ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление: Медицина

Кафедра госпитальной терапии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой

Обрезан А.Г.

« »\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_г.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

на

тему: ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА 2 ТИПА

Выполнил:

Студентка 603 группы

Бондаренко Анна Сергеевна Научный руководитель

д. м. н., проф.

Филиппов Александр

Евгеньевич

Санкт-Петербург

2019 год

Оглавление

[Список сокращений 3](#_Toc8985200)

[ВВЕДЕНИЕ 4](#_Toc8985201)

[ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 7](#_Toc8985202)

[1.1. Патогенез 7](#_Toc8985203)

[1.2. Диагностика и критерии ИМ 2 типа 11](#_Toc8985204)

[1.3. Коморбидность 22](#_Toc8985205)

[1.4. Основные принципы фармакотерапии 25](#_Toc8985206)

[ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 36](#_Toc8985213)

[2.1. Общая характеристика обследованных пациентов 36](#_Toc8985214)

[2.2. Методы исследования 38](#_Toc8985215)

[2.3. Методы статистической обработки результатов 39](#_Toc8985216)

[ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 40](#_Toc8985217)

[Глава 3.1. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда 2 типа на стационарном этапе лечения 40](#_Toc8985218)

[Глава 3.2. Оценка отдаленных (от 6 до 18 месяцев, медиана наблюдения 12 мес.) исходов острого инфаркта миокарда 2 типа 59](#_Toc8985219)

[ЗАКЛЮЧЕНИЕ 70](#_Toc8985220)

[ВЫВОДЫ 72](#_Toc8985221)

[ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОРМЕНДАЦИИ 73](#_Toc8985222)

[СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 74](#_Toc8985223)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

# АД- артериальное давление

# АДГ- антидиуретический гормон

# ГБ- гипертоническая болезнь

# ИБС- ишемическая болезнь сердца

# ИР- инсулинорезистентность

# КА- коронарная артерия

# ККТ- комбинированная конечная точка

# КШ- коронарное шунтирование

# МНП- мозгового натрийуретического пептида

# ОИМ- острый инфаркт миокарда

# ОКС- острый коронарный синдром

# ПИКС- постинфарктный кардиосклероз

# СД- сахарный диабет

# СКФ- скорость клубочковой фильтрации

# СН- сердечная недостаточность

# СТ- синдром Такацубо

# ТЭЛА- тромбоэмболии легочной артерии

# ФП- фибрилляция предсердий

# ХБП- хроническая болезнь почек

# ЧКВ- чрезкожное коронарное вмешательство

# ЩЖ- щитовидная железа

# ЭКГ- электрокардиограмма

# Эхо-КГ- эхокардиография

# ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования:

По данным Всемирной Организации Здравоохранения смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 31% и является наиболее частой причиной смертельных исходов во всем мире. На территории Российской Федерации этот показатель составляет 57,1%, из которых на долю ИБС выпадает более половины, что в абсолютных цифрах составляет 385 человек на 100 тысяч населения в год. Для сравнения смертность от той же причины на территории Евросоюза составляет 95 человек на 100 тысяч населения в год, что в 4 раза меньше, по сравнению с нашей страной. Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания вообще, и ИБС в частности, остаются одной из основных причин смертности в Российской Федерации. [1]

Для обозначения обострения ИБС экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) был введен термин острый коронарный синдром (ОКС), как рабочий диагноз. Традиционно основными патогенетическими механизмом развития ОКС является тромбоз коронарной артерии (КА), возникающий на месте разрыва нестабильной атеросклеротической бляшки, с последующим возникновением острой ишемии. В некоторых случаях возможно образование окклюзирующего (субокклюзии) тромба и на месте эрозии атеросклеротической бляшки [2].

Однако встречается развитие ИМ без нестабильных атеросклеротических бляшек или при малоизмененных коронарных артериях. Так в исследовании GUSTO-IIb (Global Use of Strategies To оpen Occluded coronary arteries in Acute Coronary Syndromes) (n=12 142) незначимые изменения КА встречались в 15% случаев у мужчин и в 30% случаев у женщин. В исследование TIMI IIIb (Thrombolysis in Myorardial Infarction) малоизмененные КА выявлялись у 14–19% пациентов с ОКС. [3, 4].По данным отечественного исследования 2015 года (n=711), частота выявления малоизмененных КА у больных с подозрением на ОКС составила 37,9 %. [5].

Таким образом, патогенез ОКС представляет собой сложное явление, которое не всегда может быть обусловлено тромботической окклюзией. И следовательно, обнаружение малоизмененных и неизмененных КА в рамках ОКС становится сложной проблемой в плане диагностики и лечения.

Цель работы:

Исследовать особенности клинического течения острого инфаркта миокарда 2 типа на госпитальном и амбулаторном этапах лечения.

Задачи:

1 Проанализировать особенности клинического течения острого инфаркта миокарда 2 типа на стационарном и амбулаторном этапах лечения;

2 Оценить отдаленные (в течение 3-х лет) исходы ИМ 2 типа по конечным точкам, включающим сердечно-сосудистую смерть, фатальный и нефатальный ИМ, а также повторные госпитализации.

Научная новизна

Проведено исследование, позволяющее выявить особенности клинического течения острого инфаркта миокарда 2 типа на госпитальном и амбулаторном этапах лечения в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, их непосредственного вклада в развитие и течение данной патологии, назначенной терапии и приверженности к ней у пациентов пожилого и старческого возраста.

Практическая значимость

Произведена оценка эффективности назначаемой терапии и ее влияние на развитие фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий, повторные госпитализации, связанные с повторным ИМ, ЧКВ, прогрессирующей сердечной недостаточностью и пароксизмальными нарушениями сердечного ритма.

Объем и структура работы

Дипломная работа изложена на страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит 84 страницы, 16 таблиц и 9 рисунков. Библиографический указатель включает 96 источников.

Апробация

По результатам работы опубликованы тезисы в сборнике «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Том XX»

# ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

* 1. Патогенез

За последние годы проведено достаточно много исследований, дающие понимание о многообразии патогенетических механизмах развития ИМ 2 типа. В основе патогенеза ИМ 2 типа, приводящего к повреждению миокарда, лежит нарушение баланса между доставкой и потреблением кислорода. Триггерным фактором для развития данного дисбаланса может послужить любой стрессов. К примеру такой как, кровотечение любой этиологии с резким падением уровня гемоглобина или устойчивая тахиаритмия, проявляющаяся клинически ишемией миокарда. Данное воздействие стрессорных факторов ведет к резкому повышению спроса на кислород в условиях недостаточного кровоснабжения ишемизированного миокарда. Такой ответ организма на стрессор вариабельный и индивидуальный, т.к. ишемический порог у каждого пациента существенно различается в зависимости от силы воздействия триггерного фактора, наличия коморбидных несердечных заболеваний и уже имеющейся органической патологии сердца.

Основными причинами развития ишемии миокарда без атеросклеротической обструкции являются [6]:

1. Спазм КА и микроваскулярный спазм;
2. Эмболия в коронарное русло;
3. Эксцентрическое расположение бляшки;
4. Синдром Такацубо;
5. Тромбофилии;
6. Спонтанная диссекция КА;
7. Миокардит, вызванный вирусом PVB19;
8. Аномалии КА.

Спазму КА чаще всего подвержены эпикардиальные участки артерий в локализованных сегментах, однако в некоторых случаях спазмируется несколько участков одной артерии или несколько КА.

Эксцентрические бляшки обычно не вызывают обструкцию КА, однако все же могут приводить к развитию ИМ. Они имеют большое липидное ядро и тонкую фиброзную крышку, в следствии чаще подвергаются тромбозу. Помимо этого, разрыв бляшки с тромбозом и спонтанным фибринолизом чаще приводит к эмболизации дистального отдела кровотока и соответственно к ИМ. [7]

Причина возникновения синдрома Такацубо так до конца и не определена, однако есть несколько предположений развития: спазм сосудов эпикарда, острый капиллярный спазм, спонтанный коронарный тромболизис, катехоламин-редуцированный миокардиальный стресс. Но стоит отметить, что при каждом предполагаемом патогенезе СТ отмечается двусторонняя дисфункция коронарного русла. Распространенность СТ составляет 1,2-2,2% среди всех пациентов с ОКС. Чаще всего встречается у женщин в постменопацзе на фоне перенесения физического или эмоционального перенапряжения в не столь отдаленный период. Госпитальная летальность пациентов с данным диагнозом колеблется от 0 до 8 %, и в течение 1 года составляет приблизительно 1-2%. [8].

Коронарный микрососудистый спазм характеризуется преходящей трансмуральной ишемией миокарда при неизмененных КА. По данным G. Lanza и F. Crea [9], около 25% пациентов с ОКС и без атеросклеротической обструкции КА имеют доказанный спазм микрососудов, но при этом повышение уровня тропонина встречается не всегда. У пациента возникает ангинозный приступ, на ЭКГ фиксируются изменения - депрессия или элевация сегмента ST более 0,1 мВ по крайней мере в двух смежных отведениях; при этом спазм в эпикардии, определенный как уменьшение диаметра КА менее чем на 25%, отсутствует. [9]

Приблизительно у 1/3 пациентов без атеросклеротической обструкции КА клиническая картина острого ИМ вызвана острым миокардитом. Так наиболее распространёнными причинами вирусного миокардита являются аденовирусы, парвовирус B19 (PVB19), вирус герпеса человека типа 6, вирус Коксаки. Миокардит, причиной которого послужил вирус PVB19, может имитировать ИМ. При вирусном миокардите развивается воспаление и/или дисфункция эндотелиальных клеток, что приводит к выраженному сужению микрососудов миокарда и возникновению боли в грудной клетке, подъему сегмента ST у больных при непораженных КА. Таким образом, возникает своего рода ишемический васкулит.

Ишемическая эмболия КА обычно отмечается в микроциркуляторном русле, хотя описана эмболия и эпикардиальных отделов КА [10]. Факторами риска развития ишемической эмболии являются процессы, предполагающие развитие системной эмболии, например, такие как: протезирование клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дилатационная кардиомиопатия с наличием тромба в полости левого желудочка, инфекционный эндокардит, миксома [11]. Во всех указанных случаях наличие тромбофилии предрасполагает к тромбообразованию. И эмболы локализуются чаще всего в бассейне левой передней нисходящей КА [12]

Парадоксальная эмболия является редкой причиной ИМ без атеросклеротической обструкции КА. Возникает такая эмболия при наличии открытого овального окна, большого дефекта межпредсердной перегородки, коронарной артериовенозной фистулы [11]. Заподозрить наличие данной патологии можно в случае обнаружении признаков артериальной эмболии при отсутствии источника в левой половине сердца и в венозном русле.

При наличии тробофилии повышается риск тромбообразования как в венозном, так и в артериальном русле. Носительство тромбофилии может служить причиной ИМ при нормальных КА. Так, G. Lande и соавт. [13] обнаружили, что у 36% пациентов с ИМ и неизмененными КА имела место тромбофилия, что было значительно выше, чем у здоровой когорты- 3,6%. В литературе описаны случаи острого ИМ и нормальные показатели КАГ у пациентов с дефицитом протеина С, гомозиготной мутацией фактора V Leiden, мутацией в гене протромбина, гипергомоцистеинемией [14].

Спонтанная диссекция КА может вызвать развитие ОКС. В подавляющем большинстве случаев ОКС развивается у молодых женщин [15] в период от 9 нед беременности до 3 мес после родов. Частота ОКС, вызванного указанной причиной, составляет 0,1-1,1% [16]. Спонтанная диссекция КА описана при злоупотреблении кокаином, физическом перенапряжении [17], использовании оральных контрацептивов, тупой травме грудной клетки, синдроме Элерса- Данлоса типа IV , синдроме Марфана, дефиците α1-антитрипсина [15]. Диссекция определяется как спонтанный разрыв стенки коронарной артерии с накоплением крови в ложном просвете, который в разной степени может уменьшать истинный просвет артерии. [19]

Аномалии КА встречаются в 5,6% случаев. Вызвать ишемию миокарда могут стеноз устья или атрезия КА, отхождение левой КА от легочной артерии, наличие мышечного мостика или фистула КА. Мышечные мостики вызывают сужение КА во время систолы, что может послужить причиной ИМ. Степень сжатия КА зависит от ее расположения, толщины и длины мостика, сократительной способности сердечной мышцы. При ангиографических исследованиях мышечный мостик обнаруживается примерно в 0,5-7,5% случаев [20].

Обобщая все выше сказанное, хотелось бы отметить, что в основе развития ИМ 2 типа лежит множество факторов, основные из которых представлены ниже (см. рис. 1). [19]



Рисунок 1. Причины развития инфаркта миокарда 2 типа с учетом клинического контекста и патофизиологических механизмов, связанных с острой ишемией миокарда [19]

* 1. Диагностика и критерии ИМ 2 типа

Ведущим клиническим проявлением ОКС без подъема ST является боль или тяжесть за грудиной, которая иррадиирует в левую руку, шею или челюсть, постоянного или интермитирующего характера. Зачастую боль сопровождается тошнотой, одышкой, усиленным потоотделением или обмороками. У пациентов пожилого возраста и больных сахарным диабетом нередко наблюдаются атипичные проявления ОКС, такие как боль в эпигастрии, кинжальная боль в груди, одышка, плевральная боль и диарея. Иногда при ОКС боль в груди отсутствует, что приводит в несвоевременной диагностике и лечению заболевания [21]

Важное значение имеет выяснение причин, спровоцировавших развитие клинических симптомов ОКС. Возникновение симптомов после физической нагрузки и уменьшение их интенсивности после приема нитратов свидетельствуют в пользу ОКС [22]. Наличие у пациента анемии, лихорадки, инфекционных заболеваний и эндокринных расстройств также может спровоцировать ОКС без подъема ST [23]. Кроме того, при диагностике ОКС важна оценка сопутствующих факторов риска, таких как пожилой возраст, наследственная предрасположенность, мужской пол, сахарный диабет, почечная недостаточность [24], а также анамнестические указания на наличие ИБС (перенесенный ИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ) в анамнезе) [25].

При физикальном обследовании зачастую не удается выявить изменений, характерных для ОКС. Тем не менее, при осмотре можно обнаружить небольшой цианоз губ и подногтевых пространств, гипералгезию кожи в области сердца; при аускультации отмечается приглушенность тонов и нарушение ритма сердца [26]. Важно отметить, что основной целью физикального осмотра является исключение несердечных причин клинических симптомов, например тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), диссекции аорты, пневмоторакса, пневмонии и плеврита. Таким образом, тщательный физический осмотр пациента позволяет провести дифференциальную диагностику между ОКС и другими заболеваниями со схожей клинической симптоматикой [27].

Первым инструментальным методом диагностики ОКС является электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти отведениях. Изменения, регистрируемые на ЭКГ,зависят от характера патологического процесса (обратимая или необратимая ишемия миокарда), его продолжительности (острый или хронический), степени выраженности (трансмуральный или субэндокардиальный) и локализации (передняя или задняя стенка), а также от наличия других патологических процессов, например, гипертрофии левого желудочка, нарушения проводимости и т.д [28]. Для трансмуральной ишемии миокарда характерен стойкий (более 20 минут) подъем сегмента ST, при субэндокардиальной ишемии миокарда наблюдается депрессия сегмента ST. При ОКС без подъема сегмента ST отмечается депрессия или преходящий подъем сегмента ST и/или изменение зубца Т [29]. Необходимо отметить, что выделение ОКС с подъемом и без подъема ST имеет большое значение для проведения реперфузионной терапии в остром периоде (механической или фармакологической), так как в первом случае эта стратегия лечения является предпочтительной [30].

Субэндокардиальная ишемия обычно характеризуется депрессией сегмента ST. Однако не всегда депрессия ST свидетельствует о субэндокардиальной ишемии. Сходные изменения можно выявить при гипертрофии левого желудочка, приеме сердечных гликозидов и гипокалиемии [31]. Тем не менее, несмотря на то, что ЭКГ является первым методом диагностики ОКС, полученные изменения могут приводить к неверной диагностике или по-просту отсутствовать на ранних стадиях ОКС и в течение нескольких часов после ОИМ [32]. Блокада левой ножки пучка Гиса или наличие у пациента кардиостимулятора может маскировать изменения, характерные для ОИМ. В таких случаях необходима тщательная оценка клинической ситуации и в случае, когда боль в груди потенциально сердечного происхождения, но нет никаких изменений на ЭКГ, показано дальнейшее наблюдение, обследование и лечение таких больных. В ходе исследований выявлено, что примерно у 10% пациентов с клинической картиной ОКС, развивается ОИМ, несмотря на нормальную картину на ЭКГ [28].

Среди неинвазивных методов диагностики ОКС наиболее доступным является эхокардиография (Эхо-КГ). В острой фазе заболевания этот метод является полезным, поскольку позволяет оценить систолическую функцию левого желудочка сердца [33]. В этом контексте, Эхо-КГ имеет высокую чувствительность (> 90%) и высокую отрицательную прогностическую ценность (> 95%) для ИМ и ишемии миокарда [34]. Кроме того, Эхо-КГ позволяет диагностировать другие заболевания со сходной клинической симптоматикой, такие, как диссекцию стенки аорты, перикардиальный выпот и аортальный стеноз. Тем не менее, ОКС может протекать без формирования зоны гипокинеза и в таких случаях специфичность метода снижается [35]. При сложной дифференциальной диагностике ОИМ у больных с ИБС и диффузным кардиосклерозом целесообразно включать в комплекс клинико-диагностических методов радионуклиднуюсцинтиграфию для выявления очагов некроза и точной локализации распространенности процесса. Сравнительные исследования результатов перфузионной сцинтиграфии миокарда с Тс-99м пирофосфатом и Тс-99м технетрилом, а также сопоставление полученных данных с результатами других клинико-диагностических тестов выявили высокую корреляцию определяемых показателей в диагностике ишемического поражения миокарда [36]. Среди радионуклидных методов наибольшее внедрение получила сцинтиграфия миокарда с Тс-99м пирофосфатом, который накапливается в зоне ОИМ. Достоверное локальное включение Тс-99м пирофосфата определяется не ранее 20 часов от возникновения ИМ и в последующие 5–6 дней практически не изменяется, а затем интенсивность включения начинает снижаться. При неосложненном течении ИМ на сцинтиграммах исчезают патологические очаги накопления к 8–14 суткам в зависимости от величины и глубины поражения.

По данным литературы, существует зависимость чувствительности перфузионной сцинтиграфии при ИМ от его давности (в 1-ые сутки – 88%, в последующие снижается до 72%), а также от объема некроза – выявляются 94% трансмуральных и лишь 57% мелкоочаговых ИМ [37]. Такая высокая чувствительность метода обусловлена наличием периинфарктной зоны, которая хорошо выявляется на перфузионных сцинтиграммах, но исчезает по мере восстановления в ней кровотока. По этой причине небольшие некрозы при перфузионной сцинтиграфии хорошо визуализируются лишь на ранних сроках ОИМ.

Крайне важным является выявление среди больных с ОКС пациентов с высоким риском развития ИМ. В настоящее время основным дифференциально-диагностическим маркером повреждения миокарда являются уровни кардиоспецифических ферментов, таких как МВ-КФК и тропонины Т и I [38]. Определение уровня тропонина Т и I в настоящее время является наиболее предпочтительным в виду высокой чувствительности и специфичности.

Таким образом, сердечные тропонины играют важную роль в стратификации риска у пациентов с ОКС, в особенности без подъема сегмента ST [39]. У больных с ОИМ уровень тропонина начинает расти в течение примерно 3–4-х часов после появления клинических симптомов, а его концентрация может оставаться повышенной в течение 2-х недель [40]. Согласно литературным данным диагностический уровень тропонина Т составляет 5нг/мл для дифференциальной диагностики ОИМ с острыми некоронарогенными болезнями сердца (специфичность – 87,5%, чувствительность – 100%) [41]. При ОКС без подъема сегмента ST, уровень тропонина нормализуется уже через 48–72 часа после пика концентрации [42]. Необходимы повторные измерения уровня тропонина через 3 и 6 часов, с применением алгоритма, рекомендованного Группой по изучению применения биомаркеров в кардиологии Европейского общества кардиологов [42.]. Для более точной и чувствительной диагностики острого инфаркта миокарда интервал до второго измерения тропонина может быть сокращен до 1 часа при применении анализов с высокой чувствительностью. Абсолютные изменения уровней в течение 1 ч могут быть использованы в качестве аналога абсолютных изменений в течение 3 ч или 6 ч, что обеспечивает дополнительную диагностическую значимость оценки сердечного тропонина. Полученные данные всегда должны быть интегрированы с подробной клинической оценкой и данными ЭКГ в 12 отведениях и повторный забор крови для анализа является обязательным в случае постоянной или рецидивирующей боли в грудной клетке [43]. Алгоритм определения высокочувствительного тропонина I (hs-cTnI) от 0 до 1 часа идентичен алгоритму определения высокочувствительного тропонина T (hs-cTnT) от 0 до 1 часа – если абсолютный уровень hs-cTnI (DimensionVista) при первом измерении < 5 нг/л и абсолютное изменение в течение 1 часа < 2 нг / л- ОИМ может быть отвергнут, и подтвержден если абсолютный уровень hs-cTnI при первом измерении ≥ 107 нг/л или абсолютное повышение за 1 часа ≥ 19 нг / л.

В исследовании, опубликованном в 2016 г. [44], данный часовой алгоритм измерения hs-cTnI (DimensionVista) оказался даже более оптимальным и достоверным чем алгоритм измерения hscTnT (Elecsys). Но при этом у 4 пациентов из 750 с подтвержденным ОИМ применение алгоритма измерения hs-cTnI отвергло данный диагноз (алгоритм измерения hs-cTnT подтвердил его), что еще раз показало необходимость подтверждения диагноза клиническими данными и данными ЭКГ.

Измерение тропонина Т рекомендуется проводить высокочувствительным тестом (Roche Diagnostics Elecsys Troponin T high sensitive assay) предназначенным для использования в лабораторных условиях на ELECSYS 2010 анализаторах Cobas и модульных иммуноанализаторах. Данный тест представляет собой «сэндвичевый» метод иммунологической электрохемолюминесценции, и предназначен для количественного определения тропонина Т в сыворотке и плазме крови в течение 18 минут. В STAT версии возможно определение уровня тропонина Т каждые 9 минут [45].

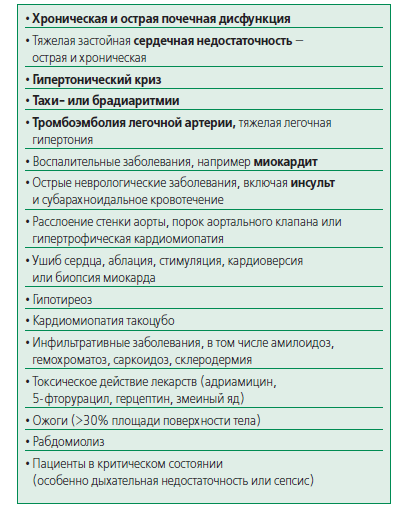
Еще один высокочувствительный анализ AccuTnI+3 на Тропонин I парамагнитным хемилюминесцентным иммунологическим методом предназначен для количественного определения в сыворотке и плазме крови. Возможно определение уровня Тропонина I каждые 18 минут [45].

Необходимо так же правильно оценивать чувствительность и специфичность каждого метода – недавно проведенный анализ 23 исследований [46] с использованием методики ELECSYS для определения Тропонина Т показал, что, если использовать пороговое значение в 14 нг/л (20 исследований) чувствительность метода 89.5%, а его специфичность 77,1%. При использовании порогового значения в 3 нг/л (6 исследований) чувствительность метода увеличивается до 97,4%, но специфичность падает до 42,4%. Это означает, что у 21 из 100 пациентов при использовании в качестве порогового значения 14 нг/л будет неверная оценка состояния -например, у 2 пациентов ошибочно будет пропущен ОИМ, а у 18пациентов, не имеющих на самом деле острый инфаркт миокарда он будет ошибочно подтвержден. Если используется пороговое значение 3-5 нг/л, то у 1 пациента с острым инфарктом миокарда он будет пропущен и у 46 пациентов без острого инфаркта миокарда он будет ошибочно подтвержден. Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что повышенный уровень тропонинов достоверно ассоциирован с риском смерти или развития ИМ даже при отсутствии ОКС [25].

В одном из последних исследований [47] из 2285 пациентов со стабильной стенокардией и сахарным диабетом 2-го типа у 2277 (99,6%) отмечалась концентрация Тропонина Т ≥ 3 нг/л, а у 897 (39,3%) уровень Тропонина Т ≥ 14 нг/л. Таким образом, необходимо отметить, что повышение уровня сердечных тропонинов возможно при повреждении миокарда некоронарного происхождения (см. таб. 1), синдроме Tako–Tsubo, расслаивающейся аневризме аорты, ТЭЛА, а также при повреждении скелетных мышц и хронической почечной недостаточности [48].

Таблица 1.

Некоронарные причины повышения уровня тропонина (полужирным шрифтом выделены заболевания, которые имеют важное значение с дифференциально-диагностической точки зрения) [49]



В последнее время активно изучаются в качестве возможных маркеров острого повреждения миокарда натрийуретические пептиды, являющиеся вазоактивными гормонами, которые выделяются в сердце, как часть системного ответа на стресс и желудочковую дисфункцию. Анализ литературных данных показывает, что циркулирующие уровни сердечных натрийуретических пептидов значительно увеличиваются при ОКС [50]. По этим данным уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП), позволяющий исключить ОКС составляет менее 125 пг/мл. Считается, что начальное повышение уровня МНП соответствует некрозу в ранней фазе ИМ с дальнейшим ростом уровня МНП параллельно развитию дисфункции левого желудочка [51]. Также выявлено, что повышение концентрации натрийуретического пептида коррелирует со степенью повреждения миокарда после ИМ с подъемом сегмента ST [52].

В большом количестве клинических исследований с целью оценки риска изучались также другие биомаркеры, в частности, миелопероксидаза, альбумин, модифицирующийся при ишемии, растворимый лиганд CD40, цистатин С, плацентарный фактор роста, белок связывающийся с жирными кислотами и некоторые другие [53]. Тем не менее, прогностическая ценность этих маркеров остается недостаточно изученной. В настоящее время существует необходимость поиска новых биомаркеров с целью оптимизации лечебной тактики и стратификации риска у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Копептин - это состоящая из 39 аминокислот гликопептидная кислота, являющаяся C-концевой частью про-вазопрессина. Копептин секретируется из задней доли гипофиза вместе с вазопрессином и отражает количество участвующего в биохимических процессах вазопрессина.

Обнаружено, что копептин является более чувствительным маркером уровня эндогенного стресса, чем кортизол [54]. Уровень вазопрессина в плазме крови является очень нестабильным из-за короткого периода полувыведения и пульсирующего высвобождения. Показано, что вазопрессин быстро выводится из организма и более чем 99% циркулирующего гормона связывается с тромбоцитами, что значительно затрудняет реальную оценку его концентрации. Концентрацию вазопрессина трудно измерить в лабораторных условиях и вследствие этого он не может быть использован в клинической практике [55]. Таким образом, в качестве суррогатного маркера вазопрессина было предложено использовать копептин, который является гораздо более устойчивым чем вазопрессин, со стабильными концентрациями в плазме в течение нескольких дней [56].

Измерение концентрации копептина производится с использованием двух поликлональных антител, и результаты могут быть получены в течение 1 часа, что представляет огромное преимущество [57]. Данный анализ обладает высокой чувствительностью с пределом обнаружения около 1,7 пмоль/л и точным межлабораторным коэффициентом вариации < 20% для широкого диапазона концентраций копептина. Было обнаружено, что у здоровых испытуемых, средний уровень копептина составляет 4,2 пмоль/л и несколько выше у мужчин, чем у женщин, однако по возрастным группам никакой разницы не наблюдается [58]. Уровни копептина сильно коррелируют с изменениями осмолярности крови, вследствие чего наблюдается рост его концентрации при длительной жажде и быстрое снижение после употребления воды. Измерение концентрации копептина был предложено в качестве биомаркера уровня стресса и коррелирует с тяжестью заболевания в целом. Таким образом, было предположено, что копептин может играть значимую роль в прогнозировании исходов и в выборе стратегии лечения больных, госпитализированных с остро развившимся заболеванием [59]. Кроме того, по результатам большого количества исследований, выявлено, что уровень копептина > 8 пмоль/л может быть маркером у пациентов с внебольничной пневмонией, сепсисом и геморрагическим шоком, а также с хронической обструктивной болезнью легких [60].

В настоящее время наибольший интерес для исследователей представляет изучение роли копептина в диагностике ОКС. В условиях эндогенного стресса происходит активация системы АДГ и выброс копептина независимо от возникновения некроза кардиомиоцитов [61]. Кроме того, недостаточное наполнение левого желудочка, вызванное ОИМ, стимулирует сердечные барорецепторы или вызывает их прямое повреждение, что также приводит к выбросу АДГ и копептина из задней доли гипофиза [62]. Повышение уровня копептина в крови происходит в течение 3–4 часов после начала клинических проявлений ОКС, достигая пика (медиана значений 20,8 пмоль/л) в течение первых суток [63]. На вторые сутки от начала заболевания уровень копептина начинает медленно снижаться, достигая плато к 3–5-тым суткам. С патофизиологической точки зрения снижение концентрации копептина уже на 2-ой день после ишемии миокарда может быть обусловлено подавлением нейрогуморального стресса после ИМ. Снижение концентрации копептина также может быть связано с прекращением или уменьшением интенсивности боли в груди после начала ОИМ. Повышенные концентрации копептина ≥ 14 пмоль/л при ОИМ определяются уже в то время, когда показатели других биомаркеров еще находятся в пределах нормы [64]. Концентрации КФК-MB, Тропонина Т и I достигают пиковых значений через более чем 14 часов от момента развития клинических симптомов, и их уровни возвращаются к нормальным значениям гораздо медленнее [65]. Показано, что копептин может являться более чувствительным маркером ОИМ, чем Тропонин T и миоглобин в первые 3 часа после его развития. В исследование с участием 1386 пациентов с клиническими признаками ОКС чувствительность копептина при ОИМ составляла 75,2% (точка отсечения – уровень> 9,8 пмоль/л), Тропонина T – 43% (точка отсечения> 3 нг/л), а миоглобина – 62,3% (точка отсечения> 107 нг/мл) [65].

По результатам крупного исследования CHOPIN выявлено, что чувствительность для двойной комбинации биомаркеров (Тропонин I и копептин) составляет 92,2%, а специфичность – 62,6%. Кроме того, авторами было показано, что определение копептина и тропонина I позволяет сократить время диагностики ОИМ на 43% (с 2,96 до 1,80 часа) [66].

Согласно Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда, критериями ИМ 2 типа являются:

* Симптомы острой ишемии миокарда;
* Ишемические изменения ЭКГ, которые ранее не были зафиксированы;
* Развитие патологических зубцов Q;
* Региональные нарушения движения стенки миокарда в связи с ишемичекой этиологией визуально доказанные и ранее не зафикированные.

Таким образом, хотелось бы отметить, что среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, наиболее важным является выявление больных с некрозом миокарда, которые имеют высокий риск развития осложнений и смерти, что обусловлено необходимостью как можно более раннего начала агрессивной терапии. Однако используемые в настоящее время методы диагностики ОКС не всегда позволяют выявить пациентов с некрозом миокарда при первичном обследовании. Золотой стандарт диагностики ОИМ – уровни высокочувствительных тропонинов Т и I могут повышаться только через 3 часа от начала заболевания, а пика достигают через 14 часов, что приводит к замедлению диагностики ИМ и к необходимости проведения повторных лабораторных исследований. В связи с этим, принципиально важной представляется разработка новых, высокочувствительных биомаркеров ОИМ.

* 1. Коморбидность

При оценки коморбидности в ходе статистической обработки в исследовании выявлено, что 157 (93 %) пациентов страдают гипертонической болезнью (ГБ), у 137 (82 %)- дислипидемия, у 61 (36 %)- различные нарушения ритма сердца. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) отражен в анамнезе у 25 (15 %) пациентов. Патологию ЩЖ имеют 35 (42 %) пациентов среди обследованных, 28 (17 %) страдают ожирением и нарушением углеводного обмена, в т. ч. 18 (10,7 %) человек - сахарным диабетом (СД), 17 (10 %)- остеохондрозом позвоночника, 8 (9 %) мужчин - аденомой предстательной железы, 12 (7 %) пациентов- варикозной болезнью нижних конечностей, 5 (6 %) женщин- миомой матки, 5 (3 %) пациентов- хроническим пиелонефритом и бронхиальной астмой, 3 (2 %)- хроническим бронхитом, мочекаменной болезнью и желчекаменной болезнью. [67]



Рисунок 2. Частота встречаемости различных нозологий при ОКС без подъема сегмента ST [67]

Известно, что гипотиреоз приводит к ухудшению коронарного кровотока [68]. По данным мета-анализа 11 проспективных исследований (n=55 287) установлено, что при наличии гипотиреоза (повышение ТТГ > 10 мЕд/л) увеличивает риск возникновения ИБС и смерти от этой причины [69]. По данным Колорадского исследования 2000 г. (n=25 862) у 25 % человек верифицирован явный гипотиреоз при отсутствии каких-либо симптомов и у 35 %- субклинический гипотиреоз [70]. При лабораторном обследовании функции ЩЖ у 84 пациентов патология обнаружена у 41,6 % человек, причем из патологий ЩЖ преобладает гипотиреоз- в 71,4 % случаев. Заболеваемость гипотиреозом увеличивается с возрастом, особенно у лиц женского пола. В среднем частота встречаемости гипотиреоза у пожилых женщин в 10 раз чаще, чем у пожилых мужчин. По данным Викгемского исследования (n=2779) суммарная распространенность гипотиреоза составила 14 случаев на 1 тыс. женщин и 1 случай на 1 тыс. мужчин [71].

Некоторые исследования указывают на взаимосвязь гипотиреоза и СД. Одним из возможных механизмов является подавление глюконеогенеза, что приводит к снижению синтеза глюкозы с дальнейшей компенсацией ее недостаточности путем снижения утилизации ее мышцами и другими периферическими тканями. Имеются данные о повышении глюкозиндуцированной секреции инсулина, снижающейся на фоне терапии L-тироксином [72]. Сочетание гипотиреоза с СД увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний, причем более значима патология ЩЖ. У пациентов с СД и субклиническим гипотиреозом показатели сердечно-сосудистого риска хуже, чем при СД и компенсированной патологии ЩЖ [73].

Хорошо известно, что риск смерти в результате ИМ у больных СД значительно выше, чем у лиц без нарушения углеводного обмена. По данным регистра GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) у больных с ранее установленным диагнозом сахарный диабет, внутригоспитальная смертность от ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема ST и нестабильной стенокардии составляет соответственно 11,7; 6,3 и 3,9%. Эти показатели значительно выше соответствующих показателей у больных без СД- 6,4; 5,1 и 2,9% [74].

Повышенный риск смерти, отмеченный у больных СД в острый период ИМ, сохраняется в течение нескольких лет [75]. Смертность в 1-й год после ИМ у больных СД составляет 15–34% и достигает 45% в течение 5 последующих лет. Неблагоприятный прогноз таких больных связывают с рецидивирующей миокардиальной ишемией, дисфункцией левого желудочка, развитием тяжелой сердечной недостаточности, с электрической нестабильностью миокарда, с повторными инфарктами миокарда и инсультами. [76] Формирование выраженной миокардиальной дисфункции у больных ИМ при СД ведет к развитию застойной СН [77], являющейся одной из причин высокой смертности. Эти больные характеризуются большей длительностью стационарного лечения и худшей выживаемостью как внутрибольничной, так и в последующие сроки. Ассоциируясь с инсулинорезистентностью (ИР), дислипопротеинемией, артериальной гипертензией, гиперфибриногенемией, СД усиливает риск осложнений и неблагоприятных исходов ИМ [78]. Развитие острого коронарного синдрома часто провоцирует гипергликемию путем увеличения уровня вазоактивных цитокинов, которые могут усиливать ИР и уменьшать секрецию инсулина [79]. Дефицит инсулина уменьшает утилизацию глюкозы в миокарде, вызывая сдвиг метаболизма в сторону жирных кислот, что приводит к повышению потребления кислорода миокардом и усугубляет явления гипоксии, утяжеляя течение ИМ, провоцируя осложнения острого и подострого периода. Больные с СД и ИБС отличаются меньшей способностью к развитию коллатералей, в связи, с чем у них отмечается более частое развитие постинфарктной стенокардии и распространения зоны некроза со снижением насосной функции левого желудочка. [75] Помимо этого, больные диабетом часто имеют диффузное, далеко зашедшее поражение коронарной системы сердца, сниженный вазодилятационный резерв, пониженную фибринолитическую активность крови, повышенную агрегацию тромбоцитов, автономную дисфункцию и, зачастую, признаки диабетической кардиомиопатии.

При исследовании корреляционной связи между уровнями ТТГ и показателями липидного спектра выявлены изменения однонаправленного характера. Имеется прямая корреляционная связь средней силы между уровнями ТТГ и липопротеинами низкой плотности (ЛНП), липопротеинами высокой плотности (ЛВП) и холестерином (ХС). Причиной однонаправленных изменений показателей липидного спектра может являться гипотиреоз [80]. Уровень липопротеинов регулируется печеночной липазой и холестерин-эфирным-транспортным белков [81]. Эти ферменты ремоделируют липопротеины, осуществляют обмен эфиров ХС и триглицеридов между липопротеинами. При гипотиреозе происходит существенное изменение активности ферментов, что в результате приводит к повышению уровней содержанию липопротеинов в крови [82].

* 1. Основные принципы фармакотерапии
* Антиишемические препараты

1. Бета-адреноблокаторы

Бета-адреноблокаторы подавляют эффекты циркулирующих катехоламинов на миокард и уменьшают потребность его в кислороде за счет снижения частоты сердечных сокращений, АД и сократимости. В регистре CRUSADE, в который включали пациентов с ИМ без подъема сегмента ST/ нестабильной стенокардией из 509 американских больниц с 2001 по 2004 гг., у больных, получавших бета-адреноблокаторы в острый период, выявили снижение скорректированного риска госпитальной летальности на 34% [83]. При систематизированном обзоре литературы не было убедительно подтверждено снижение госпитальной летальности при раннем применении бета-адреноблокаторов у пациентов с острым или предполагаемым ИМ. Был сделан вывод, что имеющиеся данные не позволяют рекомендовать назначение бета-адреноблокаторов в первые 8 ч после развития ОКС [84].

1. Нитраты

Терапевтический эффект нитратов связан с действием на периферические и коронарные сосуды. Эффективность нитратов отражает дилатацию вен, которая приводит к снижению преднагрузки миокарда и конечного диастолического объема левого желудочка, в результате чего уменьшается потребление миокардом кислорода. Кроме того, нитраты расширяют нормальные, а также атеросклеротически измененные коронарные артерии и увеличивают коронарный коллатеральный кровоток.

У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST внутривенное введение нитратов купирует симптомы и вызывает регресс депрессии сегмента ST более эффективно, чем их сублингвальное применение. Дозу следует постепенно увеличивать, пока не будут купированы симптомы (стенокардия и/или одышка), при условии отсутствия побочных эффектов (головной боли или гипотонии). При постоянном приеме нитратов развивается привыкание, которое зависит как от дозы, так и от длительности лечения.

Нитраты не следует назначать пациентам, принимающим ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, варденафил или тадалафил), учитывая риск выраженной вазодилатации и критического снижения АД. [83]

1. Антагонисты кальция

Выделяют три класса антагонистов кальция, которые отличаются друг от друга по химическому строению и фармакологическому действию: дигидропиридины (такие как нифедипин), бензотиазепины (дилтиазем) и фенилэтиламины (верапамил). Препараты этих классов отличаются по степени вазодилатирующего действия, снижения сократимости миокарда и замедления атриовентрикулярной проводимости. Недигидропиридиновые антагонисты кальция могут вызвать атриовентрикулярную блокаду. Нифедипин и амлодипин оказывают более выраженное расширяющее действие на периферические артерии, в то время как дилтиазем дает менее выраженный вазодилатирующий эффект. Препараты всех классов оказывают сопоставимое расширяющее действие на коронарные артерии. Соответственно, антагонисты кальция- это препараты выбора при вазоспастической стенокардии. Дилтиазем и верапамил обладают сопоставимой симптоматической эффективностью и эквивалентны бета-адреноблокаторам [85].

Влияние антагонистов кальция на прогноз больных ОКС без подъема сегмента ST изучалось только в небольших рандомизированных исследованиях. Среди дигидропиридинов в основном применяли нифедипин. Во всех исследованиях лечение нифедипином было неэффективным при ИМ или во вторичной профилактике после ИМ, а исследование HINT было прекращено досрочно в связи с более высокой частотой повторного ИМ в группе нифедипина по сравнению с группой метопролола [86]. Напротив, в исследованиях DAVIT-I и DAVIT-II применение верапамила привело к снижению риска внезапной смерти, повторного инфаркта и смерти от любых причин; эффект препарата был наиболее выраженным у пациентов с сохранной функцией левого желудочка. Сходная тенденция была отмечена в исследованиях дилтиазема [84].

* Антитромбоцитарные препараты

Активация и последующая агрегация тромбоцитов играют основную роль в развитии артериального тромбоза и рассматриваются как ключевые мишени при лечении ОКС. Антитромбоцитарную терапию следует начинать как можно раньше, чтобы снизить риск как острых ишемических осложнений, так и повторных атеротромботических событий.

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1), блокирует образование тромбоксана А2 и вызывает необратимую блокаду функции тромбоцитов. Однако для эффективноголечения и профилактики коронарного тромбоза необходимо ингибировать дополнительные пути агрегации тромбоцитов. Взаимодействие АДФ с P2Y12 рецепторами тромбоцитов играет важную роль в активации и агрегации тромбоцитов и усиливает начальный ответ клеток на повреждение сосудов. Блокаторы P2Y12 рецепторов широко применяют для лечения ОКС. Тиенопиридины клопидогрел и прасугрел - это пролекарства, которые превращаются в активные молекулы, необратимо связывающиеся с P2Y12 рецепторами. Новым препаратом является тикагрелор- производное пиримидина, которое после биотрансформации необратимо связывается с P2Y12 рецепторами, блокирует сигнальную систему АДФ и активацию тромбоцитов. Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов, предназначенные для внутривенного введения (абциксимаб, эптифибатид и тирофибан), оказывают действие на последний общий этап агрегации тромбоцитов.

В исследованиях, проводившихся 30 лет назад, было показано, что аспирин снижает частоту повторного ИМ и смерти у пациентов с нестабильной стенокардией [85]. Лечение рекомендуется начинать с нагрузочной дозы обычного аспирина (150-300 мг), который следует разжевать [84]. Альтернативный путь- внутривенное введение аспирина, однако эта форма препарата не изучалась в рандомизированных контролируемых исследованиях и не везде доступна. Суточная поддерживающая доза 75-100 мг по эффективности сопоставима с более высокими дозами, но реже вызывает желудочно-кишечные расстройства [87]; последние служат причиной отмены препарата у 1% больных. Аллергические реакции на аспирин (анафилактический шок, кожная сыпь и астматические реакции) встречаются редко (<0,5%). У части пациентов возможно десенсибилизация.

Тиклопидин был первым тиенопиридином, который изучался у пациентов с ОКС, однако позднее он был заменен клопидогрелом в связи с побочными эффектами. Сегодня тиклопидин можно применять у пациентов с аллергией на клопидогрел, хотя возможна перекрестная реактивность. В исследовании CURE лечение клопидогрелом в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг/сут в течение 9-12 мес в сочетании с аспирином привело к снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ или инсульта по сравнению с монотерапией аспирином у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у которых были повышены уровни сердечных биомаркеров или определялась депрессия сегмента ST, а также у пациентов в возрасте старше 60 лет без ИБС в анамнезе [88]. Снижение риска развития ИМ было достоверным. Благоприятный эффект был сопоставимым во всех подгруппах пациентов, отличавшихся по уровню сердечно-сосудистого риска, а также у пожилых людей, пациентов с отклонениями сегмента ST от изолинии, больных с повышенными и нормальными уровнями биомаркеров, перенесших и не перенесших ЧКВ, пациентов с диабетом. Эффект сохранялся в течение первых 30 дн, а также в последующие 11 месяцев [88].

В группе клопидогрела выявили увеличение частоты больших кровотечений, однако достоверное увеличение частоты угрожающих жизни и фатальных кровотечений отсутствовало [88]. Во всей когорте, включая пациентов, направленных на реваскуляризацию (ЧКВ или КШ), польза клопидогрела перевешивала риск кровотечений. Лечение клопидогрелом у 1000 пациентов позволяло избежать 21 случая сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта ценой 7 дополнительных случаев кровотечения, требующего трансфузии крови, и 4 дополнительных случаев угрожающих жизни кровотечений [89].

Фармакодинамический ответ на клопидогрел очень вариабельный, что связано с несколькими факторами, включая генетический полиморфизм. Клопидогрел превращается в активный метаболит в печени в два этапа, которые опосредуются изоферментами цитохрома Р450, включая CYP3A4 и CYP2C19. Кроме того, всасывание клопидогрела (и прасугрела) регулируется Р-гликопротеином, который представляет собой АТФ-зависимый эффлюксный насос и транспортирует различные молекулы через внеклеточные и внутриклеточные оболочки. В частности, он экспрессируется эпителиальными клетками кишечника, а повышенная экспрессия или функция Р-гликопротеина может отразиться на биодоступности лекарственных веществ, являющихся его субстратами. В результате эффективность образования активного метаболита клопидогрела значительно отличается у разных людей и зависит (в числе других факторов, таких как возраст, наличие диабета и функция почек) от генетических полиморфизмов, определяющих функцию Р-гликопротеина и CYP2C19 [91]. Хотя генетические тесты не являются рутинными в клинической практике, предпринимались попытки идентификации пациентов, плохо отвечающих на клопидогрел, на основании анализа функции тромбоцитов ex vivo [87].

Тикагрелор принадлежит к новому химическому классу (циклопентилтриазолопиримидины) и является пероральным обратимым ингибитором P2Y12 рецепторов с периодом полувыведения из плазмы около 12 ч. Оказывает более быстрое и постоянное действие.

В исследовании PLATO рандомизировали пациентов с ОКС без подъема сегмента ST среднего или высокого риска (которым планировалось консервативное или инвазивное лечение) или ИМ с подъемом сегмента ST (которым планировалось первичное ЧКВ). Пациентам назначали клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг/сут или тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг, а затем 90 мг два раза в день [80]. При выполнении ЧКВ пациентам разрешалось ввести дополнительно нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг (суммарная нагрузочная доза 600 мг) или плацебо и рекомендовалось ввести дополнительно 90 мг тикагрелора (или соответствующего плацебо), если ЧКВ выполняли более чем через 24 ч после приема первой нагрузочной дозы. Лечение продолжали в течение 12 мес (минимальная длительность составляла 6 мес, а медиана- 9 мес) [80]. В целом в исследование были включены 11 067 пациентов с ИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардией. Пациентов с ОКС в исследование включали в течение 24 ч после появления симптомов при наличии по крайней мере двух из следующих критериев: повышение биомаркеров некроза миокарда; ишемические изменения сегмента ST; повышенный риск (возраст ≥60 лет, ИМ или КШ в анамнезе, стеноз по крайней мере двух коронарных артерий ≥50%, цереброваскулярная болезнь, сахарный диабет, заболевание периферических сосудов или хроническая дисфункция почек). Во всей когорте частота комбинированной первичной конечной точки снизилась с 11,7% в группе клопидогрела до 9,8% в группе тикагрелора. Смертность от сосудистых причин снизилась с 5,1% до 4,0%.

Отмена антитромбоцитарных препаратов может привести к увеличению частоты рецидивирующих осложнений [83]. Прекращение двойной антитромбоцитарной терапии вскоре после имплантации стента повышает риск подострого его тромбоза, который характеризуется неблагоприятным прогнозом; смертность через 1 мес достигает 15-45%.

* Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов

Три блокатора GP IIb/IIIa рецепторов предназначены для внутривенного введения и принадлежат к различным классам: абциксимаб- фрагмент моноклональных антител, эптифибатид- циклический пептид, тирофибан- пептидомиметик.

Абциксимаб сравнивали с тирофибаном в исследовании TARGET, в котором у 2/3 пациентов имелся ОКС без подъема сегмента ST [88]. Абциксимаб превосходил тирофибан в стандартных дозах по эффективности в профилактике смерти, ИМ и неотложной реваскуляризации в течение 30 дн, однако через 6 месяцев разница была недостоверной [89]. Дополнительные исследования, в которых тирофибан применяли в более высоких дозах в различных ситуациях, результаты мета-анализа показали, что тирофибан в высокой дозе (25 мг/кг в виде болюса, а затем инфузия) по эффективности сопоставим с абциксимабом [88]. Сравнительные исследования эптифибатида не проводились.

* Комбинация блокаторов GP IIb/IIIa рецепторов с аспирином и ингибиторами P2Y12

Данные о пользе присоединения блокатора GP IIb/IIIa рецепторов к комбинированной терапии аспирином и блокатором P2Y12 рецепторов при ОКС без подъема сегмента ST ограниченны. В исследовании ISAR-REACT-2 были рандомизированы 2 022 пациента высокого риска с ОКС без подъема сегмента ST, которым после приема аспирина и клопидогрела в дозе 600 мг вводили абциксимаб или плацебо во время ЧКВ. Доля пациентов с сахарным диабетом в двух группах была сопоставимой (в среднем 26,5%); у 52% больных был повышен уровень тропонина, а у 24,1% имелся ИМ в анамнезе. Суммарная частота смерти, ИМ или неотложной реваскуляризации целевого сосуда в течение 30 дн в группе абциксимаба была значительно ниже, чем в группе плацебо (8,9% и 11,9%). Снижение риска произошло в основном за счет уменьшения риска смерти и нефатального ИМ. [91]

* Антикоагулянты

Антикоагулянты применяют у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST для ингибирования образования и/или активности тромбина и для профилактики тромбообразования. Установлена эффективность антикоагулянтов в сочетании с блокаторами функции тромбоцитов, а комбинированная терапия была более эффективной, чем монотерапия обоими средствами [92].

1. Непрямые ингибиторы каскада коагуляции

Единственным селективным ингибитором активированного фактора Х (фактора Ха) является фондапаринукс. Он ингибирует фактор Ха вследствие обратимого, высокоаффинного и неконвалентного связывания с антитромбином. При лечении фондапаринуксом нет необходимости в подборе дозы и контроле анти-Ха активности. Фондапаринукс не оказывает существенного влияния на стандартные показатели антикоагуляции, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ), активированное время свертывания (АВС), уровень протромбина и тромбиновое время. При ОКС фондапаринукс рекомендуется применять в фиксированной дозе 2,5 мг/сут. Эта доза была выбрана на основании результатов исследования PENTUA (дозо-определяющем исследовании фондапаринукса) и изучалась в двух крупных исследованиях III фазы (OASIS-5 и OASIS-6) [93]. В исследовании PENTUA доза 2,5 мг по эффективности и безопасности была по крайней мере сопоставима с более высокими дозами. Фондапаринукс применяли также в дозах 2,5 и 5 мг внутривенно при плановых и неотложных ЧКВ.

1. Низкомолекулярные гепарины - это производные гепарина с молекулярной массой от 2000 до 10000 Да. Они характеризуются сбалансированной анти-Ха и анти-IIa активностью, которая зависит от молекулярной массы препарата. При увеличении последней повышается анти-IIa активность. При мета-анализе всех исследований, в которых изучались эноксапарин и нефракционированный гепарин, в целом у 21 946 пациентов достоверной разницы смертности через 30 дн не выявлено (3,0% и 3,0%, соответственно). [94]

Антикоагуляцию и двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и блокатором P2Y12 рецепторов рекомендуется начинать сразу после развития ОКС без подъема сегмента ST. Антикоагуляцию продолжают только в острую фазу, а двойную антитромбоцитарную терапию рекомендуется проводить в течение 12 мес как после стентирования, так и без стентирования. У значительной части пациентов (6-8%) с ОКС без подъема сегмента ST имеются показания к длительной терапии пероральными антагонистами витамина К, в том числе фибрилляция предсердий со средним или высоким риском тромбоэмболических осложнений, протез клапана сердца или ВТЭ. Двойная антитромботическая терапия (аспирин или клопидогрел+антагонист витамина К) или тройная терапия (аспирин, клопидогрел и антагонист витамина К) сопровождается 3-4-кратным увеличением частоты больших кровотечений. Около половины спонтанных кровотечений являются желудочно-кишечными, поэтому следует назначать ингибиторы протонной помпы с целью гастропротекции.

* Реваскуляризация коронарных артерий

Реваскуляризация у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST приводит к купированию симптомов, сокращению длительности госпитализации и улучшению прогноза. Стратификацию риска следует проводить как можно раньше, чтобы быстро выделить пациентов высокого риска и сократить срок до инвазивного лечения. Однако с точки зрения риска и прогноза пациенты с ОКС без подъема сегмента ST представляют собой неоднородную группу больных. Среди них могут быть пациенты группы низкого риска, у которых возможны консервативное лечение и выборочное инвазивное вмешательство, и больные с высоким риском смерти и сердечно-сосудистых исходов, которых следует быстро направлять на ангиографию и реваскуляризацию. В связи с этим стратификация риска имеет ключевое значение для выбора оптимальной стратегии ведения. Риск оценивают на основании общепринятых факторов риска и/или с помощью специальных индексов, таких как GRACE [95].

При мета-анализе 7 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали рутинную ангиографию с последующей реваскуляризацией и выборочное инвазивное лечение, было выявлено недостоверное снижение смертности и достоверное снижение риска ИМ на фоне инвазивной стратегии лечения [87]. В последнем мета-анализе 8 рандомизированных исследований отмечено значительное снижение риска смерти, ИМ или повторной госпитализации через 1 год у пациентов с ОКС, которым проводилось инвазивное лечение [94].

У большинства пациентов с поражением нескольких артерий обычно начинают с ЧКВ на артерии, поражение которой было причиной развития ОКС. Этот подход не сравнивали со стентированием нескольких сосудов в рандомизированных исследованиях. Однако при анализе крупной базы данных, включающей в себя 105 866 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у которых имелось поражение нескольких коронарных артерий, были сопоставлены результаты ЧКВ на нескольких и одном сосуде [94]. Вмешательство на нескольких артериях реже было успешным, однако госпитальная летальность и частота осложнений были сопоставимыми, хотя результаты длительного наблюдения отсутствуют. КШ сравнивали с ЧКВ у пациентов с поражением нескольких коронарных артерий, которые были включены в исследование ACUITY [96]. У пациентов, которым проводили ЧКВ, была ниже частота инсульта, ИМ, кровотечений и повреждения почек. Смертность через 1 месяц и 1 год была сходной в двух группах, однако через 1 месяц и 1 год после ЧКВ выявили значительное увеличение частоты внеплановой реваскуляризации.

# ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

## 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Обследовано 79 больных, проходящих лечение в СПб ГБУЗ «ГМПБ№2» в период с января 2016 года по ноябрь 2018 года, которым был поставлен диагноз ИМ без подъема сегмента ST. Средний возраст пациентов составил 65,5±1,3 года, мужчин- 51,9%.

Критерии включения:

1. Возраст (от 40 до 95 лет)
2. Подтвержденное развитие ОКС на ДГЭ
3. Поступление пациента по скорой помощи, без перевода из другого стационара
4. Проведение КАГ в данном стационаре после поступления
5. По результатам КАГ- стеноз от 0 до 90% целевой (инфаркт-связанной) артерии
6. Измерение уровня тропонина за время госпитализации (не менее 3 раз)
7. Проведение ЭКГ не менее 2 раз за госпитализацию
8. Проведение ЭХО-КГ на госпитальном этапе
9. Госпитализация закончилась выпиской, не смертью
10. Прописка СПб
11. Нет отказа от терапии
12. Применение какой-либо терапии по поводу сердечно-сосудистой патологии до госпитализации

Критерии исключения:

1. Тяжелые коморбидные состояния (онкологические заболевания, НХЗЛ;
2. Воспалительные заболевания миокарда и перикарда в анамнезе;
3. Первичные кардиомипатии;
4. Имплантированные на постоянной основе искусственные водители ритма.

Пациенты дали согласие на обработку своих персональных данных.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице .

Таблица 2.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Значение |
| Возраст, лет ± ст. отклонение | 65,5±1,3 |
| Мужчины, % | 51,9 |
| СД, % | 27,8 |
| ФП, % | 29,1 |
| Креатинин, мкмоль/л ± ст. отклонение | 95,1±5,02 |
| ПИКС, % | 32,9 |
| Проведение КАГ в стационаре, % | 81 |
| Экстренное проведение ЧКВ, % | 46,8 |
| ГБ, % | 86,1 |
| Доля пациентов, имеющая стеноз целевой артерии >50%, % | 57 |
| СКФ < 60 мл/мин, % | 41,8 |
| Доля пациентов, имеющая многососудистое поражение, % | 45,6 |
| Доля пациентов, имеющая крупноочаговое поражение, % | 48,1 |

Из таблицы №2 следует, что для обследованной когорты пациентов характерен такой типичный для больных ОИМ набор свойств, как высокая распространенность ГБ и умеренное преобладание мужчин. Почти треть пациентов ранее переносила ИМ. Лишь чуть более чем у половин больных по результатам КАГ выявлено значимое стенозирование целевой артерии. Средний уровень креатинина у всех обследуемых составил 95,1±5,02мкмоль/л. КАГ проведена в стационаре у 81%, из них экстренная ЧКВ инфарктзависисмой артерии- 46,8%. При этом стеноз целевой артерии наблюдался у 57% больных. Многососудистое поражение (наличие стеноза >50% в 2 и более коронарных артериях) отмечалось у 45,6%. При этом крупноочаговое поражение миокарда (2 и более сегментов) было зафиксировано у 48,1%.

Профиль фоновых заболеваний в обследованной выборке выглядел следующим образом:

* Гипертоническая болезнь (ГБ) была отмечена у 86,1% больных
* Сахарный диабет у 27,8 %
* Фибрилляция предсердий у 29,1%
* ИМ в анамнезе на момент поступления в стационар- 32,9%
* Средний уровень креатинина у всех обследуемых составил 95,1±5,02мкмоль/л
* КАГ проведена в стационаре у 82,5%, из них экстренная ЧКВ инфарктзависисмой артерии- 48,8%
* Стеноз целевой артерии наблюдался у 55,8% больных.

В качестве результирующего признака была выбрана комбинированная конечная точка (ККТ), включающая фатальные и не фатальные сердечно-сосудистые события, повторные госпитализации, как связанные с повторным ИМ, так и по причине ухудшения состояния на фоне сопутствующих заболеваний, а также проведение ЧКВ.

## 2.2. Методы исследования

Всем больным выполнялось комплексное обследование, включавшее анализ жалоб, анамнеза, врачебный осмотр, общеклиническое и биохимическое исследование крови, общий анализ мочи и инструментальные методы исследования. Все исследования проводились по единым методикам.

Общеклиническое исследование крови включало определение количества эритроцитов, лейкоцитов, уровня гемоглобина и скорости оседания эритроцитов. Биохимическое исследование крови включало определение уровня АСТ, АЛТ, общего билирубина, глюкозы, креатинина, тропонина, показатели электролитного баланса- калий, магний, натрий, кальций. Также анализировалось состояние липидного обмена (общий холестерин, липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицериды) и показатели гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, МНО. Инструментальные методы обследования включали: регистрацию ЭКГ в динамике и ЭКГ-мониторирование, ЭХО-КГ, КАГ.

## 2.3. Методы статистической обработки результатов

Все необходимые для исследования показатели были введены в программу Microsoft Office Exсel 2017, в которой осуществлялось хранение, редактирование, предварительный статистический анализ данных и подготовка их к проведению анализа. Работа производилась с использованием персонального компьютера.

Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась с помощью программы Statistica 6.0.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок, стандартного отклонения. Достоверность различий оценивали с помощью t- критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при р <0,05.

# ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Глава 3.1. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда 2 типа на стационарном этапе лечения

Для оценки особенностей клинического течения острого инфаркта миокарда 2 типа на стационарном этапе лечения нами анализировались отдельные выборки по признакам, известным неблагоприятной прогностической значимостью в отношении кратковременного и

долговременного кардиологического прогноза. Каждый из отмеченных признаков учитывался дихотомически (0-1), выступая в качестве групповой переменной.

К ним были отнесены:

- пол (выборка женщин, n = 38, выборка мужчин, n = 41)

Таблица 3.

Распределение показателей в зависимости от пола

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Ж | М | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 68,39 | 62,73 | 2,24 | 0,02 | 38 | 41 |
| СД, % | 32 | 24 | 0,7 | 0,4 | 38 | 41 |
| Креатинин, ммоль\л | 91,92 | 98,07 | -0,6 | 0,5 | 38 | 41 |
| СКФ, мл\мин | 64,42 | 60,9 | 0,78 | 0,4 | 38 | 41 |
| СКФ <60, % | 42 | 41 | 0,05 | 0,9 | 38 | 41 |
| ФП, % | 29 | 29 | -0,03 | 0,9 | 38 | 41 |
| ПИКС, % | 34 | 32 | 0,2 | 0,8 | 38 | 41 |
| ГБ, % | 79 | 93 | -1,7 | 0,07 | 38 | 41 |
| КАГ, % | 74 | 88 | -1,6 | 0,1 | 38 | 41 |
| Стеноз целевой артерии, % | 34,2 | 55,5 | -2,5 | 0,01 | 38 | 41 |
| Стеноз > 50 % | 45 | 68 | -2,14 | 0,03 | 38 | 41 |

Продолжение таблицы 3.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Многососудистое поражение, % | 42 | 49 | -0,58 | 0,55 | 38 | 41 |
| Экстренное ЧКВ, % | 34 | 59 | -2,2 | 0,03 | 38 | 41 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 52 | 44 | 0,5 | 0,59 | 27 | 27 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 53 | 44 | 0,7 | 0,44 | 38 | 41 |
| Тропонин I max, пг\мл | 6501,26 | 3612,34 | 1,32 | 0,18 | 34 | 41 |
| Аспирин, % | 87 | 78 | 1,01 | 0,31 | 38 | 41 |
| P2Y12инг, % | 87 | 100 | -2,46 | 0,01 | 38 | 41 |
| НОАК+варфарин, % | 24 | 17 | 0,72 | 0,47 | 38 | 41 |
| Статины, % | 92 | 98 | -1,09 | 0,27 | 38 | 41 |

Средний возраст мужчин и женщин в данных группах отличался, женщины были старше мужчин на 6 лет (средний возраст женщин 68,4 лет, мужчин- 62,7 лет) при значения р=0,02. Такие отягощающие заболевания, как сахарный диабет, ФП, перенесенный ранеее ИМ, ГБ встречались практически в равном соотношении как у женщин, так и у мужчин. Уровень креатинина и скорость клубочковой фильтрации так же не имеет особых различий. Однако, у женщин реже встречался стеноз целевой артерии, в отличии от мужчин (34,2 % против 55,5 %, при р=0,01), также, как и показатель гемодинамической значимости (45% против 68%, при р=0,03). Исходя из сказанного, также и экстренное ЧКВ проводилось чаще у мужчин (59% против 34%, при р=0,03). При этом средний уровень тропонина I у женщин отмечался выше (6501,3 против 3612,3).

Рисунок 3. Распределение показателей в зависимости от пола

- наличие сахарного диабета в анамнезе (выборка без сахарного диабета, n=57, выборка с сахарным диабетом, n= 22)

Таблица 4.

Распределение показателей в зависимости от наличия сахарного диабета

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Без СД | СД | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 64,05 | 69,9 | -1,77 | 0,08 | 57 | 22 |
| Пол (М), % | 54 | 45 | 0,7 | 0,48 | 57 | 22 |
| Креатинин, ммоль\л | 85,02 | 121,3 | -3,45 | 0,0008 | 57 | 22 |
| СКФ, мл\мин | 66,2 | 53,3 | 2,6 | 0,008 | 57 | 22 |
| СКФ< 60 мл\мин, % | 37 | 55 | -1,43 | 0,15 | 57 | 22 |
| ФП, % | 25 | 41 | -1,43 | 0,15 | 57 | 22 |
| ПИКС, % | 28 | 45 | -1,47 | 0,14 | 57 | 22 |
| ГБ, % | 86 | 86 | -0,045 | 0,9 | 57 | 22 |
| КАГ, % | 82 | 77 | 0,52 | 0,6 | 57 | 22 |
| Стеноз целевой артерии, % | 50,1 | 32,7 | 1,8 | 0,07 | 57 | 22 |

Продолжение таблицы 4.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стеноз> 50%, % | 63 | 41 | 1,8 | 0,07 | 57 | 22 |
| Многососудистое поражение, % | 44 | 50 | -0,48 | 0,6 | 57 | 22 |
| Экстренное ЧКВ, % | 51 | 36 | 1,15 | 0,25 | 57 | 22 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 50 | 43 | 0,45 | 0,6 | 40 | 14 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 46 | 55 | -0,7 | 0,4 | 57 | 22 |
| Тропонин I max, пг\мл | 4414,4 | 6227,2 | -0,7 | 0,4 | 54 | 21 |
| Аспирин, % | 88 | 68 | 2,06 | 0,04 | 57 | 22 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 91 | 100 | -1,43 | 0,1 | 57 | 22 |
| НОАК или варфарин, % | 14 | 36 | -2,25 | 0,02 | 57 | 22 |
| Статины, % | 95 | 95 | -0,12 | 0,8 | 57 | 22 |

Средний возраст пациентов, не имеющих сахарный диабет составил 64,05 лет, а пациенты в выборке с сахарным диабетом имели средний возраст 69,9 лет, при р=0,08. Уровень креатинина у пациентов с сахарным диабетом значительно отличается от выборки больных без данной патологии (121, 27 против 85,02, при р=0,0008), соответственно и снижение СКФ менее 60 отмечается чаще у выборки пациентов с сахарным диабетом (55 % против 37%). Такие нарушения ритма, как ФП пароксизмальная и постоянная форма чаще встречалась у пациентов с сахарным диабетом (41 % против 25%), соответственно и прием антикоагулянтов (НОАК или варфарин) чаще применялся у данной группы (36% против 14%).

Рисунок 4. Распределение показателей в зависимости от наличия сахарного диабета

- пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий (выборка без ФП, n=56, выборка с ФП, n=23).

Таблица 5.

Распределение показателей в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | ФП | Без ФП | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст | 68,87 | 64,05 | 1,7 | 0,09 | 23 | 56 |
| Пол (М), % | 52 | 52 | 0,03 | 0,9 | 23 | 56 |
| СД,% | 39 | 23 | 1,4 | 0,15 | 23 | 56 |
| Креатинин,% | 115,8 | 86,6 | 2,7 | 0,007 | 23 | 56 |
| СКФ мл\мин | 55,5 | 65,5 | -2,07 | 0,04 | 23 | 56 |
| СКФ < 60 мл\мин, % | 52 | 38 | 1,1 | 0,2 | 23 | 56 |
| ПИКС, % | 35 | 32 | 0,2 | 0,8 | 23 | 56 |
| ГБ, % | 83 | 88 | -0,5 | 0,5 | 23 | 56 |
| КАГ, % | 57 | 91 | -3,8 | 0,0002 | 23 | 56 |
| Стеноз целевой артерии, % | 24,7 | 53,6 | -3,1 | 0,002 | 23 | 56 |

Продолжение таблицы 5.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стеноз > 50%, % | 30 | 68 | -3,2 | 0,001 | 23 | 56 |
| Многососудистое поражение, % | 35 | 50 | -1,2 | 0,22 | 23 | 56 |
| Экстренное ЧКВ, % | 22 | 57 | -2,9 | 0,003 | 23 | 56 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 38 | 51 | -0,7 | 0,43 | 13 | 41 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 39 | 52 | -1,01 | 0,3 | 23 | 56 |
| Тропонин I max, пг\мл | 2593,6 | 5827,5 | -1,3 | 0,18 | 21 | 54 |
| Аспирин, % | 57 | 93 | -4,2 | 0,00006 | 23 | 56 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 91 | 95 | -0,5 | 0,5 | 23 | 56 |
| НОАК или варфарин, % | 2 | 65 | 9,02 | 0,0001 | 23 | 56 |
| Статины, % | 87 | 98 | -2,1 | 0,03 | 23 | 56 |

Рисунок 5. Распределение показателей в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Отличий в данных двух выборках по среднему показателю возраста явных не было (68, 8 лет в группе с ФП против 64,1 лет в группе без ФП). Сахарный диабет у пациентов с ФП встречался чаще (39% против 23%). Уровень креатинина в выборке пациентов без ФП был ниже (86,6 против 115,8, при р=0,007), соответственно и показатель СКФ в данной группе был выше (65,5 против 55,5, при р=0,04). ГБ и перенесенный ранее ИМ встречались в равной доли в обеих выборках (83% и 88% по ГБ, и 35% и 32% по ПИКС соотвственно). Однако, в группе пациентов без ФП чаще проводилась КАГ (91% против 57%, при р=0,0002), при этом выявление стеноза целевой артерии тоже было чаще (53,6 % против 24,8%, при р=0,002), показатель гемодинамической значимости у данной стеноза был выше в выборке пациентов без ФП в анамнезе (68% против 30%, при р=0,002), исходя из этого и эстренное ЧКВ проводилось чаще в группе без ФП (57% против 22%, при р=0,004). Также стоит отметить, что в выборке пациентов с ФП в анамнезе чаще проводилась антикоагулянтная терапия (65% против 2%), но проведение двойной дезагрегантной терапии реже (57% против 93%, при р=0,00007).

- по наличию ХБП (выборка пациентов с СКФ > 60 мл\мин, n=46, выборка пациентов с СКФ < 60 мл\мин, n= в с СКФ < 60 мл\мин, n= 33)

Таблица 6.

Распределение показателей в зависимости от СКФ

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | СКФ > 60 мл\мин | СКФ < 60 мл\мин | | t-value | | p | | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 62,3 | 69,8 | | -3,002 | | 0,003 | | 46 | 33 |
| Пол (М), % | 52 | 51 | | 0,05 | | 0,95 | | 46 | 33 |
| СД, % | 21,7 | 36,4 | | -1,43 | | 0,15 | | 46 | 33 |
| Креатинин, ммоль\л | 73,9 | 124,6 | | -6,0004 | | 0,0001 | | 46 | 33 |
| ФП, % | 23,9 | 36,4 | | -1,2 | | 0,23 | | 46 | 33 |
| ПИКС, % | 28,3 | 39,4 | | -1,03 | | 0,3 | | 46 | 33 |
| ГБ, % | 82,6 | 91 | | -1,04 | | 0,3 | | 46 | 33 |
| КАГ, % | 87 | 72,7 | | 1,5 | | 0,11 | | 46 | 33 |
| Стеноз > 50%, % | 63 | 48,5 | | 1,28 | | 0,2 | | 46 | 33 |
| Многососудистое поражение, % | 47,8 | 42,4 | | 0,47 | | 0,63 | | 46 | 33 |
| Экстренное ЧКВ, % | 50 | 42,4 | | 0,65 | | 0,5 | | 46 | 33 |
| ЭКГ очаговость | 65,2 | 72,7 | | -0,7 | | 0,4 | | 46 | 33 |
| Мелко и крупноочаговость, % | 30,4 | | 36,4 | | -0,54 | | 0,5 | 46 | 33 |
| Эхо очаговость, % | 37 | | 63,6 | | -2,3 | | 0,01 | 46 | 33 |
| Тропонин I мах, пг\мл | 4650,3 | | 5287,1 | | -0,2 | | 0,7 | 43 | 32 |
| Аспирин, % | 82,6 | | 81,8 | | 0,08 | | 0,9 | 46 | 33 |

Продолжение таблицы 6.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| P2Y12 ингибиторы, % | 93,5 | 94 | -0,08 | 0,9 | 46 | 33 |
| НОАК или варфарин, % | 13 | 30,3 | -1,9 | 0,06 | 46 | 33 |
| Статины, % | 95,7 | 94 | 0,33 | 0,73 | 46 | 33 |

Пациенты, у которых было выявлено снижение СКФ, были старше пациентов с нормальной СКФ (69 против 62 лет соответственно). По полу значимых различий не было выявлено. СД встречался чаще у пациентов со сниженной СКФ (36,4% против 21,7%). Уровень креатинина у пациентов с СКФ меньше 60 был значительно выше (124, 6 ммоль\л против 73,9 ммоль\л). Такие коморбидные заболевания, как ФП, перенесенный ранее ИМ, ГБ встречались чаще у пациентов со сниженной СКФ (36% против 23,9%; 39,4% против 28,3%; 91% против 82,6%).

Рисунок 6. Распределение показателей в зависимости от СКФ

-перенесенный ранее ИМ (выборка без перенесенного ранее ИМ, n = 26, выборка c перенесенным ранее ИМ, n = 53)

Таблица 7.

Распределение показателей в зависимости от ранее перенесенного ИМ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Без ПИКС | ПИКС | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 64,34 | 67,73 | -1,23 | 0,21 | 53 | 26 |
| Пол (М), % | 53 | 50 | 0,23 | 0,81 | 53 | 26 |
| СД, % | 23 | 38 | -1,47 | 0,14 | 53 | 26 |
| Креатинин, ммоль\л | 94,7 | 95,8 | -0,1 | 0,91 | 53 | 26 |
| СКФ, мл\мин | 63,8 | 60,08 | 0,78 | 0,43 | 53 | 26 |
| СКФ < 60 мл\мин, % | 38 | 50 | -1,03 | 0,30 | 53 | 26 |
| ГБ, % | 81 | 96 | -1,8 | 0,07 | 53 | 26 |
| КАГ, % | 81 | 81 | 0,03 | 0,96 | 53 | 26 |
| Стеноз целевой артерии, % | 49,3 | 37,12 | 1,3 | 0,19 | 53 | 26 |
| Стеноз более 50%, % | 62 | 46 | 1,35 | 0,17 | 53 | 26 |
| Многососудистое поражение, % | 45 | 46 | -0,07 | 0,94 | 53 | 26 |
| Экстренное ЧКВ, % | 51 | 38 | 1,03 | 0,30 | 53 | 26 |
| ЭКГ\_очаговость (0-нет, 1-да) | 64 | 77 | -1,14 | 0,25 | 53 | 26 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 44 | 55 | -0,76 | 0,44 | 34 | 20 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 42 | 62 | -1,68 | 0,09 | 53 | 26 |
| Тропонин I max, пг\мл | 5401,6 | 4017,9 | 0,6 | 0,54 | 49 | 26 |

Продолжение таблицы 7.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Аспирин, % | 87 | 73 | 1,5 | 0,13 | 53 | 26 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 92 | 96 | -0,62 | 0,5 | 53 | 26 |
| НОАК или варфарин, % | 15 | 31 | -1,63 | 0,10 | 53 | 26 |
| Статины, % | 92 | 100 | -1,43 | 0,15 | 53 | 26 |

Различия по возрасту в данных двух группах минимальные (64,3 лет в группе без ПИКС против 67,7 лет с ПИКС), как и по показателю уровня креатинина и СКФ (94, 7 и 95,8 по значению креатинина соответстнно, 63,8 и 60,1 по СКФ). КАГ проводилась в обеих группах в равной доле (81%), тем не менее стеноз целевой артерии чаще встречался у пациентов группы без ПИКС (49,3% против 37,1%). Многососудистые поражения встречались в данных выборках практически в равной доли (45% и 46% соответственно). Стоит отметить, что пациенты в выборке с перенесенным ранее ИМ чаще были повторно госпитализированы по поводу кардиоваскулярных катастроф (83% против 34%, при р=0,004), что и отображается на комбинированной конечной точке нашего исследования (83% против 48%, при р=0,04).

- наличие гемодинамически значимого стеноза при КАГ (выборка без гемодинамически значимого стеноза, n = 34, выборка с гемодинамически значимым стенозом, n = 45)

Таблица 8.

Распределение показателей в зависимости от наличия гемодинамически значимого стеноза

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Стеноз целевой артерии < 50% | Стеноз целевой артерии > 50% | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 68,6 | 63,07 | 2,17 | 0,03 | 34 | 45 |
| Пол (М), % | 38 | 62 | -2,14 | 0,03 | 34 | 45 |
| СД, % | 38 | 20 | 1,8 | 0,07 | 34 | 45 |
| Креатинин, ммоль\л | 103,91 | 88,47 | 1,5 | 0,12 | 34 | 45 |
| СКФ, мл\мин | 59,71 | 64,78 | -1,12 | 0,26 | 34 | 45 |
| СКФ <60 мл\мин, % | 50 | 36 | 1,28 | 0,2 | 34 | 45 |
| ГБ, % | 79 | 91 | -1,48 | 0,14 | 34 | 45 |
| Многососудистое поражение, % | 24 | 62 | -3,65 | 0,0004 | 34 | 45 |
| Экстренное ЧКВ, % | 3 | 80 | -10,4 | 0,0001 | 34 | 45 |
| ЭКГ\_очаговость (0-нет, 1-да) | 56 | 78 | -2,1 | 0,03 | 34 | 45 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 47 | 49 | -0,08 | 0,93 | 19 | 35 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 41 | 53 | -1,06 | 0,2 | 34 | 45 |
| Тропонин I max, пг\мл | 4057,1 | 5531,4 | -0,6 | 0,5 | 31 | 44 |
| Аспирин, % | 71 | 91 | -2,4 | 0,017 | 34 | 45 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 91 | 96 | -0,7 | 0,43 | 34 | 45 |

Продолжение таблицы 8.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| НОАК или варфарин, % | 32 | 11 | 2,37 | 0,01 | 34 | 45 |
| Статины, % | 88 | 100 | -2,4 | 0,01 | 34 | 45 |

Пациенты, не имеющие стеноза целевой артерии более 50%, были старше, чем пациенты со значимым стенозом (68,6 лет против 63,1 лет, при р=0,03). У мужчин чаще встречается значимый стеноз, чем у женщин (62 % против 38%, при р=0,03). Многососудистое поражение в большем проценте случаев встречалось в выборке пациентов, имеющих гемодинамически значимый стеноз (62% против 24%, при р=0,0004), также и экстренное ЧКВ данным пациентам проводилась чаще (80% против 3%), соответственно и последующая двойная дезагрегантная терапия, а в частности прием аспирина, проводилась чаще (91% против 71%, при р=0,01). Всем пациентам из выборки значимого стеноза были назначены статины (100% против 88%, при р=0,01).

Рисунок 7. Распределение показателей в зависимости от наличия гемодинамически значимого стеноза

- многососудистое поражение, (выборка с отсутствием многососудистого поражения, выявленного на КАГ, n = 43, выборка с обнаруженным многососудистым поражением, n = 36)

Таблица 9.

Распределение показателей в зависимости от наличия многососудистого поражения

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Без ПИКС | ПИКС | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 66,67 | 64 | 1,03 | 0,3 | 43 | 36 |
| Пол (М), % | 49 | 56 | -0,58 | 0,55 | 43 | 36 |
| СД, % | 26 | 31 | -0,48 | 0,6 | 43 | 36 |
| Креатинин, ммоль\л | 100,3 | 88,8 | 1,14 | 0,25 | 43 | 36 |
| СКФ, мл\мин | 60,9 | 64,5 | -0,8 | 0,42 | 43 | 36 |
| СКФ< 60, мл\мин, % | 44 | 39 | 0,47 | 0,63 | 43 | 36 |
| ФП, % | 35 | 22 | 1,2 | 0,22 | 43 | 36 |
| ПИКС, % | 33 | 33 | -0,07 | 0,94 | 43 | 36 |
| ГБ, % | 84 | 89 | -0,65 | 0,51 | 43 | 36 |
| КАГ, % | 65 | 100 | -4,33 | 0,00004 | 43 | 36 |
| КАГ\_цел\_артерия (0-нет, 1-ПМЖА, 2-ОА, 3-ПКА 4-ЛКА) | 0,63 | 1,42 | -3,4 | 0,0009 | 43 | 36 |
| Стеноз целевой артерии, % | 30,8 | 62,5 | -3,9 | 0,0002 | 43 | 36 |
| Стеноз > 50%, % | 40 | 78 | -3,6 | 0,0004 | 43 | 36 |
| Экстренное ЧКВ, % | 30 | 67 | -3,42 | 0,0009 | 43 | 36 |

Продолжение таблицы 9.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЭКГ\_очаговость (0-нет, 1-да) | 56 | 83 | | -2,7 | | 0,008 | | 43 | | 36 | |
| Крупноочаговый ИМ, % | 50 | | 47 | | 0,2 | | 0,8 | | 24 | | 30 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 47 | | 50 | | -0,3 | | 0,7 | | 43 | | 36 |
| Тропонин I max, пг\мл | 3850,8 | | 6146,1 | | -1,05 | | 0,2 | | 40 | | 35 |
| Аспирин, % | 77 | | 89 | | -1,4 | | 0,16 | | 43 | | 36 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 91 | | 97 | | -1,18 | | 0,24 | | 43 | | 36 |
| НОАК или варфарин, % | 21 | | 19 | | 0,16 | | 0,8 | | 43 | | 36 |
| Статины, % | 91 | | 100 | | -1,8 | | 0,06 | | 43 | | 36 |

Возрастных отличий у пациентов двух выборок практически нет (66,7 лет средний возраст пациентов без многососудистого поражения против 64 лет соответственно). По половой принадлежности также различия минимальны. Тем не менее, у пациентов выборки многососудистое поражение в 100% случаев проводилась КАГ, в отличии от выборки без многососудистого поражения (65%). Также у пациентов со с многососудистым поражением в 2 раза чаще был выявлен гемодинамически значимый стеноз целевой артерии (62,5% против 30,8% соответственно), из этого следует что и частота проведения экстренного ЧКВ данной группе пациентов проводилась чаще (67% против 30%, при р=0,0009).

- проведение экстренного ЧКВ (выборка пациентов, которым не проводилась экстренная ЧКВ, n=42, выборка пациентов, которым проводилась экстренная ЧКВ, n=37)

Таблица 10.

Распределение показателей в зависимости от экстренного проведения ЧКВ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Не проведено экстренно ЧКВ | Проведено экстренно ЧКВ | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 68,64 | 61,84 | 2,7 | 0,007 | 42 | 37 |
| Пол (М), % | 40 | 65 | -2,2 | 0,03 | 42 | 37 |
| СД, % | 33 | 22 | 1,1 | 0,25 | 42 | 37 |
| Креатинин, ммоль\л | 98,2 | 91,5 | 0,6 | 0,51 | 42 | 37 |
| СКФ, мл\мин | 62,4 | 62,8 | -0,09 | 0,9 | 42 | 37 |
| СКФ< 60, мл\мин, % | 45 | 38 | 0,6 | 0,5 | 42 | 37 |
| ГБ, % | 81 | 92 | -1,4 | 0,16 | 42 | 37 |
| Многососудистое поражение, % | 29 | 65 | -3,4 | 0,0009 | 42 | 37 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 46 | 50 | -0,3 | 0,7 | 24 | 30 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 40 | 57 | -1,4 | 0,15 | 42 | 37 |
| Тропонин I max, пг\мл | 3878,8 | 5993,3 | -0,9 | 0,33 | 38 | 37 |
| Аспирин, % | 71 | 95 | -2,7 | 0,006 | 42 | 37 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 88 | 100 | -2,2 | 0,03 | 42 | 37 |

Продолжение таблицы 10.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| НОАК или варфарин, % | 29 | 11 | 1,9 | 0,05 | 42 | 37 |
| Статины, % | 90 | 100 | -1,9 | 0,05 | 42 | 37 |
| ФП, % | 43 | 14 | 2,9 | 0,003 | 42 | 37 |
| ПИКС, % | 38 | 27 | 1,03 | 0,3 | 42 | 37 |
| КАГ, % | 64 | 100 | -4,47 | 0,00002 | 42 | 37 |
| Стеноз > 50%, % | 16,1 | 78,3 | -11,73 | 0,00001 | 42 | 37 |

Средний возраст пациентов, которым проводилось экстренное ЧКВ, был 61,8 лет, а которым не проводилось- 68,6 лет. Мужчинам чаще проводили ЧКВ, а перед проведением значимо чаще обнаруживалось многососудистое поражение (65% против 29%, при р=0,0009). Также гемодинамически значимый стеноз в выборке с проведением ЧКВ выявляли гораздо больше (97% против 21%). Данным пациентам после проведения ЧКВ достоверно чаще проводили двойную дезагрегантную терапию.

Рисунок 8. Распределение показателей в зависимости от экстренного проведения ЧКВ

-достоверные ЭХО-признаки перенесенного ранее крупночагового ИМ (выборка пациентов, у которых не обнаружены ЭХО-признаки, n=41, выборка пациентов, у которых обнаружены ЭХО-признаки, n=38)

Таблица 11.

Распределение показателей в зависимости от ЭХО-признаков очаговости ранее перенесенного ИМ

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Без ЭХО-признаков | Наличие ЭХО-признаков | t-value | | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 65,37 | 65,5 | -0,07 | | 0,9 | 41 | 38 |
| Пол (М),% | 56 | 47 | 0,76 | | 0,4 | 41 | 38 |
| СД, % | 24 | 32 | -0,7 | 0,4 | | 41 | 38 |
| Креатинин, ммоль\л | 87,8 | 102,9 | -1,5 | 0,1 | | 41 | 38 |
| СКФ, мл\мин | 66,8 | 57,9 | 2,03 | 0,04 | | 41 | 38 |
| СКФ< 60 мл\мин, % | 29 | 55 | -2,3 | 0,01 | | 41 | 38 |

Продолжение таблицы 11.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ФП, % | 34 | 24 | 1,01 | 0,31 | | 41 | 38 |
| ПИКС, % | 24 | 42 | -1,6 | 0,09 | | 41 | 38 |
| ГБ, % | 76 | 97 | -2,9 | 0,004 | | 41 | 38 |
| КАГ, % | 78 | 84 | -0,69 | 0,4 | | 41 | 38 |
| Стеноз целевой артерии, % | 41,9 | 48,8 | -0,77 | 0,4 | | 41 | 38 |
| Стеноз > 50%, % | 51 | 63 | -1,06 | 0,29 | | 41 | 38 |
| Экстренное ЧКВ, % | 39 | 55 | -1,44 | 0,1 | | 41 | 38 |
| Тропонин I max, пг\мл | 4277,8 | 5583,5 | -0,59 | 0,5 | | 38 | 37 |
| Аспирин, % | 80 | 84 | -0,4 | 0,6 | | 41 | 38 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 90 | 97 | -1,29 | 0,19 | | 41 | 38 |
| НОАК или варфарин, % | 22 | 18 | 0,38 | 0,7 | | 41 | 38 |
| Статины, % | 93 | 97 | -0,94 | 0,34 | | 41 | 38 |
| Многососудистое поражение, % | 44 | 47 | -0,3 | | 0,7 | 41 | 38 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 52 | 45 | 0,5 | | 0,6 | 25 | 29 |

По возрасту и полу пациенты данных выборок практически не отличались. Сахарный диабет незначительно чаще встречался в выборке пациентов с ЭХО-очаговостью (32% против 24%), а фибрилляция предсердий реже в данной группе (24% против 34%). СКФ менее 60 почти в 2 раза чаще встречалась у пациентов в выборке с ЭХО-очаговостью (55% против 29%, при р=0,01). Гипертоническая болезнь у пациентов в выборке с ЭХО-очаговостью встречалась чаще (97% против 76%, при р=0,004), как и ПИКС (42% против 24%). Однако, по ККТ особых различий нет между данными двумя выборками.

## Глава 3.2. Оценка отдаленных (от 6 до 18 месяцев, медиана наблюдения 12 мес.) исходов острого инфаркта миокарда 2 типа

Комбинированная конечная точка (ККТ) включала фатальные и не фатальные сердечно-сосудистые события, повторные госпитализации, связанные с повторным ИМ, ЧКВ, прогрессирующей сердечной недостаточностью и пароксизмальными нарушениями сердечного ритма.

Получить информацию (от непосредственно больных или их родственников) удалось у 41 пациента (51,9%) от всех обследованных на госпитальном этапе. Всего за период наблюдения таких событий было зафиксировано 24 (58,5)%, из них:

- сердечно-сосудистая смерть - 1 чел. (4,1%);

- повторный нефатальный инфаркт миокарда - 4 чел. (16,6%);

- чрезкожные коронавные вмешательства - 3 чел. (12,5%);

- повторные госпитализации - 16 чел. (66,8%).

Распределение пациентов:

-по комбинированных конечным точкам (выборка пациентов, у которых не было ККТ, n=17, выборка пациентов, у которых были показатели ККТ, n=24)

Таблица 12.

Распределение показателей в зависимости от наличия комбинированной конечной точки

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | ККТ - | ККТ + | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 65,4 | 65,8 | -0,09 | 0,9 | 24 | 17 |
| Пол (М), % | 54 | 53 | 0,07 | 0,9 | 24 | 17 |
| СД, % | 33 | 12 | 1,5 | 0,1 | 24 | 17 |

Продолжение таблицы 12.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Креатинин, ммоль\л | 86,5 | 107,8 | | -1,5 | 0,1 | 24 | 17 |
| СКФ, мл\мин | 64,7 | 58,7 | | 0,9 | 0,3 | 24 | 17 |
| СКФ< 60, мл\мин, % | 42 | 47 | | -0,3 | 0,7 | 24 | 17 |
| ФП, % | 42 | 29 | | 0,7 | 0,4 | 24 | 17 |
| ПИКС, % | 42 | 12 | | 2,1 | 0,03 | 24 | 17 |
| ГБ, % | 79 | 88 | | -0,7 | 0,4 | 24 | 17 |
| КАГ, % | 71 | 76 | | -0,3 | 0,6 | 24 | 17 |
| Стеноз целевой артерии, % | 34,5 | 46,1 | | -0,9 | 0,3 | 24 | 17 |
| Стеноз > 50%, % | 46 | | 59 | -0,8 | 0,4 | 24 | 17 |
| Многососудистое поражение, % | 46 | | 29 | 1,05 | 0,3 | 24 | 17 |
| Экстренное ЧКВ, % | 46 | | 53 | -0,4 | 0,6 | 24 | 17 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 56 | | 55 | 0,08 | 0,9 | 16 | 11 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 46 | | 41 | 0,2 | 0,7 | 24 | 17 |
| Тропонин I max, пг\мл | 2981,8 | | 9475,9 | -1,8 | 0,06 | 21 | 17 |
| Аспирин, % | 79 | | 82 | -0,2 | 0,8 | 24 | 17 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 96 | | 94 | 0,2 | 0,8 | 24 | 17 |
| НОАК или варфарин, % | 21 | | 24 | -0,2 | 0,8 | 24 | 17 |
| Статины, % | 96 | | 88 | 0,9 | 0,3 | 24 | 17 |

По возрасту и полу различий в данных выборках не было (65,4 лет в группе без ККТ и 65,8 лет в группе с ККТ соответственно, 54% мужчин против 53% мужчин). Но сахарный диабет реже встречался у пациентов без ККТ (12% против 33%, при р=0,1), также как и ФП ( 29% против 42%). В выборке пациентов без ККТ незначительно выше процент встречаемости ГБ (88% против 79%), тем не менее ПИКС встречался в меньшем проценте случаев (12% против 42%, при р=0,03). Многососудистые поражения в выборке пациентов без ККТ выявлялись реже (29% против 46%). По назначаемой терапии значимых отличий не выявлено.

Рисунок 9. Распределение показателей в зависимости от наличия комбинированной конечной точки

- по повторным госпитализациям (выборка пациентов, которые не были повторно госпитализированы, n= 21, выборка пациентов, которые были повторно госпитализированы, n=20)

Таблица 13.

Распределение показателей в зависимости от повторных госпитализаций

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Отсутствие повторных госпитализаций | Повторные госпитализации | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 65,05 | 66,14 | -0,27 | 0,7 | 20 | 21 |
| Пол (М), % | 55 | 52 | 0,16 | 0,8 | 20 | 21 |
| СД, % | 30 | 19 | 0,8 | 0,4 | 20 | 21 |
| Креатинин, ммоль\л | 87,9 | 102,3 | -1,04 | 0,3 | 20 | 21 |
| СКФ, мл\мин | 64,05 | 60,5 | 0,57 | 0,5 | 20 | 21 |
| СКФ< 60 мл\мин, % | 40 | 48 | -0,48 | 0,6 | 20 | 21 |
| ФП, % | 45 | 29 | 1,08 | 0,2 | 20 | 21 |
| ПИКС, % | 50 | 10 | 3,1 | 0,003 | 20 | 21 |
| ГБ, % | 80 | 86 | -0,4 | 0,6 | 20 | 21 |
| КАГ, % | 70 | 76 | -0,4 | 0,6 | 20 | 21 |
| Стеноз целевой артерии, % | 35,5 | 43,1 | -0,6 | 0,5 | 20 | 21 |
| Стеноз > 50%, % | 45 | 57 | -0,7 | 0,4 | 20 | 21 |
| Многососудистое поражение, % | 40 | 38 | 0,12 | 0,9 | 20 | 21 |
| Экстренное ЧКВ, % | 45 | 52 | -0,46 | 0,6 | 20 | 21 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 62 | 50 | 0,58 | 0,5 | 20 | 21 |

Продолжение таблицы 13.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЭхоКГ очаговость, % | 50 | 38 | 0,75 | 0,4 | 20 | 21 |
| Тропонин I max, пг\мл | 3383,2 | 8140,5 | -1,34 | 0,18 | 20 | 21 |
| Аспирин, % | 75 | 86 | -0,85 | 0,3 | 20 | 21 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 95 | 95 | -0,03 | 0,9 | 20 | 21 |
| НОАК или варфарин, % | 25 | 19 | 0,45 | 0,6 | 20 | 21 |
| Статины, % | 95 | 90 | 0,54 | 0,5 | 20 | 21 |

Возраст и пол в двух выборках пациентов значительно не отличался. Такие заболевания, как сахарный диабет, ФП, ПИКС встречались значимо чаще в группе с повторной госпитализацией (30%, 45% и 50% против 19%, 29% и 10% соответственно). По назначенной терапии в данных группах существенных отличий не было.

- смертность (выборка пациентов без смертельного исхода, n=40, выборка пациентов со смертельным исходом, n=1)

Таблица 14.

Распределение показателей в зависимости от смертности

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Без смертельного исхода | Смертельный исход | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 65, | 90 | -2,07 | 0,04 | 40 | 1 |
| Пол (М), % | 55 | 0 | 1,07 | 0,28 | 40 | 1 |
| СД, % | 25 | 0 | 0,56 | 0,57 | 40 | 1 |

Продолжение таблицы 14.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Креатинин, ммоль\л | 96,1 | 65 | 0,68 | 0,4 | 40 | | 1 |
| СКФ, мл\мин | 62 | 72 | -0,4 | 0,6 | 40 | | 1 |
| СКФ < 60 мл\мин, % | 45 | 0 | 0,8 | 0,3 | 40 | | 1 |
| ФП, % | 35 | 100 | -1,3 | 0,1 | 40 | | 1 |
| ПИКС, % | 30 | 0 | 0,6 | 0,5 | 40 | | 1 |
| ГБ, % | 85 | 0 | 2,3 | 0,02 | 40 | | 1 |
| КАГ, % | 75 | 0 | 1,6 | 0,09 | 40 | | 1 |
| Стеноз целевой артерии, % | 40,4 | 0 | 1,01 | 0,3 | 40 | | 1 |
| Стеноз > 50%, % | 53 | 0 | 1,02 | 0,3 | 40 | | 1 |
| Многососудистое поражение, % | 40 | 0 | 0,7 | 0,4 | 40 | | 1 |
| Экстренное ЧКВ, % | 50 | 0 | 0,9 | 0,3 | 40 | | 1 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 45 | 0 | 0,8 | 0,3 | 40 | | 1 |
| Аспирин, % | 80 | 100 | -0,4 | 0,6 | 40 | | 1 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 98 | 0 | 6,09 | 0,0001 | 40 | | 1 |
| НОАК или варфарин, % | 23 | 0 | 0,5 | 0,6 | 40 | 1 | |
| Статины, % | 95 | 0 | 4,2 | 0,0001 | 40 | 1 | |

Согласна анализу данных двух выборок, смертельный исход был зафиксирован только у 1 больного в возрасте 90 лет. У данной пациентки не было отмечено наличие ГБ, СД, многососудистое поражение, но была в анамнезе ФП. Не была также назначена двойная дезагрегантная терапия, антикоагулянты и статины.

- повторное ЧКВ (выборка пациентов, которым не проводилось повторное ЧКВ после выписки, n=38, выборка пациентов, которым проводилось ЧКВ, n=3)

Таблица 15.

Распределение показателей в зависимости от проведения повторного ЧКВ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Без повторного ЧКВ | Повторный ЧКВ | t-value | p | Valid N | Valid N |
| Возраст, лет | 66 | 60,3 | 0,76 | 0,4 | 38 | 3 |
| Пол (М), % | 53 | 67 | -0,45 | 0,6 | 38 | 3 |
| СД, % | 24 | 33 | -0,36 | 0,7 | 38 | 3 |
| Креатинин, ммоль\л | 96,8 | 76,6 | 0,75 | 0,4 | 38 | 3 |
| СКФ, мл\мин | 61,2 | 74,6 | -1,14 | 0,2 | 38 | 3 |
| СКФ < 60 мл\мин, % | 47 | 0 | 1,6 | 0,11 | 38 | 3 |
| ФП, % | 34 | 67 | -1,11 | 0,2 | 38 | 3 |
| ПИКС, % | 26 | 67 | -1,48 | 0,14 | 38 | 3 |
| ГБ, % | 84 | 67 | 0,76 | 0,4 | 38 | 3 |
| КАГ, % | 74 | 67 | 0,25 | 0,7 | 38 | 3 |
| Стеноз целевой артерии, % | 42,5 | 0 | 1,85 | 0,07 | 38 | 3 |

Продолжение таблицы 15.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Стеноз > 50%, % | 55 | 0 | 1,87 | 0,06 | 38 | 3 |
| Многососудистое поражение, % | 42 | 0 | 1,44 | 0,1 | 38 | 3 |
| Экстренное ЧКВ, % | 53 | 0 | 1,78 | 0,08 | 38 | 3 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 56 | 50 | 0,15 | 0,8 | 38 | 3 |
| ЭхоКГ очаговость, % | 47 | 0 | 1,6 | 0,1 | 38 | 3 |
| Тропонин I max, пг\мл | 6365,1 | 310,2 | 0,9 | 0,3 | 38 | 3 |
| Аспирин, % | 87 | 0 | 4,33 | 0,00009 | 38 | 3 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 95 | 100 | -0,3 | 0,6 | 38 | 3 |
| НОАК или варфарин, % | 21 | 33 | -0,4 | 0,6 | 38 | 3 |
| Статины, % | 92 | 100 | -0,4 | 0,6 | 38 | 3 |
| Смерть, % | 3 | 0 | 0,27 | 0,78 | 38 | 3 |
| Регоспитализация, % | 45 | 100 | -1,8 | 0,06 | 38 | 3 |
| Повторный ОИМ, % | 11 | 0 | 0,57 | 0,5 | 38 | 3 |
| ККТ, % | 55 | 100 | -1,5 | 0,1 | 38 | 3 |

Повторное ЧКВ проводилось более молодым пациентам, средний возраст которых 60, 3 лет против 66 лет во второй выборке. Чаще всего это были мужчины (67% против 53%). СД, ФП и ПИКС у данных пациентов тоже встречались чаще (33%, 67% и 67% соответственно). Многососудистое поражение не встречалось у данных пациентов (0% против 42%). А аспирин не назначался (0% против 87%, при р=0,0009), при этом назначение препарата из группы дезагрегантов производилось в 100% случаев.

-повторный ИМ (выборка пациентов, у которых не было повторного ИМ, n=37, выборка пациентов, у которых был повторный ИМ, n=4)

Таблица 16.

Распределение показателей в зависимости от наличия повторного ИМ.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Без повторного ИМ | Повторный ИМ | t-value | p | Valid N | Valid N | |
| Возраст, лет | 65,4 | 67,5 | -0,3 | 0,7 | 37 | 4 | |
| Пол (М), % | 54,1 | 50 | 0,15 | 0,8 | 37 | 4 | |
| СД, % | 21,6 | 50 | -1,24 | 0,2 | 37 | 4 | |
| Креатинин, ммоль\л | 97,08 | 79,3 | 0,7 | 0,4 | 37 | 4 | |
| СКФ, мл\мин | 43,2 | 50 | -0,25 | 0,8 | 37 | 4 | |
| ФП, % | 37,8 | 25 | 0,49 | 0,6 | 37 | 4 | |
| ПИКС, % | 32,4 | 0 | 1,35 | 0,18 | 37 | | 4 |
| ГБ, % | 83,8 | 75 | 0,43 | 0,6 | 37 | | 4 |
| КАГ, % | 73 | 75 | -0,08 | 0,9 | 37 | | 4 |
| Стеноз> 50%, % | 51,4 | 50 | 0,05 | 0,9 | 37 | | 4 |
| Многососудистое поражение, % | 35,1 | 75 | -1,56 | 0,1 | 37 | | 4 |
| Экстренное ЧКВ, % | 48,6 | 50 | -0,05 | 0,9 | 37 | | 4 |
| Крупноочаговый ИМ, % | 37,8 | 25 | 0,49 | 0,6 | 37 | | 4 |
| Эхо очаговость, % | 45,9 | 25 | 0,78 | 0,4 | 37 | | 4 |

Продолжение таблицы 16.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тропонин I мах, пг\мл | 6342,5 | 573,4 | 0,87 | 0,3 | 37 | 4 |
| Аспирин, % | 78,4 | 100 | -1,02 | 0,3 | 37 | 4 |
| P2Y12 ингибиторы, % | 94,6 | 100 | -0,46 | 0,6 | 37 | 4 |
| НОАК или варфарин, % | 24,3 | 0 | 1,1 | 0,2 | 37 | 4 |
| Статины, % | 91,9 | 100 | -0,57 | 0,5 | 37 | 4 |
| Смерть, % | 2,7 | 0 | 0,32 | 0,7 | 37 | 4 |
| Регоспитализация, % | 54,1 | 0 | 2,11 | 0,04 | 37 | 4 |
| ЧКВ, % | 8,1 | 0 | 0,57 | 0,5 | 37 | 4 |
| ККТ, % | 54,1 | 100 | -1,79 | 0,07 | 37 | 4 |

Средний возраст пациентов, у которых был выявлен повторный ИМ составил 67,5 лет, 50% из них были мужчины. Многососудистое поражение у них встречалось в 75% случаев, что чаще, чем в группе пациентов без повторного ИМ (35,1%). При этом уровень тропонина на момент первой госпитализации у пациентов, не перенесших повторный ИМ был выше, чем у пациентов с повторным ИМ (6342,5 против 573,5). СД встречался чаще в группе пациентов, перенесших повторный ИМ (50% против 21,6%), но ФП, ПИКС встречались реже (25% и 0%). Значимых отличий по терапии в данных группах нет.

С учетом малочисленности выборок уровень значимости P был поднят до 0,1, что допускается в научных исследованиях для выявления взаимосвязей и тенденций между переменными.

Таким образом, за период от 6 до 18 месяцев до 58,5 % обследованных нами лиц имели повторные кардиоваскулярные события, что свидетельствовало о высокой роли наличия фоновых состояний в назначении терапии данным пациентам, непосредственно их комплаенсе по поводу данного лечения, и понимания пациентами их тяжести состояния..

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфаркт миокарда занимает значимое положение в структуре смертность как на территории России, так и в зарубежных странах. По праву данное заболевание занимает первое место среди причин смертельных исходов во всем мире. Согласно результатам регистров ИМ без подъема сегмента ST встречается чаще, чем ИМ с подъемом сегмента ST. Госпитальная смертность у пациентов с ИМ 1 типа выше, чем у пациентов с ИМ 2 типа, однако в среднем через 6 месяцев наблюдения смертность уравнивается. Различия в течении и исходах ИМ зависят от особенности самих пациентов, в частности, больные с ИМ 2 типа чаще имеет сопутствующие заболевания, во главе угла которых стоит сахарный диабет и хроническая почечная недостаточность.

В ходе настоящего исследования нам удалось оценить особенности коморбидного фона пациентов, которым был поставлен диагноз ИМ без подъема сегмента ST, проследить их взаимное влияние на течение заболевания и исход, эффективность назначенной терапии на амбулаторном этапе лечения по данным ретроспективного анализа, а также оценить отдаленные результаты лечения, приверженность к терапии, которая была назначена в стационаре.

По результатам проведенного исследования было выявлено, что практически все пациенты старших возрастных групп имеют повышенные риски развития ИМ 2 типа.

Выявлена прямая связь наличия фонового заболевания и развитие ИМ 2 типа. Так среди сопутствующих заболеваний при развитии данной патологии встречаются ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, как пароксизмальная форма, так и постоянная. В особенности следует выделить такие заболевания, как сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек, т.к. данные патологии а анамнезе пациента непосредственно влияют на выбор тактики лечения и результаты лечения как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе.

На данный момент мы не имеем четкого алгоритма ведения пациентов с данной патологией, поэтому придерживаемся клинический рекомендаций, разработанных для ИМ 1 типа. Поэтому большинству пациентов из нашей выборки была назначена стандартная двойная дезагрегантная терапия, гиполипедемические средства из группы статинов и в зависимости от сопутствующих заболеваний дополнительная терапия.

По результатам телефонного опроса было выявлено, что профилактику развития повторного ИМ 2 типа у пациентов старших возрастных групп можно считать недостаточной. Сердечно-сосудистая смерть была зарегистрирована у 4,1% больных, что свидетельствует о значительном вкладе пациентов с такой патологией в общую смертность. Следует отметить, что данные пациенты были пожилого возраста, ими не соблюдалась назначенная терапия в должной степени, была отмечена низкая приверженность к терапии. Также у 16,6% больных отмечалось повторное развитие нефатального инфаркта миокарда, у 66,8%- повторные госпитализации и у 12,5% пациентов проводилось чрезкожное коронарное вмешательство. Данные показатели свидетельствуют о явных проблемах назначения эффективной терапии, влиянии сопутствующих заболеваний на эффективность лечения и о низкой приверженности пациентов к лечению. Было установлено, что с возрастом приверженность снижается, и пациенты, принимающие препараты нерегулярно, подвержены большему риску сердечно-сосудистых событий, что свидетельствует об их недостаточной осведомленности о своем заболевании и возможных последствиях несоблюдения врачебных рекомендаций.

Таким образом, ведение пациентов с диагнозом ИМ 2 типа является актуальной проблемой. Индивидуальный подход, в выборе препаратов и проведение разъяснительных бесед с пациентом может способствовать улучшению результатов лечения, а разработка новых более точных клинических рекомендаций по поводу диагностики и лечения ИМ 2 типа могло бы снизить показатель смертности от сердечно-сосудистых катастроф.

# ВЫВОДЫ

1. У больных с ИМ второго типа такие хорошо известные немодифицируемые и модифицируемые факторы риска как возраст и пол, ассоциированные клинические состояния (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий как пароксизмальная форма, так и постоянная) значимо связаны с выраженностью поражения коронарного русла и частотой повторных госпитализаций в отдаленном (до 1.5 лет) периоде наблюдения.

2. Смертность больных ИБС, перенесших ИМ второго типа в отдаленный до 1.5 лет период наблюдения составляет менее 3% в год, тем не менее частота повторных госпитализаций, связанная с прогрессированием ИБС, сердечной недостаточности и/или и пароксизмальными нарушениями сердечного ритма у больных, значительна и составляет 66,8%. К числу важных факторов, приведших к повторным ЧКВ, следует отнести несоблюдение режима двойной дезагрегантной терапии на амбулаторпном этапе наблюдения (в рамках изолированной выборки).

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОРМЕНДАЦИИ

1. При выборе терапии пациентам с диагнозом ИМ 2 типа у лиц пожилого и старческого возраста необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, их вклад в развитие осложнений, а также сниженную приверженность терапии.

2. Применение двойной дезагрегантной терапии позволяет достичь наилучших отдаленных результатов. Антикоагуляцию и двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и блокатором P2Y12 рецепторов рекомендуется начинать сразу после развития ОКС без подъема сегмента ST.

3. Реваскуляризация у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST приводит к купированию симптомов, сокращению длительности госпитализации и улучшению прогноза. Стратификацию риска следует проводить как можно раньше для снижения вероятности появления осложнений.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Округин С.А., Кужелева Е.А., Гарганеева А.А. Программа ВОЗ "регистр острого инфаркта миокарда": эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018. №1.
2. Жукова Ю. В., Никитин Ю. П., Масычева В. И. Современные представления об остром коронарном синдроме // Бюллетень СО РАМН. 2008. №1. URL:
3. Лыков А. В., Пархоменко Ю. В., Иванов П. А. Инфаркт миокарда при неизменённых коронарных артериях // Всероссийский журнал научных публикаций. 2013. №4 (19).
4. Kemp H. G. et al. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study //Journal of the American College of Cardiology. – 1986. – Т. 7. – №. 3. – С. 479-483.
5. Корок Е. В. и др. Выявление интактных коронарных артерий при плановой коронарной ангиографии: частота и причины //Материалы IV Всероссийской конференции" Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы". – 2015. – С. 68-68.
6. Попова Л. В., Хлевчук Т. В., Аксенова М. Б. Инфаркт миокарда, вызванный неатеротромботическим поражением коронарных артерий //Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. – №. 11.
7. Falk E. et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view //European heart journal. – 2012. – Т. 34. – №. 10. – С. 719-728.
8. Elesber A. A. et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome //Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Т. 50. – №. 5. – С. 448-452.
9. Lanza G. A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management //Circulation. – 2010. – Т. 121. – №. 21. – С. 2317-2325.
10. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management //European heart journal. – 2014. – Т. 36. – №. 8. – С. 475-481.
11. Cuculi F., Togni M., Meier B. Myocardial infarction due to paradoxical embolism in a patient with large atrial septal defect //The Journal of invasive cardiology. – 2009. – Т. 21. – №. 10. – С. E184-6.
12. Sastry S. et al. Young Adult Myocardial Infarction and Ischemic Stroke: the role of paradoxical embolism and thrombophilia (The YAMIS Study) //Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Т. 48. – №. 4. – С. 686-691.
13. Lande G. et al. Do inherited prothrombotic factors have a role in myocardial infarction with normal coronary arteriogram? //Journal of internal medicine. – 1998. – Т. 244. – №. 6. – С. 543-544.
14. Rallidis L. S. et al. Myocardial infarction under the age of 36: prevalence of thrombophilic disorders //Thrombosis and haemostasis. – 2003. – Т. 90. – №. 08. – С. 272-279.
15. Jamieson N., Singh-Grewal D. Kawasaki disease: a clinician’s update //International journal of pediatrics. – 2013. – Т. 2013.
16. Kamineni R., Sadhu A., Alpert J. S. Spontaneous coronary artery dissection: report of two cases and a 50-year review of the literature //Cardiology in review. – 2002. – Т. 10. – №. 5. – С. 279-284.
17. Steinhauer J. R., Caulfield J. B. Spontaneous coronary artery dissection associated with cocaine use: a case report and brief review //Cardiovascular pathology. – 2001. – Т. 10. – №. 3. – С. 141-145.
18. Gowda R. M., Sacchi T. J., Khan I. A. Clinical perspectives of the primary spontaneous coronary artery dissection //International journal of cardiology. – 2005. – Т. 105. – №. 3. – С. 334-336.
19. Denmark K. T. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). – 2019.
20. Kang W. Y. et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? //International journal of cardiology. – 2011. – Т. 146. – №. 2. – С. 207-212.
21. Lippi G , Franchini M , Cervell in G. Diagnosis and management of ischemic heart disease // SeminThrombHemost. 2013;39(2):202–13. Kristian Thygesen, Joseph S Alpert, Allan S Jaffe, Bernard R Chaitman, Jeroen J Bax, David A Morrow, Harvey D White, ESC Scientific Document Group; Fourth universal definition of myocardial infarction (2018), European Heart Journal, Volume 40, Issue 3, 14 January 2019, Pages 237–269
22. Santos-Gallego C. G., Picatoste B., Badimón J. J. Pathophysiology of acute coronary syndrome //Current atherosclerosis reports. – 2014. – Т. 16. – №. 4. – С. 401.
23. Henderson R. A. Acute coronary syndrome: optimising management through risk assessment //Clinical Medicine. – 2013. – Т. 13. – №. 6. – С. 602-606.
24. Rodrigues F. B. et al. Effect of kidney disease on acute coronary syndrome //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2010. – Т. 5. – №. 8. – С. 1530-1536.
25. Жукова А. В., Арабидзе Г. Г., Полякова О. В. Роль комбинированного определения тропонинов и копептина в диагностике и прогнозе при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST //Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – №. 2 (27).
26. Becker D., Merkely B. Acute coronary syndrome–2012 //Orvosi hetilap. – 2012. – Т. 153. – №. 51. – С. 2009-2015.
27. Boden H. et al. Management of acute coronary syndrome: achievements and goals still to pursue. Novel developments in diagnosis and treatment //Journal of internal medicine. – 2012. – Т. 271. – №. 6. – С. 521-536.
28. Knotts R. J. et al. Diffuse ST depression with ST elevation in aVR: Is this pattern specific for global ischemia due to left main coronary artery disease? //Journal of electrocardiology. – 2013. – Т. 46. – №. 3. – С. 240-248.
29. Yiadom M. Y. A. B. Emergency department treatment of acute coronary syndromes //Emergency Medicine Clinics. – 2011. – Т. 29. – №. 4. – С. 699-710.
30. Giugliano R. P., Braunwald E. The year in acute coronary syndrome //Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Т. 63. – №. 3. – С. 201-214.
31. Nikus K. et al. Updated electrocardiographic classification of acute coronary syndromes //Current cardiology reviews. – 2014. – Т. 10. – №. 3. – С. 229-236.
32. Giugliano R. P., Braunwald E. The year in non–ST-segment elevation acute coronary syndrome //Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Т. 60. – №. 21. – С. 2127-2139.
33. Henderson R. A. Acute coronary syndrome: optimising management through risk assessment //Clinical Medicine. – 2013. – Т. 13. – №. 6. – С. 602-606.
34. Shah B. N. et al. The role of urgent transthoracic echocardiography in the evaluation of patients presenting with acute chest pain //European Journal of Emergency Medicine. – 2012. – Т. 19. – №. 5. – С. 277-283.
35. Cheezum M. K. et al. Coronary computed tomographic angiography in the emergency room: state of the art //Expert review of cardiovascular therapy. – 2014. – Т. 12. – №. 2. – С. 241-253.
36. Cheng M. F. et al. Myocardial infarction without coronary artery stenosis illustrated by Tc-99m pyrophosphate scan, cardiac magnetic resonance imaging, and myocardial perfusion scintigraphy //Clinical nuclear medicine. – 2009. – Т. 34. – №. 10. – С. 734-736.
37. Holman B. L. et al. The scintigraphic appearance of Alzheimer's disease: a prospective study using technetium-99m-HMPAO SPECT //Journal of Nuclear Medicine. – 1992. – Т. 33. – №. 2. – С. 181-185.
38. Jneid H. et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines //Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Т. 60. – №. 7. – С. 645-681.
39. Roffi M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) //European heart journal. – 2016. – Т. 37. – №. 3. – С. 267-315.
40. Christenson E., Christenson R. H. The role of cardiac biomarkers in the diagnosis and management of patients presenting with suspected acute coronary syndrome //Annals of laboratory medicine. – 2013. – Т. 33. – №. 5. – С. 309-318.
41. Marini M. G. et al. Increasing specificity of high-sensitivity troponin: new approaches and perspectives in the diagnosis of acute coronary syndromes //Journal of cardiology. – 2013. – Т. 62. – №. 4. – С. 205-209.
42. Thygesen K. et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care //European heart journal. – 2012. – Т. 33. – №. 18. – С. 2252-2257.
43. Roffi M. et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST: Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST //Revista española de cardiología. – 2015. – Т. 68. – №. 12. – С. 1125. e1-1125. e64.
44. Boeddinghaus J. et al. Direct comparison of 4 very early rule-out strategies for acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin I //Circulation. – 2017. – Т. 135. – №. 17. – С. 1597-1611.
45. Shah A. S. V. et al. High-sensitivity cardiac troponin I at presentation in patients with suspected acute coronary syndrome: a cohort study //The Lancet. – 2015. – Т. 386. – №. 10012. – С. 2481-2488.
46. Zhelev Z. et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis //Bmj. – 2015. – Т. 350. – С. h15.
47. Everett B. M. et al. Troponin and cardiac events in stable ischemic heart disease and diabetes //New England Journal of Medicine. – 2015. – Т. 373. – №. 7. – С. 610-620.
48. Ramasamy I. Biochemical markers in acute coronary syndrome //Clinica chimica acta. – 2011. – Т. 412. – №. 15-16. – С. 1279-1296.
49. Authors/Task Force Members et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) //European heart journal. – 2011. – Т. 32. – №. 23. – С. 2999-3054.
50. Beltrami M., Nuti R., Gilleman M. The potential role of natriuretic peptides in acute coronary syndrome stratification // Future Cardiol. 2013;9(3):297–300.
51. Aspromonte N. et al. Natriuretic peptides in acute chest pain and acute coronary syndrome: from pathophysiology to clinical and prognostic applications //Coronary artery disease. – 2013. – Т. 24. – №. 1. – С. 33-39.
52. Ndrepepa G. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission in patients with acute myocardial infarction and correlation with scintigraphic infarct size, efficacy of reperfusion, and prognosis //The American journal of cardiology. – 2006. – Т. 97. – №. 8. – С. 1151-1156.
53. Ferroni P. et al. Biomarkers of platelet activation in acute coronary syndromes //Thrombosis and haemostasis. – 2012. – Т. 108. – №. 12. – С. 1109-1123.
54. Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness //Swiss medical weekly. – 2010. – Т. 140. – №. 3738.
55. Giannopoulos G. et al. Copeptin as a biomarker in cardiac disease //Current topics in medicinal chemistry. – 2013. – Т. 13. – №. 2. – С. 231-240.
56. Goode K. M. et al. The in vitro stability of novel cardiovascular and sepsis biomarkers at ambient temperature //Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). – 2014. – Т. 52. – №. 6. – С. 911-918.
57. Nickel C. H., Bingisser R., Morgenthaler N. G. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department //BMC medicine. – 2012. – Т. 10. – №. 1. – С. 7.
58. Balmelli C. et al. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men //American heart journal. – 2013. – Т. 166. – №. 1. – С. 30-37.
59. Searle J. et al. Use of copeptin in emergency patients with cardiac chief complaints //European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2015. – Т. 4. – №. 5. – С. 393-402.
60. Krüger S. et al. C-terminal provasopressin (copeptin) in patients with community-acquired pneumonia—influence of antibiotic pre-treatment: results from the German competence network CAPNETZ //Journal of antimicrobial chemotherapy. – 2009. – Т. 64. – №. 1. – С. 159-162.
61. Maisel A. et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction) //Journal of the american college of cardiology. – 2013. – Т. 62. – №. 2. – С. 150-160.
62. Holt N. F., Haspel K. L. Vasopressin: a review of therapeutic applications //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2010. – Т. 24. – №. 2. – С. 330-347.
63. von Haehling S. et al. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease //International journal of cardiology. – 2012. – Т. 162. – №. 1. – С. 27-32.
64. Gu Y. L. et al. Comparison of the temporal release pattern of copeptin with conventional biomarkers in acute myocardial infarction //Clinical research in cardiology. – 2011. – Т. 100. – №. 12. – С. 1069-1076.
65. Iqbal N. et al. Novel biomarkers for heart failure //Expert review of cardiovascular therapy. – 2013. – Т. 11. – №. 9. – С. 1155-1169.
66. Maisel A. et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction) //Journal of the american college of cardiology. – 2013. – Т. 62. – №. 2. – С. 150-160.
67. Сапожников А. Н. и др. Патология эндокринной системы как фактор риска «острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST» при малоизмененных коронарных артериях //Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 5. – №. 13.
68. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: Heart failure and thyroid dysfunction //European Journal of Endocrinology. – 2012. – Т. 167. – №. 5. – С. 609-618.
69. Rodondi N. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality //Jama. – 2010. – Т. 304. – №. 12. – С. 1365-1374.
70. Canaris G. J. et al. The Colorado thyroid disease prevalence study //Archives of internal medicine. – 2000. – Т. 160. – №. 4. – С. 526-534.
71. Werner S. C. et al. (ed.). Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. – Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – Т. 549.
72. Handisurya A. et al. Effects of T4 replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical (SH) and overt hypothyroidism (OH) //Clinical endocrinology. – 2008. – Т. 69. – №. 6. – С. 963-969.
73. Amati F. et al. Improvements in insulin sensitivity are blunted by subclinical hypothyroidism //Medicine and science in sports and exercise. – 2009. – Т. 41. – №. 2. – С. 265-269.
74. Liew R. et al. Declining case fatality rates for acute myocardial infarction in South Asian and white patients in the past 15 years //Heart. – 2006. – Т. 92. – №. 8. – С. 1030-1034.
75. Александров А. А. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний с детства: проблемы, успехи //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 11. – №. 2. – С. 96-103.
76. Mehta R. H. et al. Characterizing Young Patients With Diabetes and Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes //Diabetes care. – 2007. – Т. 30. – №. 3. – С. 731-733.
77. Liew R. et al. Declining case fatality rates for acute myocardial infarction in South Asian and white patients in the past 15 years //Heart. – 2006. – Т. 92. – №. 8. – С. 1030-1034.
78. Fang J., Alderman M. H. Impact of the increasing burden of diabetes on acute myocardial infarction in New York City: 1990–2000 //Diabetes. – 2006. – Т. 55. – №. 3. – С. 768-773.
79. Yngen M. et al. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty //Diabetes and Vascular Disease Research. – 2006. – Т. 3. – №. 1. – С. 52-56.
80. Shin D. J., Osborne T. F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2) //Journal of Biological Chemistry. – 2003. – Т. 278. – №. 36. – С. 34114-34118.
81. Franco M. et al. Decreased activity of lecithin: cholesterol acyltransferase and hepatic lipase in chronic hypothyroid rats: Implications for reverse cholesterol transport //Vascular Biochemistry. – Springer, Boston, MA, 2003. – С. 51-56.
82. Zambon A. et al. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins. – 2003.
83. Miller C. D. et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non–ST-segment elevation myocardial infarction //The American journal of medicine. – 2007. – Т. 120. – №. 8. – С. 685-692.
84. Brandler E., Paladino L., Sinert R. Does the Early Administration of Beta‐blockers Improve the In‐hospital Mortality Rate of Patients Admitted with Acute Coronary Syndrome? //Academic Emergency Medicine. – 2010. – Т. 17. – №. 1. – С. 1-10.
85. Theroux P. et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina //Circulation. – 1993. – Т. 88. – №. 5. – С. 2045-2048.
86. Lubsen J. et al. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT) //The American journal of cardiology. – 1987. – Т. 60. – №. 2. – С. 18-25.
87. Mehta S. R. et al. 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 //The Lancet. – 2010. – Т. 376. – №. 9748. – С. 1233-1243.
88. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation //New England Journal of Medicine. – 2001. – Т. 345. – №. 7. – С. 494-502.
89. Fox K. A. A. et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non–ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial //Circulation. – 2004. – Т. 110. – №. 10. – С. 1202-1208.
90. Taubert D. et al. Impact of P‐glycoprotein on clopidogrel absorption //Clinical pharmacology & therapeutics. – 2006. – Т. 80. – №. 5. – С. 486-501.
91. Valgimigli M. et al. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials //European heart journal. – 2009. – Т. 31. – №. 1. – С. 35-49.
92. Harrington R. A. et al. Antithrombotic therapy for non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines //Chest. – 2008. – Т. 133. – №. 6. – С. 670S-707S.
93. Simoons M. L. et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) study //Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Т. 43. – №. 12. – С. 2183-2190.
94. Eikelboom J. W. et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis //The Lancet. – 2000. – Т. 355. – №. 9219. – С. 1936-1942.
95. Yan A. T. et al. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score //The American journal of cardiology. – 2005. – Т. 96. – №. 7. – С. 913-916.
96. Ben-Gal Y. et al. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial //JACC: Cardiovascular Interventions. – 2010. – Т. 3. – №. 10. – С. 1059-1067.