi:10.1007/s40256-018-0305-0.
185. Thomas MR, Morton AC, Hossain R, et al. Morphine delays the onset of action of prasugrel in patients with prior history of ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2016;116(1):96-102. doi:10.1160/TH16-02-0102.
186. Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(7):630-5.
187. Baumeister H, Hutter N, Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011:Cd008012. doi:10.1002/14651858.CD008012.pub3.
188. Richards SH, Anderson L, Jenkinson CE, et al. Psychological interventions for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25:247-59. doi:10.1177/2047487317739978.
189. Hofmann R, James SK, Jernberg T, et al.; DETO2X-SWEDEHEART Investigators. Oxygen therapy in suspected acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2017;377:1240-9.
190. Stub D, Smith K, Bernard S, et al.; AVOID Investigators. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2015;131(24):2143-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014494.
191. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324(7329):71-86.
192. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849-60. doi:10.1016/s0140-6736(09)60503-1.
193. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al.; COMMIT (ClopIdogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9497):1607-21.
194. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1179-89.
195. Berwanger O, Lopes RD, Moia DDF, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with STEMI treated with fibrinolysis: TREAT trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:2819-28. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.011.
196. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011;342:d3527. doi:10.1136/bmj.d3527.
197. Montalescot G, Wiwiot SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723-31. doi:10.1016/S0140-6736(09)60441-4.
198. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381:1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
199. Coughlan JJ, Aytakin A, Lahu S, et al. Ticagrelor or prasugrel for patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention: a prespecified subgroup analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1121-9. doi:10.1001/jamacardio.2021.2228.
200. Khan SU, Khan MZ, Asad ZUA, et al. Efficacy and safety of low dose rivaroxaban in patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(4):913-20. doi:10.1007/s11239-020-02114-7.
201. Sanchez PL, Gimeno F, Ancillo P, et al. Role of the paclitaxel-eluting stent and tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing postfibrinolysis angioplasty: the GRACIA-3 randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(4):297-307.
202. Gurm HS, Lincoff AM, Lee D, et al.; GUSTO V Trial. Outcome of acute ST-segment elevation myocardial infarction in diabetics treated with fibrinolytic or combination reduced

- fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: lessons from the GUSTO V trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):542-8.
203. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1909-17. doi:10.1056/NEJMoa1007964.
204. Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. Impact of proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients treated with a 6- or 24-month dual-antiplatelet therapy duration: insights from the PROlonging Dual-antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY trial. *Am Heart J*. 2016;174:95-102. doi:10.1016/j.ahj.2016.01.015.
205. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;355:1936-42. doi:10.1016/s0140-6736(00)02324-2.
206. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials. *Circulation*. 2005;112:3855.
207. Navarese EP, De Luca G, Castriota F, et al. Low-molecular-weight heparins vs. unfractionated heparin in the setting of percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1902.
208. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553.
209. White H; Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9296):1855-63. doi:10.1016/s0140-6736(01)06887-8.
210. Antman EM, Louchenbourg HW, Baars HF, et al. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation*. 2002;105:1642-9.
211. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. *Am. J. Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
212. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an EXTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1566-73.
213. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from EXTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J*. 2007;28:1066-71. doi:10.1093/eurheartj/ehm081.
214. ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001;358:605-13. doi:10.1016/s0140-6736(01)05775-0.
215. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003;108:135-42. doi:10.1161/01.Cir.0000081659.72985.A8.
216. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation*. 2001;104:648-52. doi:10.1161/hc3101.093866.
217. Tatu-Chitioiu G, Oprisan M, Cismara O, et al. Streptokinase and enoxaparin in the pre-hospital management of the ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rom J Intern Med*. 2002;40(1-4):11-25.
218. Giraldez RR, Wiviott SD, Nicolau JC, et al. Streptokinase and enoxaparin as an alternative to fibrin-specific lytic-based regimens: an EXTRACT-TIMI 25 analysis. *Drugs*. 2009;69(11):1433-43. doi:10.2165/00003495-200969110-00003.
219. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1519-30. doi:10.1001/jama.295.13.joc60038.
220. Montalesot G, Van't Hof AW, Lapostolle F, et al.; on behalf of the ATLANTIC Investigators. Prehospital Ticagrelor in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2014;371:1016-27.
221. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
222. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
223. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527-33. doi:10.1016/s0140-6736(01)05701-4.
224. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al.; for CURRENT-OASIS Trial Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010;376:1233-43.
225. Husted S, James S, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATO trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5:680-8. doi:10.1161/circoutcomes.111.964395.
226. Gimbel M, Qaderdan K, Willemssen L, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, openlabel, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395:1374-81. doi:10.1016/s0140-6736(20)30325-1.
227. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-98. doi:10.1016/s0140-6736(02)07442-1.
228. Long M, Ye Z, Zheng J, et al. Dual anti-platelet therapy following percutaneous coronary intervention in a population of patients with thrombocytopenia at baseline: a meta-analysis. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21:31. doi:10.1186/s40360-020-00409-2.
229. Martin JL, Fry ETA, Sanderink G-JCM, et al. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Cardiovasc Interv*. 2004;61:163-70. doi:10.1002/ccd.10726.
230. Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:253-62.
231. Erlinge D, Omerovic E, Fröbert O, et al. Bivalirudin versus heparin monotherapy in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;377:1132-42.
232. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, et al.; MATRIX Investigators. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373:997-1009.
233. Zhang S, Gao W, Li H, et al. Efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2016;209:87-95. doi:10.1016/j.ijcard.2016.01.206.
234. Nuhrenberg TG, Hochholzer W, Mashayekhi K, et al. Efficacy and safety of bivalirudin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Res Cardiol*. 2018;107:807-15.
235. Kuno T, Watanabe A, Shoji S, et al. Short-Term DAPT and DAPT De-Escalation Strategies for Patients With Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2023;16(9):e013242. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013242.
236. Wang W, Huang Q, Pan D, et al. The optimal duration of triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2022;357:33-8. doi:10.1016/j.ijcard.2022.03.047.
237. Kuno T, Ueyama H, Takagi H, Bangalore S. The risk of stent thrombosis of dual antithrombotic therapy for patients who require oral anticoagulant undergoing percutaneous coronary intervention: insights of a meta-analysis of randomized trials. *Scand Cardiovasc J*. 2022;56(1):1-3. doi:10.1080/14017431.2021.2025264.
238. Gupta R, Malik AH, Gupta R, et al. Dual Versus Triple Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome and an Anticoagulation Indication: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial-Sequential Analysis. *Cardiol Rev*. 2021;29(5):245-52. doi:10.1097/CRD.0000000000000320.
239. Agarwal N, Mahmoud AN, Mojadidi MK, et al. Dual versus triple antithrombotic therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention-meta-analysis and meta-regression. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019;20(12):1134-9. doi:10.1016/j.carrev.2019.02.022.
240. Zhang J, Wang Z, Sang W, et al. Omission of aspirin in patients taking oral anticoagulation after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2019;30(2):109-15. doi:10.1097/MCA.0000000000000698.
241. Shah R, Khan SA, Khan SB. Short-term versus long-term triple antithrombotic therapy for patients with coronary stents and requiring oral anticoagulation: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Coron Artery Dis*. 2019;30(2):116-23. doi:10.1097/MCA.0000000000000690.
242. Shin D, Mohanty BD, Lee ES. Dual versus triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome in patients with indication for anticoagulation: an updated meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2018;29(8):670-80. doi:10.1097/MCA.0000000000000660.
243. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.; RE-DUAL Steering Committee PCI and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
244. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al.; WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
245. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
246. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al.; for the AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *NEJM*. 2019;380:1509-24.
247. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with

- atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335-43. doi:10.1016/s0140-6736(19)31872-0.
248. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019;40:3757-67. doi:10.1093/eurheartj/ehz732.
249. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
250. Carter NJ, Plosker GL. Rivaroxaban: a review of its use in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. *Drugs*. 2013;73(7):715-39. doi:10.1007/s40265-013-0056-9.
251. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018;320:2221-30. doi:10.1001/jama.2018.17242.
252. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(2):403-12. doi:10.1053/j.gastro.2019.04.041.
253. Lee SR, Kwon S, Choi EK, et al. Proton Pump Inhibitor Co-Therapy in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulants and a Prior History of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36:679-89. doi:10.1007/s10557-021-07170-6.
254. Ahn HJ, Lee SR, Choi EK, et al. Protective effect of proton-pump inhibitor against gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:4676-87. doi:10.1111/bcp.15478.
255. Urban P, Mehran R, Collieran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40:2632-53. doi:10.1093/eurheartj/ehz372.
256. Palmerini T, Della Riva D, Benedetto U, et al. Three, six or twelve months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11,473 patients. *Eur Heart J*. 2017;38:1034-43.
257. Hahn J-Y, Song YB, Oh J-H, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321:2428-37. doi:10.1001/jama.2019.8146.
258. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomized superiority trial. *Lancet*. 2018;392:940-9. doi:10.1016/s0140-6736(18)31858-0.
259. Mehran R, Baber U, Sharma SK, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:2032-42. doi:10.1056/NEJMoa1908419.
260. Kim BK, Hong SJ, Cho YH, et al. Effect of ticagrelor monotherapy vs ticagrelor with aspirin on major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: the TICO randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:2407-16. doi:10.1001/jama.2020.7580.
261. Giaccoppo D, Matsuda Y, Fovino LN, et al. Short dual antiplatelet therapy followed by P2Y12 inhibitor monotherapy vs. prolonged dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with second-generation drug-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2021;42:308-19. doi:10.1093/eurheartj/ehaa739.
262. Valgimigli M, Gragnano F, Branca M, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy or dual antiplatelet therapy after coronary revascularisation: individual patient level meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;373:n1332. doi:10.1136/bmj.n1332.
263. Smits PC, Frigoli E, Tijssen J, et al. Abbreviated antiplatelet therapy in patients at high bleeding risk with or without oral anticoagulant therapy after coronary stenting: an open-label, randomized, controlled trial. *Circulation*. 2021;144:1196-211. doi:10.1161/circulationaha.121.056680.
264. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al.; STOPDAPT-2 ACS Investigators. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7(4):407-17. doi:10.1001/jamacardio.2021.5244.
265. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al.; on behalf of the TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390:1747-57.
266. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*. 2017;38:3070-8.
267. Kim CJ, Park MW, Kim MC, et al. Unguided de-escalation from ticagrelor to clopidogrel in stabilised patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention (TALOS-AMI): an investigator-initiated, open-label, multicentre, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2021;398:1305-16. doi:10.1016/s0140-6736(21)01445-8.
268. Claessens DMF, Vos GJA, Bergmeijer TO, et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019;381:1621-31. doi:10.1056/NEJMoa1907096.
269. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; on behalf of the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30.
270. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;391:205-18.
271. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-66. doi:10.1056/NEJMoa1409312.
272. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J*. 2016;37:1133-42. doi:10.1093/eurheartj/ehv531.
273. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
274. Chiarito M, Sanz-Sánchez J, Cannata F, et al. Monotherapy with a P2Y12 inhibitor or aspirin for secondary prevention in patients with established atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395:1487-95. doi:10.1016/s0140-6736(20)30315-9.
275. Koo BK, Kang J, Park KW, et al. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. 2021;397:2487-96. doi:10.1016/s0140-6736(21)01063-1.
276. Leonardi S, Franzone A, Piccolo R, et al. Rationale and design of a prospective substudy of clinical endpoint adjudication processes within an investigator-reported randomised controlled trial in patients with coronary artery disease: the GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study (GLASSY). *BMJ Open*. 2019;9(3):e026053. doi:10.1136/bmjopen-2018-026053.
277. ISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet*. 1994;343:1115.
278. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral aspirin, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995;345(8951):669-85.
279. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994;343:1115-22.
280. Roberts R. Intravenous Nitroglycerin in Acute Myocardial Infarction. *Am J Med*. 1983;74(6B):45-52.
281. Charvat J, Kuruvilla T, al Amad H. Beneficial Effect of Intravenous Nitroglycerin in Patients With non-Q Myocardial Infarction. *Cardiologia*. 1990;35(1):49-54.
282. Ibanez B, Macaya C, Sánchez-Brunete V, et al. Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction (METOCARD-CNIC) trial. *Circulation*. 2013;128:1495-503. doi:10.1161/circulationaha.113.003653.
283. Roolvink V, Ibáñez B, Ottervanger JP, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2705-15. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.022.
284. Pizarro G, Fernández-Friera L, Fuster V, et al. Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (effect of metoprolol in cardioprotection during an acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2356-62. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.014.
285. García-Ruiz JM, Fernández-Jiménez R, García-Alvarez A, et al. Impact of the timing of metoprolol administration during STEMI on infarct size and ventricular function. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2093-104. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.050.
286. Hoedemaker NP, Roolvink V, de Winter RJ, et al. Early intravenous beta-blockers in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a patient-pooled meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:469-77. doi:10.1177/2048872619830609.
287. Sterling LH, Filion KB, Atallah R, et al. Intravenous beta-blockers in ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;228:295-302.
288. Sun B, Wang CY, Chen RR. Clinical Efficacy and Safety of Early Intravenous Administration of Beta-Blockers in Patients Suffering from Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without Heart Failure Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention: A Study-Level Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2023. doi:10.1007/s10557-023-07448-x.
289. Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*. 1999;318(7200):1730-7.

290. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al.; CAPITAL-RCT investigators. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One*. 2018;13(8):e0199347.
291. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med*. 2014;127(10):939-53.
292. Huang BT, Huang FY, Zuo ZL, et al. Meta-analysis of relation between oral β -blocker therapy and outcomes in patients with acute myocardial infarction who underwent percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2015;115(11):1529-38.
293. Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, et al. Betablocker treatment after acute myocardial infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J*. 2019;208:37-46.
294. Kristensen AMD, Bovin A, Zwisler AD, et al. Design and rationale of the Danish trial of beta-blocker treatment after myocardial infarction without reduced ejection fraction: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:1-11.
295. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Latini R, et al. Rationale and design of the pragmatic clinical trial tREatment with beta-blockers after ayesian infarction ayesia reduced ejection ayesian (REBOOT). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022;8(3):291-301.
296. Yndigegn T, Lindahl B, Alfreðsson J, et al. Design and rationale of randomized evaluation of decreased usage of beta-blockers after acute myocardial infarction (REDUCE-AMI). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023;9(2):192-7. doi:10.1093/ehjcvp/pvac070.
297. Goldberger JJ, Bonow RO, Cuffe M, et al.; OBTAIN Investigators. Effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(13):1431-41.
298. Andersson C, Shilane D, Go AS, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):247-52.
299. Safi S, Sethi NJ, Korang SK, et al. Beta-blockers in patients without heart failure after myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD012565. doi:10.1002/14651858.
300. Wen XS, Luo R, Liu J, et al. Short-term/long-term prognosis with or without beta-blockers in patients without heart failure and with preserved ejection fraction after acute myocardial infarction: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):193. doi:10.1186/s12872-022-02631-8.
301. Won H, Suh Y, Kim GS, et al. Clinical Impact of Beta-Blockers in Patients with Myocardial Infarction from the Korean National Health Insurance Database. *Korean Circ J*. 2020;50(6):499-508. doi:10.4070/kcj.2019.0231.
302. Desta L, Khedri M, Jernberg T, et al. Adherence to beta-blockers and long-term risk of heart failure and mortality after a myocardial infarction. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):344-55. doi:10.1002/ehf2.13079.
303. Song PS, Kim M, Seong SW, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction and the effect of β -blockers after acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2021;36(12):1848-55. doi:10.1007/s00380-021-01876-1.
304. Velázquez-Rodríguez J, Bruña V, Vicent L, et al. Influence of left ventricular systolic function on the long-term benefit of beta-blockers after ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(4):285-90. doi:10.1016/j.repc.2020.07.017.
305. Puymirat E, Riant E, Aissaoui N, et al. β -blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: ayesian and pro- spective cohort study. *BMJ*. 2016;354:i4801. doi:10.1136/bmj.i4801.
306. Zeitouni M, Kerneis M, Lattuca B, et al. Do patients need lifelong β -blockers after an uncomplicated myocardial infarction? *Am J Cardiovasc Drugs*. 2019;19:431-8. doi:10.1007/s40256-019-00338-4.
307. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357(9266):1385-90.
308. Crea F, Deanfield J, Crean P, et al. Effects of verapamil in preventing early postinfarction angina and reinfarction. *Am J Cardiol*. 1985;155(8):900-4.
309. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol*. 1991;67(15):1295-7.
310. Goldbourt U, Behar S, Reicher-Reiss H, et al. Early administration of nifedipine in suspected acute myocardial infarction. The secondary prevention reinfarction Israel nifedipine trial 2 study. *Arch Intern Med*. 1993;153(3):345-53.
311. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation*. 1998;97(22):2202-12.
312. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000;355(9215):1575-81.
313. Pfeffer MA, Graves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute myocardial infarction. The healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997;95(12):2643-51.
314. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-906.
315. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; on behalf of the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004.
316. Berwanger O, Pfeffer M, Claggett D, et al. Sacubitril/valsartan versus ramipril for patients with acute myocardial infarction: win-ratio analysis of the PARADISE-MI trial. *European Journal of Heart Failure*. 2022. doi:10.1002/ehf.2663.
317. Gu J, Wang Y, Wang CQ, Zhang JF. The initial timing and dosage pattern of sacubitril/valsartan in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur J Intern Med*. 2023;S0953-6205(23)00091-2. doi:10.1016/j.ejim.2023.03.019.
318. Jering KS, Claggett B, Pfeffer MA, et al. Prospective ARNI vs. ACE inhibitor trial to Determine Superiority in reducing heart failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI): design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):1040-8. doi:10.1002/ehf.2191.
319. Lin G, Chen W, Wu M, et al. The value of sacubitril/valsartan in acute anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction before emergency Percutaneous coronary intervention. *Cardiology*. 2022. doi:10.1159/000527357.
320. Mehran R, Steg PG, Pfeffer MA, et al. The Effects of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition on Major Coronary Events in Patients With Acute Myocardial Infarction: Insights From the PARADISE-MI Trial. *Circulation*. 2022;146:1749-57. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060841.
321. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Impact of Sacubitril/Valsartan Versus Ramipril on Total Heart Failure Events in the PARADISE-MI Trial. *Circulation*. 2022;145:87-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057429.
322. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. Angiotensin Receptor—Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2021;385:1845-55. doi:10.1056/NEJMoa2104508.
323. Reza A, Saad M, El Nozahi M. Comparison of the Efficacy and Safety of Sacubitril/ Valsartan versus Ramipril in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2021;143:7-13. doi:10.1016/j.amjcard.2020.12.037.
324. Shah AM, Claggett B, Prasad N, et al. Impact of Sacubitril/Valsartan Compared With Ramipril on Cardiac Structure and Function After Acute Myocardial Infarction: The PARADISE-MI Echocardiographic Substudy. *Circulation*. 2022;146:1067-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059210.
325. Xiong B, Nie D, Qian J, et al. The benefits of sacubitril-valsartan in patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):4852-62. doi:10.1002/ehf2.13677.
326. Yang P, Han Y, Lian C, Wu X. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan vs. valsartan in patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:988117. doi:10.3389/fcvm.2022.988117.
327. Zhou X, Zhu H, Zheng Y, et al. A systematic review and meta-analysis of sacubitril-valsartan in the treatment of ventricular remodeling in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:953948. doi:10.3389/fcvm.2022.953948.
328. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
329. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al., REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J*. 2014;35(34):2295-302.
330. Dahal K, Hendrani A, Sharma SP, et al. Aldosterone antagonist therapy and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction without heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):913-20. doi:10.1001/jamainternmed.2018.0850.
331. Beygui F, Van Belle E, Ecollan P, et al. Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction. *Heart*. 2018;104:1843-9.
332. Stenestrand U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early Statin Treatment Following Acute Myocardial Infarction and 1-Year Survival. *JAMA*. 2001;285(4):430-6. doi:10.1001/jama.285.4.430.
333. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001;357:1063-8.
334. Giugliano RP, Antman EM, Thompson SL, et al. Lipid lowering drug therapy initiated during hospitalization for acute MI is associated with lower postdischarge 1-year mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(suppl A):316A. Abstract.
335. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005;96:611-6.
336. Han X, Zhang Y, Yin L, et al. Statin in the treatment of patients with myocardial infarction: a meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(12):e0167. doi:10.1097/MD.0000000000001067.
337. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113:1753-64. doi:10.1016/j.amjcard.2014.02.034.
338. Nusca A, Melfi R, Patti G, Sciascio GD. Statin loading before percutaneous coronary intervention: proposed mechanisms and applications. *Future Cardiol*. 2010;6(5):579-89. doi:10.2217/fca.10.77.

339. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1099-109. doi:10.1016/j.jacc.2010.04.023.
340. Benjo AM, El-Hayek GE, Messerli F, et al. High dose statin loading prior to percutaneous coronary intervention decreases cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85:53-60. doi:10.1002/ccd.25302.
341. Yu XL, Zhang HJ, Ren SD, et al. Effects of loading dose of atorvastatin before percutaneous coronary intervention on periprocedural myocardial injury. *Coron Artery Dis*. 2011;22:87-91. doi:10.1097/MCA.0b013e328341baee.
342. Liu Y, Su Q, Li L. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Clin Cardiol*. 2013;36(12):E41-8.
343. Ma Y, Xiang C, Zhang B. Efficacy Evaluation of high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Sci Monit*. 2018;24:9354-63. doi:10.12659/MSM.912544.
344. Ma M, Bu L, Shi L, et al. Effect of loading dose of atorvastatin therapy prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of six randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;13:1233-40.
345. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495-504.
346. Cannon ChP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
347. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
348. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; and ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
349. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
350. Schwartz GG, Steg G, Szarek M, et al.; for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107.
351. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1167-76. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.013.
352. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
353. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2452-62. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.010.
354. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, et al. Alirocumab in acute myocardial infarction: results from the Virginia commonwealth university alirocumab response trial (VCU-AlirocRT). *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2019;74(3):266-9. doi:10.1097/FJC.0000000000000706.
355. Mehta SR, Pare G, Lonn EM, et al. Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *EuroIntervention*. 2022;18(11):e888-e896. doi:10.4244/EIJ-D-22-00735.
356. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(18):1771-81. doi:10.1001/jama.2022.5218.
357. Ray KK, Wright RS, Khaled D, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-19. doi:10.1056/NEJMoa1912387.
358. Lee J, Egolum U, Parihar H, et al. Effect of Ezetimibe Added to High-Intensity Statin Therapy on Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: A Meta-Analysis. *Cardiol Res*. 2021;12(2):98-108. doi:10.14740/cr1224.
359. Wang X, Wen D, Chen Y, et al. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):107. doi:10.1186/s12933-022-01542-4.
360. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830-3. doi:10.1093/eurheartj/ehab718.
361. Burnett H, Fahrback K, Cichewicz A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(5):777-84. doi:10.1080/03007995.2022.2049164.
362. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:57-65.
363. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512-5.
364. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, et al. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:627-33.
365. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: A Policy Statement from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):664-81. doi:10.1177/2047487312449597.
366. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:2906-13.
367. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-8.
368. Gibson CM, Pride YB, Aylward PE, et al. Association of non-steroidal anti-inflammatory drugs with outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with fibrinolytic therapy: an EXTRACT-TIMI 25 analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(1):11-7. doi:10.1007/s11239-008-0264-4.
369. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549-6. doi:10.1056/NEJMoa012689.
370. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557-63. doi:10.1056/NEJMoa003289.
371. Belliard G, Catez E, Charron C, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2007;75:252-9. doi:10.1016/j.resuscitation.2007.04.014.
372. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369:2197-206. doi:10.1056/NEJMoa1310519.
373. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, et al. Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2283-94. doi:10.1056/NEJMoa2100591.
374. Wolfum S, Roedl K, Hanebutte A, et al. Temperature control after in-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2022;146:1357-66. doi:10.1161/circulationaha.122.060106.
375. Vaahersalo J, Hiltunen P, Tainen M, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units: the FINNRESUSCI study. *Intensive Care Med*. 2013;39:826-37. doi:10.1007/s00134-013-2868-1.
376. Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Kuroda Y; Japanese Association for Acute Medicine out-of-hospital cardiac arrest (JAAM-OHCA) registry. Targeted temperature management guided by the severity of hyperlactatemia for out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):127. doi:10.1186/s13613-019-0603-y.
377. Callaway CW, Coppler PJ, Faro J, et al. Association of Initial Illness Severity and Outcomes After Cardiac Arrest With Targeted Temperature Management at 36 °C or 33 °C. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e208215. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8215.
378. Nishikimi M, Ogura T, Nishida K, et al. Outcome Related to Level of Targeted Temperature Management in Postcardiac Arrest Syndrome of Low, Moderate, and High Severities: A Nationwide Multicenter Prospective Registry. *Crit Care Med*. 2021;49(8):e741-e750. doi:10.1097/CCM.0000000000005025.
379. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2327-37. doi:10.1056/NEJMoa190666.
380. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: executive summary. *Resuscitation*. 2021;161:1-60. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.02.003.
381. Nolan JP, Sandroni C, Andersen LW, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Resuscitation*. 2022;172:229-36. doi:10.1016/j.resuscitation.2022.01.009.
382. Hassager C, Schmidt H, Møller JE, et al. Duration of device-based fever prevention after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2023;388:888-97. doi:10.1056/NEJMoa2212528.
383. Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, et al. Editor's Choice — acute cardiovascular care association position paper on intensive cardiovascular care units: an update on

- their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7:80-95. doi:10.1177/2048872617724269.
384. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290(16):2174-81.
385. Masip J, Peacock WF, Price S, et al.; Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39:1725.
386. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: non-invasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):590-600.
387. Gray A, Goodacre S, Newby DE, et al.; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008;359(2):142-51.
388. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
389. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:137-55. doi:10.1002/ehfj.1369.
390. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1531-1540.
391. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet*. 1998;351:389-393.
392. Levy P, Compton S, Welch R, et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. *Ann Emerg Med*. 2007;50:144-152.
393. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a strategy of comprehensive vasodilation vs usual care on mortality and heart failure rehospitalization among patients with acute heart failure: the GALACTIC randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322:2292-2302.
394. Freund Y, Cachanado M, Delanoy Q, et al. Effect of an emergency department care bundle on 30-day hospital discharge and survival among elderly patients with acute heart failure: the ELISABETH randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1948-1956.
395. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*. 2008;25:205-209.
396. Gil V, Dominguez-Rodriguez A, Masip J, et al. Morphine use in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema and its effects on patient outcome: a systematic review. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16:81-88.
397. Miro O, Gil V, Martin-Sanchez FJ, et al.; ICA-SEMES Research Group. Morphine use in the ED and outcomes of patients with acute heart failure: a propensity score-matching analysis based on the EAHFE registry. *Chest*. 2017;152:821-832.
398. Caspi O, Naami R, Halfin E, Aronson D. Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2019;293:131-136.
399. Bueno H, Betriu A, Heras M, et al. 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. *Eur Heart J*. 2011;32:51-60. doi:10.1093/eurheartj/ehq375.
400. Santiago de Araújo Pio C, Marzolini S, Pakosh M, Grace SL. Effect of cardiac rehabilitation dose on mortality and morbidity: a systematic review and meta-regression analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1644-59. doi:10.1016/j.mayocp.2017.07.019.
401. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD007130. doi:10.1002/14651858.CD007130.pub4.
402. Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(9):933-46. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.018.
403. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
404. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA*. 2006;295:2511-5.
405. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J*. 2019;40:3626-3644.
406. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:544-558.
407. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology heart failure long-term registry. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:332-341.
408. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
409. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al. Collaborators. Epinephrine versus norepinephrine for cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:173-182.
410. Leopold V, Gayat E, Pirracchio R, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. 2018;44:847-856.
411. Kim Y, Shapero K, Ahn SS, et al. Outcomes of mechanical circulatory support for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99:658-63. doi:10.1002/ccd.29834.
412. Ostadial P, Rokytá R, Karasek J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the therapy of cardiogenic shock: results of the ECMO-CS randomized clinical trial. *Circulation*. 2022;147:454-64. doi:10.1161/circulationaha.122.062949.
413. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-96. doi:10.1056/NEJMoa1208410.
414. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, openlabel trial. *Lancet*. 2013;382:1638-45. doi:10.1016/s0140-6736(13)61783-3.
415. Unverzagt S, Buerke M, de Waha A, et al. Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD007398. doi:10.1002/14651858.CD007398.pub3.
416. Thiele H, Zeymer U, Telemann N, et al. Intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: long-term 6-year outcome of the randomized IABP-SHOCK II trial. *Circulation*. 2018;139:395-403. doi:10.1161/circulationaha.118.038201.
417. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1315-1341.
418. Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010;3(3):200-7.
419. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1997;336:1629-33. doi:10.1056/nejm199706053362302.
420. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2022;43:3997-4126.
421. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, et al. Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation*. 2000;102:742-7. doi:10.1161/01.cir.102.7.742.
422. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999;341:871-8. doi:10.1056/nejm199909163411203.
423. Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:67-75. doi:10.1016/0735-1097(95)00427-0.
424. Jacobsen RM, Jabbari R, Glinge C, et al. Potassium disturbances and risk of ventricular fibrillation among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014160.
425. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-83.
426. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-37.
427. Hess PL, Laird A, Edwards R, et al. Survival benefit of primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy after myocardial infarction: does time to implant matter? A metaanalysis using patient-level data from 4 clinical trials. *Heart Rhythm*. 2013;10(6):828-35.
428. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs Congestive Heart failure Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy (CHF-STAT). *Circulation*. 1998;98:2574-9. doi:10.1161/01.cir.98.23.2574.
429. Hofmann R, Steinwender C, Kammner J, et al. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116:744-9. doi:10.1007/s00508-004-0264-0.
430. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association

- for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;42:373-498.
431. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone: a randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J*. 1995;16:521-8.
432. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract*. 2000;49:47-59.
433. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30:1038-45. doi:10.1093/eurheartj/ehh579.
434. Batra G, Svennblad B, Held C, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart*. 2016;102:926-33. doi:10.1136/heartjnl-2015-308678.
435. Siu CW, Jim MH, Ho HH, et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest*. 2007;132:44-9. doi:10.1378/chest.06-2733.
436. Feigl D, Ashkenazy J, Kishon Y. Early and late atrioventricular block in acute inferior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:35-8. doi:10.1016/s0735-1097(84)80315-0.
437. Brady WJ, Swart G, DeBehnke DJ, et al. The efficacy of atropine in the treatment of hemodynamically unstable bradycardia and atrioventricular block: prehospital and emergency department considerations. *Resuscitation*. 1999;41:47-55. doi:10.1016/s0300-9572(99)00032-5.
438. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*. 2021;42(35):3427-520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364.
439. Singh SM, FitzGerald G, Yan AT, et al. High-grade atrioventricular block in acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *European Heart Journal*. 2015;36:976-83. doi:10.1093/eurheartj/ehu357.
440. Gang UJ, Hvelplund A, Pedersen S, et al. High-degree atrioventricular block complicating ST-segment elevation myocardial infarction in the era of primary percutaneous coronary intervention. *Europace*. 2012;14:1639-45. doi:10.1093/europace/eus161.
441. Matteucci M, Fina D, Jiritano F, et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation in the setting of postinfarction mechanical complications: outcome analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;31:369-74. doi:10.1093/icvts/ivaa108.
442. Damliji AA, van Diepen S, Katz JN, et al. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e16-e35. doi:10.1161/cir.0000000000000985.
443. Gong FF, Vaitenas I, Malaisrie SC, Maganti K. Mechanical complications of acute myocardial infarction: a review. *JAMA Cardiol*. 2021;6:341-9. doi:10.1001/jamacardio.2020.3690.
444. Haddadin S, Milano AD, Faggiani G, et al. Surgical treatment of postinfarction left ventricular free wall rupture. *J Card Surg*. 2009;24:624-31.
445. Alerhand S, Adrian RJ, Long B, Avila J. Pericardial tamponade: A comprehensive emergency medicine and echocardiography review. *Am J Emerg Med*. 2022;58:159-74. doi:10.1016/j.ajem.2022.05.001.
446. Ronco D, Matteucci M, Ravoux JM, et al. Mechanical circulatory support as a bridge to definitive treatment in post-infarction ventricular septal rupture. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14:1053-66. doi:10.1016/j.jcin.2021.02.046.
447. Fasol R, Lakew F, Wetter S. Mitral repair in patients with a ruptured papillary muscle. *Am Heart J*. 2000;139:549-54.
448. Alajaji WA, Akl EA, Farha A, et al. Surgical versus medical management of patients with acute ischemic mitral regurgitation: a systematic review. *BMC Res Notes*. 2015;8:712.
449. Kilic A, Sultan I, Chu D, et al. Mitral valve surgery for papillary muscle rupture: outcomes in 1342 patients from the society of thoracic surgeons database. *Ann Thorac Surg*. 2020;110:1975-81. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.03.097.
450. Valle JA, Miyasaka RL, Carroll JD. Acute mitral regurgitation secondary to papillary muscle tear: is transcatheter edge-to-edge mitral valve repair a new paradigm? *Circ Cardiovasc Interv*. 2017;10:e005050. doi:10.1161/circinterventions.117.005050.
451. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: the Task Force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36:2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
452. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC Council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:947-59. doi:10.1093/ehjacc/zuab056.
453. Verma BR, Montane B, Chetrit M, et al. Pericarditis and post-cardiac injury syndrome as a sequelae of acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:127. doi:10.1007/s11886-020-01371-5.
454. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, et al. Comparative study of oral anticoagulation in left ventricular thrombi (no-LVT trial). *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1590-2. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.049.
455. Lopez-Sendon J, Coma-Canella I, Alcasena S, et al. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2, and V3. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:1273-9. doi:10.1016/s0735-1097(85)80213.
456. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa T, et al. Implications of the absence of ST-segment elevation in lead V4R in patients who have inferior wall acute myocardial infarction with right ventricular involvement. *Clin Cardiol*. 2001;24:225-30. doi:10.1002/clc.4960240310.
457. Dou Q, Wang W, Wang H, et al. Prognostic value of frailty in elderly patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):222. doi:10.1186/s12877-019-1242-8.
458. Man C, Xiang S, Fan Y. Frailty for predicting all-cause mortality in elderly acute coronary syndrome patients: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019;52:1-6. doi:10.1016/j.arr.2019.03.003.
459. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J*. 2011;32:1379-89. doi:10.1093/eurheartj/ehr033.
460. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-15. doi:10.1016/s0140-6736(18)31942-1.
461. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019;4:846-54. doi:10.1001/jamacardio.2019.23.
462. Savonitto S, Ferri LA, Piatti L, et al. Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization. *Circulation*. 2018;137:2435-45. doi:10.1161/circulationaha.117.032180.
463. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012;367:1297-309. doi:10.1056/NEJMoa1205512.
464. Xu W, Cai Y, Liu H, et al. Frailty as a predictor of all-cause mortality and readmission in older patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(11-12):301-9. doi:10.1007/s00508-020-01650-9.
465. Damliji AA, Forman DE, Wang TY, et al.; American Heart Association Cardiovascular Disease in Older Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Management of Acute Coronary Syndrome in the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(3):e32-e62. doi:10.1161/CIR.0000000000001112.
466. Richter D, Guasti L, Walker D, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPPCCS). *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:216-27. doi:10.1093/eurjpc/zwaa167.
467. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):460-95. doi:10.1177/2047487320913379.
468. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1756-74. doi:10.1177/2047487320905719.
469. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;232:294-303. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.125.
470. Aronov DM, Krasnitsky VB, Bubnova MG, et al. The effect of physical training on physical performance, hemodynamics, blood lipids, clinical course and prognosis in patients with coronary artery disease after acute coronary events during complex rehabilitation and secondary prevention at the outpatient stage (Russian cooperative study). *Kardiologiia*. 2009;(3):49-56. (In Russ.) Аронов Д. М., Красницкий В. Б., Бубнова М. Г. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). *Кардиология*. 2009;(3):49-56.

471. Frederix I, Vanhees L, Dendale P, Goetschalckx K. A review of telerehabilitation for cardiac patients. *J Telemed Telecare*. 2015;21:45-53. doi:10.1177/1357633x14562732.
472. Thomas RJ, Beatty AL, Beckle TM, et al. Home-based cardiac rehabilitation: a scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation*. 2019;140:e69-e89. doi:10.1161/CIR.0000000000000663.
473. Moulson N, Bewick D, Selway T, et al. Cardiac Rehabilitation During the COVID-19 Era: Guidance on Implementing Virtual Care. *Can J Cardiol*. 2020;36(8):1317-21. doi:10.1016/j.cjca.2020.06.006.
474. Abreu A, Frederix I, Dendale P, et al. Standardization and quality improvement of secondary prevention through cardiovascular rehabilitation programmes in Europe: the avenue towards EAPC accreditation programme: a position statement of the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol*. 2020;28:496-509. doi:10.1177/2047487320924912.
475. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11:CD001800. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub4.
476. Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, et al. Application of the international classification of functioning in the process of medical rehabilitation. *Bulletin of Restorative Medicine*. 2018;(6):2-77. (In Russ.) Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Применение международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2018;(6):2-77.
477. Bubnova MG, Aronov DM. Cardiorehabilitation: stages, principles and international classification of functioning. *Preventive medicine*. 2020;23(5):40-9. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования. *Профилактическая медицина*. 2020;23(5):40-9. doi:10.17116/profmed20202305140.
478. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*. 2012;126(18):2261-74. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946.
479. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al.; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
480. Long L, Anderson L, He J, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for stable angina: Systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6:e000989.
481. Fidalgo ASF, Farinatti P, Borges JP, et al. Institutional Guidelines for Resistance Exercise Training in Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Sports Med*. 2019;49:463-75.
482. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2011;162:571-84.
483. Aronov DM, Bubnova MG, Barbarash OL, et al. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiograms: rehabilitation and secondary prevention. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(1):6-52. (In Russ.) Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(1):6-52. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-6-52.
484. Bubnova MG, Aronov DM, Krasnitsky VB, et al. Home physical training program after acute coronary syndrome and/or coronary artery endovascular intervention: effectiveness and motivation problem of patients. *Therapeutic Archive*. 2014;86(1):23-32. (In Russ.) Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б. и др. Программа домашних физических тренировок после острого коронарного синдрома и/или эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях: эффективность и проблема мотивации больных. *Терапевтический Архив*. 2014;86(1):23-32.
485. Hansen D, Bonné K, Alders T, et al. Exercise training intensity determination in cardiovascular rehabilitation: Should the guidelines be reconsidered? *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(18):1921-8. doi:10.1177/2047487319859450.
486. Borg G. Psychophysical scaling with applications in physical work and the perception of exertion. *Scand J Work Environ Health*. 1990;16(Suppl 1):55-8.
487. Hannan AL, Hing W, Simas V, et al. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sports Med*. 2018;9:1-17. doi:10.2147/OAJSM.S150596.
488. Conraads VM, Pattyn N, De Maeyer C, et al. Aerobic interval training and continuous training equally improve aerobic exercise capacity in patients with coronary artery disease: the SAINTEX-CAD study. *Int J Cardiol*. 2015;179:203-10. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.155.
489. Pattyn N, Vanhees L, Cornelissen VA, et al. The long-term effects of a randomized trial comparing aerobic interval versus continuous training in coronary artery disease patients: 1-year data from the SAINTEX-CAD study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(11):1154-64. doi:10.1177/2047487316631200.
490. Sommaruga M, Angelino E, Della Porta P, et al. Best practice in psychological activities in cardiovascular prevention and rehabilitation: Position Paper. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2018;88:966. doi:10.4081/monaldi.2018.966.
491. Pogossova N, Saner H, Pedersen SS, et al.; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(10):1290-306. doi:10.1177/2047487314543075.
492. Boytsov SA, Pogossova NV, Badtieva VA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бадтиева В.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452.
493. Aldcroft SA, Taylor NF, Blackstock FC, O'Halloran PD. Psychoeducational rehabilitation for health behavior change in coronary artery disease: a systematic review of controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31:273-81.
494. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, Mills PJ. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med*. 2013;75:335-49.
495. Ambrosetti M, Abreu A, Cornelissen V, et al. Delphi consensus recommendations on how to provide cardiovascular rehabilitation in the COVID-19 era. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(5):541-57. doi:10.1093/eurjpc/zwaa080.
496. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
497. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub5.
498. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD000031. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub5.
499. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD006103. doi:10.1002/14651858.CD006103.pub7.
500. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2022;399:1876-85. doi:10.1016/s0140-6736(22)00122-2.
501. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85. doi:10.1161/01.cir.99.6.779.
502. Ekelund U, Tarp J, Steene-Johannessen J, et al. Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:14570. doi:10.1136/bmj.14570.
503. Patterson R, McNamara E, Tainio M, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:811-29. doi:10.1007/s10654-018-0380-1.
504. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 2014;349:g4164. doi:10.1136/bmj.g4164.
505. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and metaregression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2285-95.
506. SPRINT Research Group, Wright JT, Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16.
507. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67.
508. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362:782-8. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
509. Yusuf S, Sleight P, Pogue Bosch J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53. doi:10.1056/nejm200001203420301.
510. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. *Lancet*. 1998;352:837-53.
511. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care*. 2009;32:187-92.
512. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation*. 2021;144:1476-84.

513. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e019636. doi:10.1161/jaha.120.019636.
514. Fonseca HAR, Furtado RHM, Zimerman A, et al. Influenza vaccination strategy in acute coronary syndromes: the VIP-ACS trial. *Eur Heart J.* 2022;43(41):4378-88. doi:10.1093/eurheartj/ehac472.
515. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381:2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.
516. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1838-47. doi:10.1056/NEJMoa2021372.
517. Thom S, Poulter N, Field J, et al.; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:918-29.
518. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2071-82.
519. Astin F, Stephenson J, Probyn J, et al. Cardiologists' and patients' views about the informed consent process and their understanding of the anticipated treatment benefits of coronary angioplasty: a survey study. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2020;19:260-8. doi:10.1177/1474515119879050.
520. Scott JT, Thompson DR. Assessing the information needs of post-myocardial infarction patients: a systematic review. *Patient Educ Couns.* 2003;50:167-77. doi:10.1016/s0738-3991(02)00126-x.
521. Slater DK, Hlatky MA, Mark DB, et al. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. *Am Journal Cardiol.* 1987;60:766-70.
522. Lev EI, Battler A, Behar S, et al. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *American Journal Cardiol.* 2003;91:224-7.
523. Ganovska E, Arrigo M, Helanova K, et al. Natriuretic peptides in addition to Zwolle score to enhance safe and early discharge after acute myocardial infarction: a prospective observational cohort study. *Int J Cardiol.* 2016;215:527-31.
524. Schellings DA, Adiyaman A, Giannitsis E, et al. Early discharge after primary percutaneous coronary intervention: the added value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to the Zwolle Risk Score. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(6):e001089.
525. Tralhão A, Ferreira AM, Madeira S, et al. Applicability of the Zwolle risk score for safe early discharge after primary percutaneous coronary intervention in ST segment elevation myocardial infarction. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(9):535-41. doi:10.1016/j.repc.2015.04.006.
526. Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and costeffectiveness of early discharge after primary angioplasty in low-risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:967-72.
527. Beygui F, Cayla G, Roule V, et al.; ALBATROSS Investigators. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(16):1917-27. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.033.
528. Xu Y, Qiu Z, Yang R, et al. Efficacy of mineralocorticoid receptor antagonists in post-myocardial infarction patients with or without left ventricular dysfunction. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2018;97:51(e13690). doi:10.1097/MD.00000000000013690.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы:

Аверков О. В. (Москва)
Арутюнян Г. К. (Москва)
Дупляков Д. В. (Самара)
Константинова Е. В. (Москва)
Никулина Н. Н. (Рязань)
Шахнович Р. М. (Москва)
Явелов И. С. (Москва)
Яковлев А. Н. (Санкт-Петербург)

Другие члены Рабочей группы:

Абугуев С. А. (Москва)
Алекян Б. Г. (Москва)
Аронов Д. М. (Москва)
Архипов М. В. (Екатеринбург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Бойцов С. А. (Москва)
Бубнова М. Г. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васильева Е. Ю. (Москва)
Галявич А. С. (Казань)
Ганюков В. И. (Кемерово)
Гиляревский С. Р. (Москва)
Голубев Е. П. (Москва)
Голухова Е. З. (Москва)
Затейщиков Д. А. (Москва)
Карпов Ю. А. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Марков В. А. (Томск)
Меркулов Е. В. (Москва)
Новикова Н. А. (Москва)
Панченко Е. П. (Москва)
Певзнер Д. В. (Москва)
Погосова Н. В. (Москва)
Прасол Д. М. (Санкт-Петербург)
Протопопов А. В. (Красноярск)
Скрыпник Д. В. (Москва)
Тарасов Р. С. (Москва)
Терещенко С. Н. (Москва)
Устюгов С. А. (Красноярск)
Хрипун А. В. (Ростов-на-Дону)
Цебровская Е. А. (Санкт-Петербург)
Шалаев С. В. (Тюмень)
Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Шпектор А. В. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

В основе рекомендаций лежат результаты крупных многоцентровых исследований, метаанализов, регистров, которые являются основой и для других национальных и международных клинических рекомендаций. Учтены основные положения обновленных рекомендаций по диагностике и лечению ОКС Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца, рекомендаций ЕОК по реваскуляризации миокарда, рекомендации ЕОК по двойной антитромбоцитарной терапии, рекомендаций ЕОК по хроническим коронарным синдромам, а также рекомендаций указанных профессиональных сообществ по антитромботической терапии у пациентов с ФП. При этом учитывались отличия и особенности оказания медицинской помощи пациентам с ОКС в Российской Федерации.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-анестезиолог-реаниматолог.
3. Фельдшер скорой медицинской помощи.
4. Врач скорой медицинской помощи.
5. Врач-терапевт.
6. Врач-терапевт участковый.
7. Врач общей практики (семейный врач).
8. Врач-сердечно-сосудистый хирург.
9. Врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения.

Шкала оценки классов рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества (РКО) входят в состав Европейского общества кардиологов (ЕОК) и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (табл. 1-5).

Таблица 1

Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 2

Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям ЕОК

Уровень достоверности доказательств ЕОК	Определение
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Сокращение: ЕОК — Европейское общество кардиологов.

Таблица 3

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Определение
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Сокращение: УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 4

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Определение
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращения: РКИ — рандомизированное клиническое исследование, УДД — уровень достоверности доказательств.

Таблица 5

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Определение
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества; все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Сокращение: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" (с изменениями и дополнениями от 21.02.2020).
2. Приказ Минздрава России от 10 июня 2021г № 612н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)".
3. Приказ Минздрава России от 15 марта 2022г № 168н "Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".
4. "Методические рекомендации по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" ФГБУ "ЦЭКМП" Минздрава России, 2019.

Критерии диагностики ИМ

Критерии диагностики острого ИМ [2]

Термин "острый ИМ" используется в случаях, когда наряду с доказательством острого повреждения миокарда (характерная динамика уровня биомаркеров в крови) имеются свидетельства острой ишемии миокарда.

Критерии диагностики острого ИМ 1 и 2 типов

Повышение и/или снижение концентрации сердечного тропонина в крови, которая должна как минимум однократно превысить 99-й перцентиль верхней референсной границы у пациентов без исходного повышения уровня сердечного тропонина в крови, либо его увеличение $>20\%$ при исходно повышенном уровне сердечного тропонина, если до этого он оставался стабильным (вариация $\leq 20\%$) или снижался, в сочетании с хотя бы одним критерием острой ишемии миокарда:

- симптомы ишемии миокарда;
- остро возникшие (или предположительно остро возникшие) ишемические изменения на ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости, характерных для ишемической этиологии;
- выявление внутрикоронарного тромбоза при коронарной ангиографии или атеротромбоза (или признаков нестабильной АСБ) на аутопсии (для ИМ 1 типа).

Критерии дифференциальной диагностики ИМ 1 и 2 типов представлены на рисунке 1.

Критерии диагностики острого ИМ 3 типа

Сердечная смерть у пациента с симптомами, указывающими на ишемию миокарда, сопровождающимися предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или ФЖ, в случаях, когда пациент умирает до появления возможности взятия образцов крови или раньше, чем отмечается повышение активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови, или наличие ИМ подтверждено на аутопсии. При выявлении на аутопсии ИМ в сочетании со свежим или недавно возникшим атеротромбозом (или признаками нестабильной АСБ) в инфаркт-связанной КА ИМ 3 типа должен быть реклассифицирован в ИМ 1 типа.

Критерии диагностики острого ИМ 4а типа (первые 48 ч после процедуры ЧКВ)

Повышение концентрации сердечного тропонина в крови >5 раз от 99-го перцентиля верхней референсной границы у пациентов с исходно нормальным уровнем в крови (если до процедуры концентрация тропонина в крови была повышена и стабильна (вариация $\leq 20\%$) или снижалась, после процедуры она должна повыситься $>20\%$) в сочетании как минимум с одним признаком острой ишемии миокарда:

- остро возникшие ишемические изменения ЭКГ;
- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- ангиографические признаки, указывающие на ограничения коронарного кровотока, связанные с процедурой (диссекция КА, окклюзия/тромбоз крупной эпикардальной/боковой ветви, разрушение коллатерального кровотока или дистальная эмболизация);
- посмертное выявление тромба, связанного с процедурой, в целевой артерии, или область некроза в миокарде, кровоснабжаемом этой артерией.

Критерии диагностики острого ИМ 4b типа

Критерии острого ИМ 1 типа в сочетании с тромбозом стента, документированным при коронарной ангиографии или на аутопсии.

Критерии диагностики острого ИМ 4с типа

Критерии острого ИМ 1 типа, когда при коронарной ангиографии единственной причиной возникновения ИМ представляется рестеноз (не выявляются другие поражения, потенциально связанные с развившимся ИМ, нет признаков внутрикоронарного тромбоза).

Критерии диагностики острого ИМ 5 типа (первые 48 ч после операции КШ)

Повышение концентрации сердечного тропонина в крови >10 раз от 99-го перцентиля от верхней референсной границы у пациентов с исходно нормальным уровнем в крови (если до процедуры концентрация тропонина в крови была повышена и стабильна (вариация $\leq 20\%$) или снижалась, после процедуры она должна повыситься $>20\%$) в сочетании как минимум с одним признаком острой ишемии миокарда:

- появление патологических зубцов Q на ЭКГ;
- подтверждение с помощью методов визуализации наличия новых участков миокарда с потерей жизнеспособности или нарушением локальной сократимости в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- острая окклюзия шунта или нативной КА, документированная при коронарной ангиографии.

Для биохимической диагностики острого ИМ должны использоваться методы определения концентрации сердечного тропонина в крови, обеспечивающие коэффициент вариации определений 99-го перцентиля верхней референсной границы не $>20\%$ (оптимально — не $>10\%$).



Рис. 1. Диагностика и дифференциальная диагностика острого ИМ 1 и 2 типов.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, сТн — сердечный тропонин, ХБП — хроническая болезнь почек.

Критерии диагностики ранее перенесенного ИМ [2]:

- Патологические зубцы Q на ЭКГ (с наличием предшествующих симптомов или без них) при отсутствии не ишемических причин для появления патологических зубцов Q;
- Подтверждение с помощью методов визуализации наличия участков миокарда с потерей жизнеспособности в виде паттерна, характерного для ишемической этиологии;
- Морфологические находки, характерные для перенесенного ИМ.

Причины повышения уровня сердечного тропонина в крови

Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда	
— Изъязвление/разрыв атеросклеротической бляшки с тромбозом	
Повреждение (некроз) миокарда из-за острой ишемии миокарда за счет дисбаланса потребности и доставки кислорода	
<i>Снижение перфузии миокарда:</i> — Спазм КА — Дисфункция микрососудов — Эмболия в КА — Диссекция КА — Устойчивая брадиаритмия — Гипотония или шок — Дыхательная недостаточность — Тяжелая анемия	<i>Повышение потребности миокарда в кислороде:</i> — Устойчивая тахикардия — Тяжелая гипертония с гипертрофией ЛЖ или без нее
Другие причины повреждения (некроза) миокарда	
<i>Сердечные причины:</i> — Сердечная недостаточность — Миокардит — Кардиомиопатия (любая) — Синдром такоцубо — Процедуры реваскуляризации миокарда — Другие вмешательства на сердце — Катетерная абляция — Дефибрилляция — Контузия сердца	<i>Несердечные причины:</i> — Сепсис, инфекционное заболевание — ХБП — Инсульт — Субарахноидальное кровоизлияние — ТЭЛА, легочная гипертензия — Инфильтративные заболевания — Химиотерапевтические препараты — Критические состояния — Тяжелая физическая нагрузка

Сокращения: КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ХБП — хроническая болезнь почек.

Заболевания и состояния, затрудняющие ЭКГ диагностику ИМпST:

- Синдром ранней реполяризации желудочков сердца;
- Блокада ЛНПГ;
- Возбуждение желудочков сердца по дополнительному проводящему пути;
- Гипертрофия ЛЖ;
- Синдром Бругада;
- Перикардит, миокардит;
- ТЭЛА;
- Субарахноидальное кровоизлияние;
- Метаболические нарушения (например, гиперкалиемия);
- Кардиомиопатия;
- Холецистит;
- Сохраняющиеся изменения ЭКГ, свойственные молодому возрасту;
- Неправильное наложение электродов;
- ИМ в анамнезе с формированием патологических зубцов Q и/или сохраняющимся подъемом ST (например, хроническая аневризма ЛЖ);
- Ритм сердца, навязанный с помощью электростимуляции желудочков.

Тромболитики и режимы их дозирования при ИМпST[&]

Алтеплаза**	а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с ИМпST, у которых лечение может быть начато в течение 6 ч после возникновения симптомов: 15 мг в/в струйно, 50 мг — в/в инфузия в течение первых 30 мин, с последующей инфузией 35 мг в течение 60 мин до достижения максимальной дозы 100 мг. У пациентов с массой тела <65 кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела: 15 мг в/в струйно, 0,75 мг/кг (максимум — 50 мг) в течение 30 мин в/в капельно, с последующей инфузией 0,5 мг/кг (максимум 35 мг) в течение 60 мин. б) 3-часовой режим дозирования для пациентов, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 ч после развития симптомов: 10 мг в/в струйно; 50 мг — в/в инфузия в течение 1-го часа, с последующей в/в инфузией со скоростью 10 мг в течение 30 мин, до достижения в течение 3 ч максимальной дозы 100 мг. У пациентов с массой тела <65 кг суммарная доза не должна превышать 1,5 мг/кг.
Проурокиназа**	Масса тела пациента >85 кг: в/в болюс 2 000 000 МЕ и последующая инфузия 6 000 000 МЕ в течение 60 мин. Масса тела пациента 60-85 кг: в/в болюс 2 000 000 МЕ и последующая инфузия 4 000 000 МЕ в течение 60 мин. Масса тела пациента <60 кг: в/в болюс 2 000 000 МЕ и последующая инфузия 100 000 МЕ/кг × (масса тела в кг) минус 2 000 000 МЕ в течение 60 мин.
Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы**	1. Однократное внутривенное введение болюсом в дозе 15 мг (предпочтительно для догоспитального введения); 2. Первый болюс внутривенно 10 мг, повторный болюс 5 мг через 30 мин после первого; 3. Внутривенный болюс 10 мг, затем внутривенная инфузия 5 мг за 30 мин.
Стрептокиназа	В/в инфузионно 1 500 000 МЕ в течение 60 мин.
Тенектеплаза**	В/в болюс (в течение до 5 с, в зависимости от массы тела пациента), однократно. Рекомендуемая общая доза не должна превышать 50 мг: 30 мг при массе тела <60 кг, 35 мг при массе тела от 60 до <70 кг, 40 мг при массе тела от 70 до <80 кг, 45 мг при массе тела от 80 до <90 кг, 50 мг при массе тела ≥90 кг.

Примечание: [&] — представлены доступные и разрешенные к применению в РФ средства. Все представленные в таблице тромболитики, кроме стрептокиназы, считаются фибринспецифичными.

Сокращение: ИМпST — инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Антитромботические средства при ИМнST

Препарат	Рекомендации по применению
Антиагреганты (АТХ-группа Антиагреганты, кроме гепарина, В01АС)	
#АСК** [9]	Внутрь; первая доза #150-300 мг (разжевать и проглотить), со 2-х суток — по #75-100 мг 1 раз/сут.
#Клопидогрел**	<i>Сопровождение первичного ЧКВ:</i> внутрь; первая доза 600 мг [9], затем 75 мг 1 раз/сут. <i>Сопровождение ТЛТ:</i> внутрь; первая доза 300 мг или 75 мг — у пациентов старше 75 лет, со 2-х суток по 75 мг 1 раз/сут. <i>Сопровождение ЧКВ вскоре после ТЛТ:</i> в первые 24 ч от введения тромболитика не получившим нагрузочной дозы клопидогрела** принять 300 мг; после 24 ч от введения тромболитика не получившим нагрузочной дозы клопидогрела** принять 600 мг, получившим нагрузочную дозу 300 мг в первые сутки принять еще 300 мг. <i>Отсутствие реперфузионного лечения:</i> внутрь 75 мг 1 раз/сут; перед ЧКВ в более поздние сроки заболевания — нагрузочная доза #600 мг [14].
Прасургел	<i>Сопровождение первичного ЧКВ:</i> внутрь; 60 мг, со следующих суток по 10 мг 1 раз/сут. (у пациентов в возрасте ≥75 лет, с массой тела ниже 60 кг — по 5 мг 1 раз/сут.).
Тикагрелор**	<i>Сопровождение первичного ЧКВ:</i> внутрь; первая доза 180 мг, через 12 ч по 90 мг 2 раза/сут. (можно использовать у получивших нагрузочную дозу клопидогрела**). При продлении лечения через 1 год после ИМнST у пациентов с высоким риском коронарных осложнений — по 60 мг 2 раза/сут.
Блокаторы ГП IIb/IIIa рецептора тромбоцитов (используются для сопровождения ЧКВ)	
F(ab') ₂ фрагменты антител моноклональных FRaMop	В/в; 0,25 мг/кг в течение 3-5 мин.
Тирофибан	В/в; начальная доза 25 мг/кг в виде болюсной инъекции в течение 3 мин, с последующей инфузией со скоростью 0,15 мг/кг/мин в течение 12-24 ч (минимальная длительность — 12 ч) и до 48 ч [14].
Эптифибатид	В/в болюсно 180 мг/кг, затем в виде непрерывной инфузии по 2 мг/кг/мин (при уровне креатинина сыворотки <1,912 ммоль/л) или 1 мг/кг/мин (при уровне креатинина сыворотки 1,912-3,824 ммоль/л). Через 10 мин после начала инфузии повторно вводят 180 мг/кг в виде болюса. Инфузию продолжают в течение 18-24 ч или до момента выписки больного из стационара, если она происходит раньше, но не менее 12 ч.
Антикоагулянты для парентерального введения	
Нефракционированный гепарин (гепарин натрия**)	<i>При ЧКВ:</i> НФГ** (гепарина натрия**) вводится внутривенно болюсно в дозе 70-100 ЕД/кг (если не планируется применение ингибиторов ГП IIb/IIIa рецепторов) или в дозе 50-60 ЕД/кг (при совместном применении с ингибиторами ГП IIb/IIIa рецепторов). При необходимости повторные болюсы с целью поддерживать АВС крови 250-350 с (200-250 с при применении ингибиторов ГП IIb/IIIa тромбоцитов). <i>Сопровождение ТЛТ:</i> в/в; болюсом 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД), сразу вслед за этим постоянная инфузия 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч), в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ до 50-70 сек или в 1,5-2 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц); при сочетании с ТЛТ АЧТВ следует определить через 3, 6, 12 и 24 ч после начала инфузии НФГ**, длительность инфузии 24-48 ч. <i>Без реперфузионной терапии, в т.ч. с другими показаниями к использованию лечебных доз антикоагулянтов:</i> в/в, болюсом 60-70 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД), сразу вслед за этим инфузия с начальной скоростью 12-15 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч); в последующем подбор дозы, обеспечивающей увеличение АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше контрольной величины для конкретной лаборатории (верхняя граница нормы или среднее нормальное значение у здоровых лиц).
Бивалирудин	<i>Сопровождение первичного ЧКВ:</i> в/в болюсом 0,75 мг/кг с последующей инфузией 1,75 мг/кг/ч во время процедуры (при необходимости инфузию можно продолжить в той же дозе в течение 4 ч, а затем в дозе 0,25 мг/кг/ч вплоть до 12 ч); при сниженном клиренсе креатинина скорость инфузии следует уменьшить в соответствии с инструкцией к препарату. У пациентов с клиренсом креатинина 30-59 мл/мин размер болюса остается прежним, а скорость инфузии следует уменьшить до 1,4 мг/кг/ч; у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин или находящихся на диализе бивалирудин противопоказан.
#Эноксапарин натрия**	<i>Сопровождение ТЛТ</i> (у мужчин с уровнем креатинина в крови <2,5 мг/дл (221 мкмоль/л) и женщин с уровнем креатинина в крови <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л)): в/в болюс 30 мг; через 15 мин под кожу живота в дозе 1 мг/кг 2 раза/сут. до 8-го дня болезни, или выписки из стационара, или успешного ЧКВ, если это произошло раньше (первые 2 дозы для подкожного введения не должны превышать 100 мг). У лиц ≥75 лет первоначальная в/в доза препарата не вводится, а поддерживающая уменьшается до 0,75 мг/кг (первые 2 дозы не должны превышать 75 мг). При сниженной функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) препарат вводится подкожно в дозе 1 мг/кг 1 раз/сут. вне зависимости от возраста. <i>Сопровождение первичного ЧКВ:</i> в/в болюсом 0,5 мг/кг, при процедуре длительностью >2 ч дополнительный болюс 0,25 мг/кг [524, 525]. Данная доза применяется в т.ч. у пациентов, принимающих прямые оральные антикоагулянты (АТХ-группы Прямые ингибиторы тромбина, В01АЕ и Прямые ингибиторы фактора Ха, В01АF). <i>ЧКВ на фоне начатого введения лечебных доз эноксапарина натрия**:</i> если после подкожной инъекции препарата прошло не >8 ч, дополнительного введения антикоагулянтов не требуется (если была сделана только одна подкожная инъекция эноксапарина натрия** — перед процедурой ввести в/в болюсом 0,3 мг/кг [9, 208, 229]), после 12 ч от последней инъекции во время ЧКВ можно использовать любой антикоагулянт (в т.ч. эноксапарин натрия** в/в болюсом в дозе 0,5 мг/кг). Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 6-8 ч после последней п/к инъекции эноксапарина натрия** и через 4 ч после в/в введения препарата. <i>Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА:</i> под кожу живота, 40 мг 1 раз/сут. (если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов).
Фондапаринукс натрия	<i>Сопровождение ТЛТ стрептокиназой или отсутствие реперфузионного лечения</i> (у пациентов с уровнем креатинина в крови <3,0 мг/дл или 265 мкмоль/л): в/в болюсом 2,5 мг; со вторых суток п/к живота в дозе 2,5 мг 1 раз/сут. до 8-го дня болезни или выписки из стационара или успешного ЧКВ, если это произошло раньше. Противопоказан при клиренсе креатинина <20 мл/мин. <i>Профилактика венозного тромбоза и ТЭЛА:</i> п/к живота 2,5 мг 1 раз/сут. (если нет необходимости в более высоких дозах антикоагулянтов).

Сокращения: АВС — активированное время свёртывания крови, АСК — ацетилсалициловая кислота, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ГП IIb/IIIa — гликопротеины IIb/IIIa, ИМнST — инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ, НФГ — нефракционированный гепарин, ТЛТ — тромболитическая терапия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Дозы антитромботических средств при нарушенной функции почек [9]

Препарат		рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² или КлКр 30-59 мл/мин	рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ² или КлКр 15-29 мл/мин	рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² или КлКр < 15 мл/мин
Антитромбоцитарные препараты				
АСК**	Неотложная помощь	Доза не меняется		
	Плановое назначение	Согласно инструкции, АСК** противопоказана при тяжелом нарушении функции почек без уточнения уровня КлКр/рСКФ. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения		
Клопидогрел** ¹	Неотложная помощь	Обычная доза	Обычная доза	Нет данных. В таких случаях рекомендуется индивидуальная оценка пользы/рисков назначения с учетом данных инструкции ²
	Плановое назначение	Обычная доза	Обычная доза	
Прасургел		Обычная доза	Обычная доза	Опыт применения прасургела у пациентов с почечной недостаточностью ограничен. Для пациентов с почечной недостаточностью, включая пациентов с терминальной почечной недостаточностью, коррекции дозы не требуется. Тем не менее Рекомендации ЕОК использовать не рекомендуют [14]
Тикагрелор*** ³		Обычная доза	Обычная доза	Отсутствует информация о применении препарата у пациентов на гемодиализе, поэтому его применение у этих пациентов не показано. Не требуется корректировать дозу препарата у пациентов с почечной недостаточностью. Тем не менее Рекомендации ЕОК использовать не рекомендуют
F(ab') ₂ фрагменты антител моноклональных FRaMon		В инструкции к препарату нет ограничений со стороны функции почек. Рекомендуется учитывать общий риск геморрагических осложнений		
Тирофибан		В инструкции к препарату нет ограничений со стороны функции почек. Рекомендуется учитывать общий риск геморрагических осложнений		
Эптифибатид ¹		КлКр ≥50 мл/мин: обычная доза. КлКр ≥30, но <50 мл/мин: доза для инфузии снижена до 1,0 мг/кг/мин	Данных нет. Клинические рекомендации ЕОК использовать не рекомендуют.	
Антикоагулянты				
Гепарин натрия** (НФГ)		Доза подбирается под контролем АЧТВ независимо от фильтрационной функции почек		
Эноксапарин натрия**		Обычная доза	Согласно инструкции, при тяжелой почечной недостаточности (без указания количественного уровня): у пациентов <75 лет: увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч; у пациентов ≥75 лет и старше: увеличить интервал между введением препаратов с 12 до 24 ч, при этом доза на каждое введение — 1 мг/кг	Не рекомендуется (нет данных)
Фондапаринукс натрия ¹		Не рекомендован у пациентов с КлКр <20 мл/мин. Коррекция дозы не требуется у пациентов с КлКр ≥20 мл/мин		
Бивалирудин		Доза не меняется, за исключением пациентов, которым предстоит ЧКВ: скорость инфузии должна быть снижена до 1,4 мг/кг/ч. (первоначальная доза 0,75 мг/кг, которую вводят струйно, не изменяется). Во время проведения ЧКВ рекомендуется проводить контроль времени свертывания, например, АВС. Значение АВС необходимо проверять через 5 мин после струйного введения первоначальной дозы. Если величина АВС составляет <225 с, то необходимо повторно струйно ввести препарат в дозе 0,3 мг/кг и еще раз проверить АВС через 5 мин после введения повторной дозы	Противопоказан	

Препарат	рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² или КлКр 30-59 мл/мин	рСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м ² или КлКр 15-29 мл/мин	рСКФ <15 мл/мин/1,73 м ² или КлКр <15 мл/мин
Ривароксабан** ¹ в дозе 2,5 мг 2 раза/сут.	Доза без изменений, но применять с осторожностью при одновременном назначении препаратов, повышающих концентрацию ривароксана** в плазме крови	Доза без изменений, но применять с осторожностью	Противопоказан (данных нет)

Примечание: ¹ — для данных препаратов, согласно инструкции, оценка функции почек с целью безопасности их назначения, должна производиться с использованием КлКр, ² — после повторных приемов клопидогрела** в дозировке 75 мг/сут. у пациентов с тяжелым поражением почек (КлКр — от 5 до 15 мл/мин) ингибирование аденозиндифосфат-индуцированной агрегации тромбоцитов (25%) было ниже по сравнению с таковым у здоровых добровольцев, однако удлинение времени кровотечения сравнимо с данными у здоровых добровольцев, получавших клопидогрел** в дозировке 75 мг/сут., ³ — в качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией.

Сокращения: АВС — активированное время свёртывания крови, АСК — ацетилсалициловая кислота, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЕОК — Европейское общество кардиологов, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, КлКр — клиренс креатинина, НФГ — нефракционированный гепарин, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Медикаментозное лечение ИМнСТ

Таблица 1

Блокаторы β-адренергических рецепторов при ИМнСТ

Препарат	Доза*
Парентеральные формы	
Метопролол**	В/в медленно под контролем ЭКГ и АД по 5 мг 2-3 раза с интервалом как минимум 2 мин; при хорошей переносимости через 15 мин после последнего в/в введения прием внутрь до 50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч
Эсмолол	При наджелудочковой тахикардии (за исключением синдрома предвозбуждения желудочков), когда другие в/в или пероральные β-адреноблокаторы нецелесообразно или невозможно применить, в/в инфузия под контролем ЭКГ и АД; нагрузочная доза 0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,05 мг/кг/мин в течение 4 мин, при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг. Гемодинамический эффект сохраняется 20-30 мин после прекращения введения. При переходе на прием других β-адреноблокаторов внутрь через 1 ч после их первого назначения необходимо снизить дозу эсмолола на 50%; обычно эсмолол отменяют после перорального приема второй дозы β-адреноблокатора, если за это время поддерживались надлежащие ЧСС и АД
Пероральные формы*[‡]	
#Карведилол**	Внутрь; начальная доза 3,125-6,25 мг 2 раза/сут., при хорошей переносимости увеличение дозы с интервалом 3-10 сут. до 25 мг 2 раза/сут. У пациентов с ХСН и другими ограничениями к применению β-адреноблокаторов целесообразна медленная титрация дозы
Метопролол**	Целевая доза метопролола при ИМ внутрь 100 мг в 2 раз/сут., при применении пролонгированных форм — 200 мг 1 раз/сут. Начальная доза 12,5-25 мг 2 раза/сут. у пациентов с ХСН и другими ограничениями к применению β-адреноблокаторов

Примечание: в пределах одной группы лекарственные средства перечислены по алфавиту; лечение β-адреноблокаторами, начатое в первые сутки заболевания, при отсутствии противопоказаний должно продолжаться неопределенно долго, * — указаны ориентировочные дозы, которые могут быть меньше или несколько выше в зависимости от индивидуальной переносимости и клинического эффекта у конкретного пациента, ** — могут использоваться и другие препараты в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью, # — свидетельство положительного влияния на выживаемость получено у пациентов с существенно нарушенной сократительной функцией ЛЖ (ФВ ≤40%), [‡] — положительное влияние на выживаемость пациентов с ХСН при существенно нарушенной сократительной функции ЛЖ показано для бисопролола** в целевой дозе 10 мг 1 раз/сут., карведилола** в целевой дозе 25 мг 2 раза/сут. и метопролола сукцината пролонгированного действия в целевой дозе 200 мг 1 раз/сут.

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография.

Таблица 2

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ИМпСТ

Препарат	Доза*
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	
Каптоприл**	Внутрь; первая доза 6,25 мг, через 2 ч 12,5 мг, через 12 ч 25 мг. Целевая доза 100 мг за 2 приема на 4 нед. По истечении 4 нед. следует вновь оценить состояние пациента и при хорошей переносимости продолжить терапию в дозе 50 мг 3 раза/сут.
Лизиноприл**	Внутрь; первая доза 5 мг, через 24 ч — 5 мг; целевая доза 10 мг 1 раз/сут.
Зофеноприл	Внутрь; 7,5 мг 2 раза/сут. в 1-2-е сутки, при хорошей переносимости 15 мг 2 раза/сут. на 3-4-е сутки, затем 30 мг 2 раза/сут.
Рамиприл**	Внутрь; начальная доза: 2,5 мг 1 раз/сут. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1-2 нед.; целевая доза 5 мг 2 раза/сут.
Эналаприл**	Внутрь; начальная доза 2,5 мг; целевая доза 10 мг 2 раза/сут.
Блокаторы рецептора ангиотензина II	
Валсартан	Внутрь; первая доза 20 мг 2 раза/сут. с постепенным увеличением до 160 мг 2 раза/сут.
Антагонисты альдостерона	
Эплеренон	Внутрь при уровне креатинина в крови у мужчин <2,5 мг/дл (220 мкмоль/л), <2,0 мг/дл (177 мкмоль/л) у женщин и уровне калия в крови <5 ммоль/л; первая доза 25 мг 1 раз/сут. при хорошей переносимости у пациентов, не принимающих амиодарон**, дилтиазем или верапамил, в ближайшие 4 нед. увеличение дозы до 50 мг 1 раз/сут.
#Спиронолактон**	При наличии показаний (см. Раздел 3.2.7) внутрь при уровне креатинина в крови <220 мкмоль/л и уровне калия в крови <5 ммоль/л; доза — 25 мг 1 раз/сут. Перерыв в приеме при уровне калия в крови >5,5 ммоль/л, отмена при уровне калия в крови >6 ммоль/л [330, 527, 528].

Примечание: в пределах одной группы лекарственные средства перечислены по алфавиту; лечение иАПФ следует начать как можно раньше (с первых часов заболевания), как только стабилизируется гемодинамика (в частности, САД станет не <100 мм рт.ст.) и при отсутствии противопоказаний продолжать неопределенно долго, * — особенности подбора дозы у конкретного пациента зависят от реакции АД, уровня креатинина и калия в крови; если достичь целевой дозы препарата не удается, следует использовать максимально переносимую дозу.

Сокращения: АД — артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 3

Органические нитраты

Препарат	Доза
Нитроглицерин**	Внутривенная инфузия 5-166 мкг/мин; обычно сначала инфузия 10-20 мкг/мин с возможным увеличением на 5-10 мкг/мин каждые 5-10 мин до уменьшения симптомов и/или снижения систолического АД на 10-15% при исходно нормальном АД и на 25-30% при АГ (но не <95 мм рт.ст.)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

В/в инсулинотерапия при ИМпСТ**Показания для инсулинотерапии у пациентов ИМпСТ и СД**

- СД 1 типа.
- Глюкоза плазмы при поступлении и последующих определениях стойко >10 ммоль/л.
- Диабетический кетоацидоз.
- Гиперосмолярное гипергликемическое состояние.
- Известное лечение высокими дозами стероидов.
- Парентеральное питание.
- Тяжелое/критическое состояние.
- Кардиогенный шок, выраженная застойная СН, тяжелая постинфарктная стенокардия, артериальная гипотензия, тяжелые нарушения сердечного ритма.
- Любая степень нарушения сознания.

Алгоритм для непрерывной в/в инфузии инсулинов

- Непрерывная в/в инфузия инсулинов проводится через отдельный инфузомат с применением раствора инсулинов и аналогов быстрого действия с концентрацией 1 ед./1 мл 0,9% раствора натрия хлорида**. В отсутствие инфузомата допускается в/в капельное введение.
- Рекомендуется определять уровень глюкозы плазмы 1 раз в час до ее стабилизации в выбранном целевом диапазоне минимум 4 ч; затем 1 раз в 2 ч в течение 4 ч; в дальнейшем — 1 раз в 4 ч. У пациентов в критическом состоянии требуется определять глюкозу плазмы 1 раз в час даже при стабильном целевом уровне.
- Рекомендуемая средняя начальная скорость непрерывной в/в инфузии инсулинов у пациентов, уже имеющих уровень глюкозы плазмы в целевом диапазоне — 0,5-1 ед./ч, для не находящихся в целевом диа-

пазоне — 2-3 ед./ч (при наличии кетоацидоза — 0,1 ед./кг массы тела в час (но не >15 ед./ч)). Более низкая начальная скорость (<0,5 ед./ч) используется при дефиците массы тела, почечной, печеночной или надпочечниковой недостаточности. Более высокая начальная скорость (>3 ед./ч) используется при сверхвысокой гипергликемии (>25 ммоль/л) и предполагаемой инсулинорезистентности (выраженном ожирении, признаках инфекции, хронической терапии стероидами).

- Одновременно с непрерывной в/в инфузией инсулинов желательна инфузия 5-10% раствора глюкозы (требуется вводить 5 г глюкозы в час). Важно вводить инсулины и декстрозу** через разные инфузионные системы, т.к. требуется частая раздельная коррекция скорости инфузии каждого из двух растворов. При уровне глюкозы плазмы >14 ммоль/л глюкозу не вводят (до следующего определения ее уровня).

- При уровне ГП <3,3 ммоль/л требуется остановить инфузию инсулинов и ввести в/в 30-60 мл 40% раствора глюкозы, при необходимости повторять введение декстрозы** каждые 20 мин. После двукратного подтверждения уровня глюкозы плазмы >3,9 ммоль/л следует возобновить инфузию инсулинов с меньшей скоростью.

- При переходе на подкожное введение инсулинов его инфузию прекращают через 1-2 ч после первой подкожной инъекции инсулинов и аналогов быстрого действия, или через 2-3 ч после первой инъекции инсулинов и аналогов длительного действия.

Рекомендуемая скорость инфузии инсулинов в зависимости от уровня глюкозы плазмы

Глюкоза (ммоль/л)	<3,9	3,9-6,1	6,2-6,6	6,7-8,3	8,4-9,9	10-13,3	13,4-16,6	16,7-19,9	>20
Скорость введения инсулинов (ед./ч)	Не вводить	0,2	0,5	1	1,5	2	3	4	6

У отдельных пациентов (ранее получавших >80 ЕД инсулинов в сутки, получающих кортикостероиды, не достигающих целевой гликемии при использовании предлагаемого алгоритма) может потребоваться использование более интенсивных алгоритмов. У пациентов с повторным определением уровня глюкозы <3,9 ммоль/л (2 раза подряд) требуется перейти на менее интенсивный алгоритм. Ознакомиться с этими алгоритмами можно в рекомендациях по ведению пациентов с сахарным диабетом.

Классификация СН при ИМ по Killip [211, 384]

Класс	Признаки	Госпитальная смертность
I	Нет признаков сердечной недостаточности	2-3%
II	III тон, влажные хрипы в нижних отделах легких	5-12%
III	Отек легких, влажные хрипы выше углов лопаток	10-20%
IV	Кардиогенный шок	50-81%

Гемодинамические варианты кардиогенного шока

Волемический статус		
	Мокрый	Сухой
Холодный	Классический кардиогенный шок (↓СИ, ↑ОПСС, ↑ДЗЛК)	Эволемический кардиогенный шок (↓СИ, ↑ОПСС, нормальное ДЗЛК)
Теплый	Вазодилаторный кардиогенный шок или смешанный шок (↓СИ, ↓ОПСС, ↑ДЗЛК)	Вазодилаторный (некардиогенный) шок (↑СИ, ↓ОПСС, ↓ДЗЛК)

Сокращения: ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, СИ — сердечный индекс, ↓ — снижение, ↑ — повышение.

Параметры для мониторингирования у пациента с кардиогенным шоком

Параметр	Номенклатура медицинских услуг	Частота измерения	Обоснование
Кардиомониторинг, пульсоксиметрия, частота дыхательных движений	A12.30.004 Суточное прикроватное мониторирование жизненноважных функций и параметров, A05.10.007 Мониторирование электрокардиографических данных, A05.12.008 Чрескожный мониторинг парциального давления кислорода, A02.12.001.001 Исследование пульса методом мониторирования, B03.003.003 Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом, B03.003.005 Суточное наблюдение реанимационного пациента, B03.015.002 Контроль степени повреждения миокарда при инфаркте миокарда	Непрерывно	Высокий процент нарушений ритма, высокий риск отека легких, ИВЛ
Инвазивное измерение АД (артериальная линия)	A11.12.012 Катетеризация артерий конечностей, A02.12.002.002 Дистанционное наблюдение за показателями артериального давления, A14.12.001 Уход за сосудистым катетером	Непрерывно	Прекращение инвазивного мониторингирования АД не ранее 12-24 ч после прекращения введения вазоактивных препаратов
ЦВД	A02.12.003 Измерение центрального венозного давления, A11.12.001 Катетеризация подключичных и других центральных вен, A14.12.001 Уход за сосудистым катетером	Не менее 4 раз/сут.	Продленное мониторирование ЦВД позволяет оценивать волемический статус пациента
Смешанная венозная сатурация	A11.12.001 Катетеризация подключичных и других центральных вен, B03.016.011 Исследование кислотно-основного состояния и газов крови, A14.12.001 Уход за сосудистым катетером, B03.003.003 Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	Каждые 4 ч	Мониторирование смешанной венозной сатурации позволяет судить о изменении сердечного выброса и оценивать эффективность вазоактивной терапии
Темп диуреза	A11.28.007 катетеризация мочевого пузыря, B03.003.005 Суточное наблюдение реанимационного пациента, A14.28.002 Уход за мочевым катетером	Каждый час	Темп диуреза и уровень креатинина сыворотки — показатель почечной перфузии
Инвазивный мониторинг гемодинамики и неинвазивный мониторинг сердечного выброса	A11.12.001 Катетеризация подключичных и других центральных вен, A11.10.005 Зондирование камер сердца, A24.12.001 Исследование гемодинамики методом термодилуции, A04.10.002 Эхокардиография, A12.10.003 Исследование сердечного выброса, A14.12.001 Уход за сосудистым катетером	При необходимости	Является обязательным при отсутствии эффективности стартовой терапии и неясности диагноза
Общий (клинический) анализ крови	B03.016.002 Общий (клинический) анализ крови, B03.016.003 Общий (клинический) анализ крови развернутый	Каждые 12-24 ч	Чаще для пациентов с возможным кровотечением
Электролиты	A09.05.031 Исследование уровня калия в крови, A09.05.127 Исследование уровня общего магния в сыворотке крови, A09.05.034 Исследование уровня хлоридов в крови, A09.05.030 Исследование уровня натрия в крови, A09.05.032 Исследование уровня общего кальция в крови	Каждые 6-12 ч	
Креатинин	A09.05.020 Исследование уровня креатинина в крови	Каждые 12-24 ч	
АСТ, АЛТ, ЛДГ, билирубин	A09.05.041 Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, A09.05.042 Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, A09.05.039 Определение активности лактатдегидрогеназы в крови, A09.05.021 Исследование уровня общего билирубина в крови	Ежедневно	Мониторинг застоя в печени, острого печеночного повреждения
Лактат	B03.016.011 Исследование кислотно-основного состояния и газов крови	Каждые 1-4 ч	Клиренс лактата отражает тяжесть полиорганной недостаточности. Снижение выведения лактата ассоциировано с увеличением летальности
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	B03.005.006 Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	Каждые 4-6 ч для пациентов с продленной инфузией НФГ**, каждые 24 ч для пациентов без антикоагулянтов	

Сокращения: АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, НМУ — номенклатура медицинских услуг, НФГ — нефракционированный гепарин натрия**, ЦВД — центральное венозное давление.

Стадии кардиогенного шока в зависимости от клинической тяжести и реакции на лечение

Стадии кардиогенного шока	Клиническая характеристика
Прешок	У пациента нет признаков или симптомов кардиогенного шока, но есть риск развития — острый ИМ, признаки ОШН или декомпенсации ХСН
Развернутая картина кардиогенного шока	Признаки гипоперфузии тканей. Влажные хрипы в легких. Диурез <30 мл/ч. Уровень лактата от 2 ммоль/л и выше. При инвазивном мониторинге гемодинамики СИ <2,2 л/мин/м ² , ДЗЛК >15 мм рт.ст.
Резистентный кардиогенный шок	Состояние пациентов, симптомы и признаки шока как на предыдущей стадии, но не улучшаются на фоне лечения или ухудшаются. Уровень лактата сохраняется >2 ммоль/л и повышается. Показатели функции печени и почек ухудшаются

Сокращения: ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ИМ — инфаркт миокарда, ОШН — острая сердечная недостаточность, СИ — сердечный индекс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Стадии кардиогенного шока согласно классификации Американского общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции (SCAI)

Стадии кардиогенного шока	Характеристика пациентов
E (extremis)	Пациенты в состоянии остановки кровообращения и продолжающейся сердечно-легочной реанимации, которым проводится активная коррекция всеми методами, включая ЭКМО
D (deteriorating)	Пациенты с признаками кардиогенного шока, не отвечающими на терапию в течение 30 мин
C (classic)	Пациенты с гипоперфузией, требующей оценки и коррекции волемического статуса и лечения (инотропная, вазопрессорная или механическая поддержка кровообращения, ЭКМО)
B (beginning)	Пациенты с ИМ с гипотензией без признаков гипоперфузии
A (at risk)	Пациенты с острым ИМ

Примечание: адаптировано из [402].

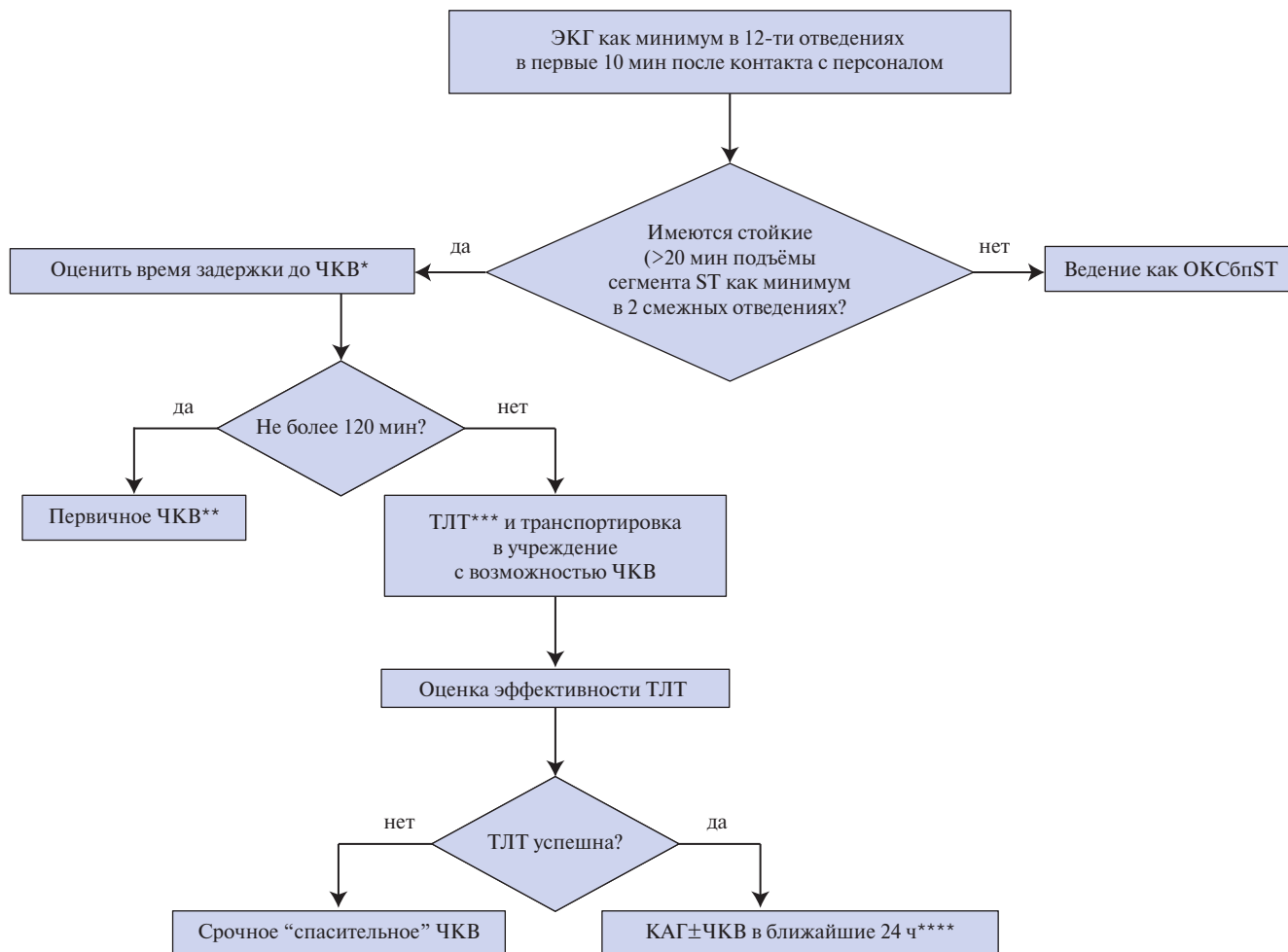
Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенации.

Основные противопоказания к проведению физических тренировок:

- ОКС;
- острая и подострая аневризма ЛЖ, подтвержденная инструментальными методами диагностики;
- наличие внутрисердечных тромбов;
- СН IV ФК по NYHA;
- нарушения сердечного ритма (желудочковые экстрасистолы и тахикардия опасных градаций, пароксизмальные тахикардии, возникающие при физической нагрузке), не поддающиеся оптимальной терапии;
- нарушения проводимости (синоатриальная и АВ-блокады 2-3 степени, кроме пациентов с имплантированными ЭКС**);
- неконтролируемая АГ (>180/110 мм рт.ст.; снижение систолического АД ≥20 мм рт.ст. при физической нагрузке);
- выраженный аортальный стеноз;
- тяжелая обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия;
- острый перикардит, миокардит, эндокардит;
- диссекция аорты;
- синкопальные состояния;
- тромбоэмболия или тромбоз (в сроки до 3 мес.);
- острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака (в сроки до 3 мес.);
- неконтролируемый СД;
- острое инфекционное заболевание (в т.ч. и вирусные инфекции);
- заболевания опорно-двигательного аппарата;
- тяжелая сопутствующая патология.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

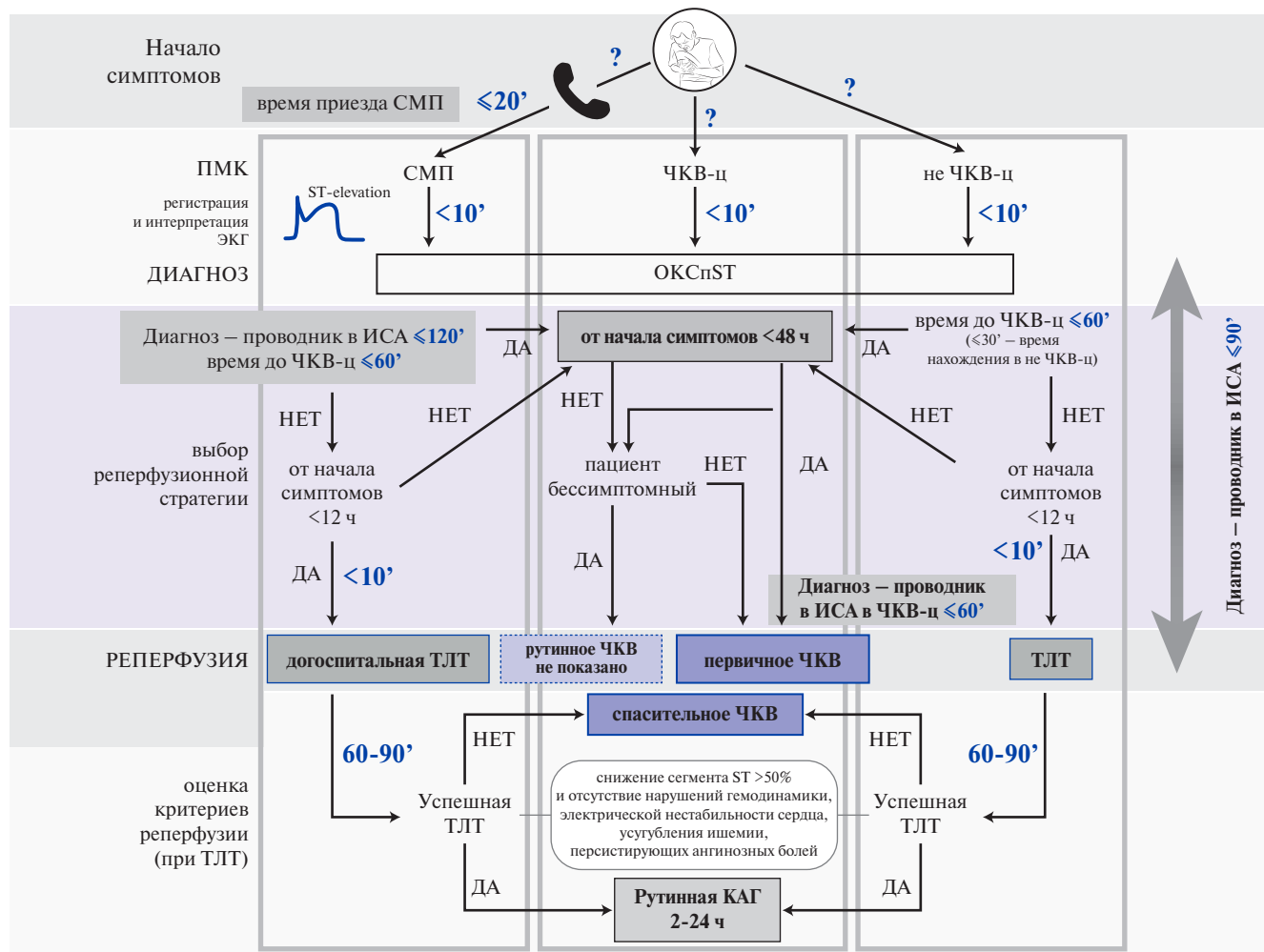
Приложение Б1. Выбор реперфузии у пациента с ИМпST



Примечание: * — от постановки диагноза до проведения проводника в инфаркт-связанную артерию, ** — предпочтительно в первые 60 мин и максимум в первые 90 мин от постановки диагноза, предпочтительно в учреждениях с программой выполнения первичного ЧКВ 24 ч 7 дней в неделю; при невозможности выполнить первичное ЧКВ в первые 60 мин после госпитализации пациента в ЧКВ-центр (и/или в первые 120 мин от постановки диагноза догоспитально), возможно оценить целесообразность проведения госпитальной ТЛТ, *** — предпочтительно на догоспитальном этапе, в течение 10 мин от постановки диагноза, **** — у стабильных пациентов предпочтительно через 2-24 ч после успешной ТЛТ.

Сокращения: КГ — коронарография, ОКСбпST — острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство (как правило, со стентированием), ЭКГ — электрокардиография.

Приложение Б2. Варианты реперфузии и временные задержки при ИМпСТ



Сокращения: ИСА — инфаркт-связанная артерия, КГ — коронарография, ОКСпСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ПМК — первый медицинский контакт, СМП — скорая медицинская помощь, ТЛТ — тромболитическая терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ-ц — центр с возможностью проведения чрескожного коронарного вмешательства, не ЧКВ-ц — центр без возможности проведения чрескожного коронарного вмешательства, ЭКГ — электрокардиография.

Пояснения:

1. НАЧАЛО СИМПТОМОВ

Время от вызова пациентом бригады СМП до ее прибытия не должно превышать 20 мин.

2. Первый медицинский контакт — ДИАГНОЗ

Первый контакт пациента с подозрением на ОКСпСТ с медицинским персоналом обозначается термином ПМК. ПМК может осуществляться бригадой СМП, врачами стационара с возможностью проведения ЧКВ (ЧКВ-ц) или врачами стационара без возможности проведения ЧКВ (не ЧКВ-ц). Время от момента ПМК до постановки диагноза ОКСпСТ в каждом из трех случаев не должно превышать 10 мин. Это время необходимо для регистрации и интерпретации ЭКГ.

3. ВЫБОР РЕПЕРFUЗИОННОЙ СТРАТЕГИИ и 4. РЕПЕРFUЗИЯ

После постановки диагноза необходимо выбрать метод реперфузии (выбор реперфузионной стратегии): первичное ЧКВ (пЧКВ) или ТЛТ:

— если персонал СМП или не ЧКВ-ц рассчитывает, что время от момента постановки диагноза ОКСпСТ до проведения проводника в ИСА не должно превышать 120 мин, следует выбрать тактику пЧКВ и не проводить ТЛТ. Этот временной отрезок включает время транспортировки (не более 60 мин) и время от постановки/подтверждения диагноза в ЧКВ-ц до проведения проводника в ИСА (не более 60 мин);

— если после постановки диагноза ОКСпСТ бригадой СМП пациент госпитализирован в не ЧКВ-ц, и расчетное время от момента постановки диагноза до проведения проводника в ИСА (т.е. до пЧКВ) не превышает 120 мин, пациент должен быть транспортирован в ЧКВ-ц, при этом время от госпитализации в не ЧКВ-ц до начала транспортировки в ЧКВ-ц не должно превышать 30 мин;

— если персонал СМП или не ЧКВ-ц рассчитывает, что время от момента постановки диагноза до проведения проводника в ИСА (т.е. до пЧКВ) превысит 120 мин, и от начала симптомов прошло не более 12 ч, пациенту показано проведение ТЛТ;

— если врачи СМП или врачи не ЧКВ-ц рассчитывают, что время от момента постановки диагноза до проведения проводника в ИСА (т.е. до пЧКВ) превысит 120 мин, но от начала симптомов прошло >12 ч, пациент транспортируется в ЧКВ-ц;

— когда пациент госпитализирован в ЧКВ-ц и время от начала симптомов не превышает 48 ч, проводится пЧКВ;

— в случае, если время от начала симптомов превышает 48 ч и пациент бессимптомен (нет симптомов ишемии или гемодинамической нестабильности или жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости и т.д.), рутинное ЧКВ не проводится;

— в случае, если время от начала симптомов превышает 48 ч и есть симптомы ишемии или гемодинамическая нестабильность, или жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости, проводится пЧКВ;

— после транспортировки пациента в ЧКВ-ц время от постановки/подтверждения диагноза в ЧКВ-ц до проведения проводника в ИСА не должно превышать 60 мин;

— если в качестве реперфузионного метода выбрана ТЛТ, то время от момента принятия решения до введения тромболитического средства не должно превышать 10 мин;

— после введения тромболитического средства бригадой СМП или врачами не ЧКВ-ц пациент должен быть транспортирован в ЧКВ-ц в максимально ранние сроки.

5. ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ РЕПЕРФУЗИИ (ПРИ ТЛТ) и ЧКВ после ТЛТ

— через 60-90 мин после осуществления тромболиза должна проводиться оценка достижения реперфузии на основании ЭКГ (снижение сегмента ST >50% в отведениях, где элевация сегмента ST была максимальной);

— если реперфузия не достигнута (отсутствует хотя бы один критерий достижения реперфузии), необходимо провести спасительное ЧКВ в максимально ранние сроки;

— если реперфузия достигнута (присутствуют все критерии достижения реперфузии), необходимо провести коронарную ангиографию и, при необходимости, ЧКВ, в сроки от 2 до 24 ч от начала тромболиза.

Приложение Б3. Алгоритм взаимодействия отделения кардиореанимации и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения при кардиогенном шоке при наличии возможности выполнения ЭКМО в стационаре

1. Получение информации о предстоящем поступлении пациента с кардиогенным шоком (звонок из отдела госпитализации).
2. Обеспечение незанятости рентгеноперационной отделения эндоваскулярных вмешательств до момента определения необходимости выполнения ЭКМО поступающему с кардиогенным шоком пациенту.
3. Поступление пациента в стационар, совместный осмотр пациента врачом анестезиологом-реаниматологом ОРИТ острый ИМ, врачом-кардиологом ОРИТ острый ИМ, ответственным анестезиологом-реаниматологом, дежурным врачом рентгенохирургических методов диагностики и лечения.
4. Принятие решения о тактике лечения: реваскуляризация без механической поддержки или реваскуляризация с использованием механической поддержки (ЭКМО).
5. Выполнение фокусированного ЭхоКГ-исследования с оценкой параметров гемодинамики.
6. Доставка пациента в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения.
7. Установка системы ЭКМО.
8. Выполнение ангиографии и реваскуляризации миокарда (желательно максимально полная реваскуляризация).
9. Дальнейшее ведение пациента в ОРИТ в соответствии со стандартами и протоколами.
10. Установка катетера в легочной артерии.
11. Решение о необходимости установки системы ВАБК должно быть принято через 3 ч после инициации ЭКМО при признаках объемной перегрузки ЛЖ (Эхо-признаки, высокое ДЗЛК).

Приложение Б4. Догоспитальный алгоритм действий врача СМП или фельдшера при ИМпСТ

1. Сбор жалоб, анамнеза, оценка болевого синдрома, физикальное обследование, контроль показателей гемодинамики (АД, ЧСС).

2. Ограничение двигательной активности.

3. Регистрация ЭКГ как минимум в 12-ти отведениях и осуществление дистанционного консультирования ЭКГ (при необходимости и возможности проведения).

4. Начало непрерывного мониторингирования ЭКГ, обеспечение в/в доступа, готовность к проведению дефибрилляции и сердечно-легочной реанимации.

5. Определение стратегии реперфузионной терапии.

(А) **Стратегия пЧКВ**, если ожидаемое время от постановки диагноза до введения проводника в окклюзированную КА составляет <120 мин (альтернативно — время транспортировки не более 60 мин). В этом случае применение АСК** в дозе 150–300 мг (разжевать; не принимать внутрь кишечнорастворимые лекарственные формы препарата). Возможен дополнительный прием клопидогрела** в дозе 600 мг или тикагрелора** в дозе 180 мг. При этом неназначение на догоспитальном этапе ингибиторов P2Y₁₂ нельзя считать лечебной ошибкой, поскольку не доказано преимущество назначения этой группы препаратов догоспитально по сравнению с назначением в стационаре.

(Б) **Догоспитальная ТЛТ** (если нет противопоказаний), если невозможно своевременное выполнение первичного ЧКВ. Используются фибрин-специфичные тромболитики (АТХ-группа Ферментные препараты, B01AD). Тромболитики с однократным болюсным режимом введения предпочтительней, в связи с удобством и простотой введения. В дополнение к тромболитику следует использовать АСК** (разжевать 150–300 мг), клопидогрел** (внутри 300 мг, у пациентов старше 75 лет — 75 мг), а также антикоагулянты (АТХ-группа Гепарин и его производные, B01AB). Препарат выбора — эноксапарин натрия** (в/в болюс у пациентов моложе 75 лет, однократное подкожное введение), также можно использовать НФГ (в/в болюс и инфузия).

(В) **Отсутствие реперфузионного лечения** (противопоказания для проведения ТЛТ, недоступность первичного ЧКВ). При отсутствии противопоказаний рассмотреть применение АСК** в дозе 150–300 мг (разжевать; не принимать внутрь кишечнорастворимые лекарственные формы препарата). Не применяются ингибиторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов и антикоагулянты.

6. Экстренная госпитализация в стационар, включенный в систему маршрутизации пациентов с ОКС, предпочтительно с наличием возможности срочного выполнения ЧКВ (для пациентов с признаками шока или подозрением на механические осложнения ИМ — срочного выполнения ЧКВ или КШ). Следует информировать принимающий стационар о транспортировке пациента с ИМпСТ.

7. Купирование болевого синдрома.

При отсутствии АГ и других противопоказаний — нитроглицерин** в дозе 0,4–0,5 мг в виде таблеток под язык или аэрозоля (спрея). Если симптомы не исчезают через 5 мин, а препарат удовлетворительно переносится, можно использовать его повторно. В связи с опасностью артериальной гипотонии необходимо постоянно контролировать АД.

В случае интенсивного болевого синдрома или при неэффективности нитроглицерина необходимо в/в введение наркотического анальгетика. Доза наркотического анальгетика, необходимая для адекватного обезболивания, должна подбираться индивидуально. Препаратом выбора является морфин**. Перед использованием 10 мг морфина** разводят как минимум в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида**. Первоначально следует ввести в/в медленно 2–4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5–15 мин по 2–4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу.

8. Лечение острой СН, угрожающих жизни нарушений сердечного ритма и проводимости в соответствии с Разделом 3.4 данных Рекомендаций.

9. В карте вызова и сопроводительном талоне указать время начала ОКС, время первого медицинского контакта, время регистрации ЭКГ, отметить проведенное на догоспитальном этапе лечение с указанием доз препаратов, время доставки пациента в стационар. Если известно, указать препараты, принятые пациентом в ближайшие 24 ч, время их приема и дозы.

Приложение В. Информация для пациента

Инфаркт миокарда — отмирание участка сердечной мышцы из-за недостаточной доставки к ней кислорода. В большинстве случаев это происходит из-за внезапно возникшей закупорки крупной коронарной артерии сердца тромбом. Тромб, как правило, возникает на поверхности разорвавшейся атеросклеротической бляшки.

В ранние сроки инфаркта миокарда повышен риск серьезных и угрожающих жизни осложнений инфаркта. Среди них — остановка сердца, разрыв сердца и острая сердечная недостаточность. Каждое из этих осложнений может быть смертельным. Часть из них может устраняться медицинскими работниками, находящимися рядом с пациентом. Эта возможность уменьшить риск смерти определяет необходимость нахождения рядом с медицинским персоналом и специальным оборудованием. Многие из этих осложнений предотвратимы. При быстром и качественном открытии коронарной артерии удается спасти существенную часть сердечной мышцы и уменьшить риск смертельных осложнений. Поэтому важнейшее значение имеет своевременное обращение пациента с развивающимся инфарктом миокарда за медицинской помощью. Другими словами, Вам, при появлении определенных жалоб необходимо срочно вызвать бригаду СМП. Для инфаркта миокарда характерно возникновение давящей боли или дискомфорта за грудиной, которые не проходят в покое и после приема нитроглицерина**. Эти ощущения могут распространяться на шею, нижнюю челюсть, левую руку, под левую лопатку, в верхние отделы живота. Разобраться в ситуации и решить, что делать дальше, может специально обученный медицинский работник. Он зарегистрирует электрокардиограмму и, если результат укажет на прекращение кровотока по крупной коронарной артерии, определится с возможностью его восстановления. Это может быть как немедленное введение лекарственного средства, разрушающего тромбы, так и срочная транспортировка в лечебное учреждение, где проходимость коронарной артерии будет восстановлена механическим способом, и в сосуд изнутри установят специально разработанный каркас (стент). В любом случае из-за опасности вышеупомянутых серьезных осложнений лечение острого инфаркта миокарда проводится в специально созданных подразделениях лечебных учреждений.

Инфаркт миокарда — как правило, проявление прогрессирования атеросклероза, который развивается во всех артериях человека. Поэтому после выписки существует угроза повторного инфаркта миокарда и сосудистых катастроф в органах, кровоснабжаемых другими артериями. В связи с этой угрозой крайне важно не прекращать лечение, начатое в стационаре, и сосредоточиться на устранении факторов, способствующих прогрессированию атеросклероза. Следует отказаться от курения, обеспечить регулярную физическую активность, соблюдать диету, разработанную для таких случаев, избавиться от лишнего веса, следуя рекомендациям врача поддерживать низкие значения холестерина в крови с помощью лекарств, обеспечить стойкую нормализацию артериального давления (при наличии артериальной гипертонии), поддерживать нормальный уровень сахара в крови (при наличии сахарного диабета). Кроме того, при обширном поражении сердечной мышцы и/или осложнениях инфаркта миокарда требуется дополнительное лечение, которое назначается врачом. Известно, что преждевременное прекращение приема необходимых лекарств существенно увеличивает риск возникновения повторного инфаркта миокарда и смерти, появления сердечной недостаточности, которая может существенно ограничить вашу ежедневную активность. Отменять лекарства, не посоветовавшись с врачом, нельзя. Для снижения риска повторных событий (инфаркта миокарда, его осложнений) для Вас крайне желательно участие в специальной программе реабилитации, включающей регулярные дозированные физические нагрузки, психологическую поддержку, организацию контроля за факторами риска. Спросите своего врача о Вашей программе реабилитации, необходимой лекарственной терапии и изменениях в образе жизни.

При соблюдении всех рекомендаций и регулярном наблюдении у врача Ваши шансы не подпустить к себе очередной инфаркт миокарда и его грозные осложнения очень высоки. Сотрудничайте с врачом, и всё будет хорошо.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.

Приложение Г1. Шкала высокого риска кровотечений Консорциума академических исследований при планирующемся/выполненном ЧКВ и/или у пациентов, нуждающихся в двойной антитромбоцитарной терапии

Оригинальное название: Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR, шкала высокого риска кровотечений Консорциума академических исследований)

Источник: Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J. 2019;40:2632–53. doi:10.1093/eurheartj/ehz372 [255].

Тип (подчеркнуть): шкала оценки, индекс, вопросник, другое (уточнить).

Назначение: стандартизированный способ выявления пациентов с высоким риском кровотечений, которым планируется или которые перенесли ЧКВ и/или которым требуется двойная антитромбоцитарная терапия.

Содержание:

Большие критерии	Малые критерии
• Ожидаемый длительный прием перорального антикоагулянта • Тяжелая или терминальная ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,72 м²) • Гемоглобин <110 г/л • Спонтанное кровотечение, потребовавшее госпитализации и/или гемотрансфузии, в предшествующие 6 мес. или любой давности в случае рецидивирующего кровотечения • Умеренная или тяжелая тромбоцитопения (<100,0×10⁹/л) • Хронический геморрагический диатез • Цирроз печени с портальной гипертензией • Активное онкологическое заболевание (за исключением немеланомного рака кожи) в предшествующие 12 мес. • Перенесенное спонтанное внутричерепное кровотечение любой давности • Травматическое внутричерепное кровотечение в предшествующие 12 мес. • Указания на наличие артериовенозной мальформации головного мозга • Тяжелый или умеренной тяжести ишемический инсульт в предшествующие 6 мес. • Недавнее большое хирургическое вмешательство или серьезная травма в предшествующие 30 дней • Неотложное большое хирургическое вмешательство у пациента, получающего двойную антитромбоцитарную терапию	• Возраст ≥75 лет • Умеренная ХБП (рСКФ 30–59 мл/мин/1,72 м²) • Гемоглобин 110–129 г/л для мужчин и 110–119 г/л для женщин • Спонтанное кровотечение, потребовавшее госпитализации и/или гемотрансфузии, в предшествующие 12 мес., не соответствующее большому критерию • Длительный пероральный прием нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов • Любой ишемический инсульт независимо от его давности, не отвечающий большому критерию

Ключ (интерпретация): о высоком риске кровотечений свидетельствует наличие как минимум одного большого *или* двух малых критериев.

Сокращения: рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Приложение Г2. Оценка риска неблагоприятных событий у пациентов с ИМпST после выписки (для принятия решения о ранней выписке по шкале Zwolle*)

Фактор риска	Число баллов
Класс сердечной недостаточности по Killip	
II	4
III	9
IV	9
Кровоток по инфаркт-связанной артерии (TIMI)	
0	2
1	2
2	1
Возраст	
Равен или старше 60 лет	2
Трехсосудистое поражение при КГ	
Трехсосудистое поражение при КГ	1
ИМ в прошлом (данный ИМпST повторный)	
ИМ в прошлом	1
Продолжительность ишемии >4 ч	
Продолжительность ишемии миокарда >4 ч	1
Интерпретация результата	
Ранняя выписка (в пределах 72 ч от поступления)	Сумма баллов
Возможна	≤3
Не оправдана	≥4

Примечание: * — шкала предназначена для пациентов с ИМпST, подвергнутых первичному ЧКВ [80, 81, 523-525].

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ, КГ — коронарография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.



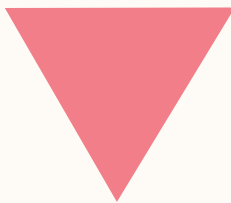
КАРДИО ВОЛНА



Подкаст Российского
кардиологического общества



Российское
кардиологическое
общество



РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО

ПЕРМЬ
5–6 СЕНТЯБРЯ 2025

КРАСНОЯРСК
24–25 ОКТЯБРЯ 2025

НИЖНИЙ НОВГОРОД
14–15 НОЯБРЯ 2025

