

На правах рукописи

Лапин Олег Михайлович

**СРАВНИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ РЕПЕРФУЗИИ
И АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНФАРКТЕ
МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д-р мед наук, профессор И.П. Корюкина).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера

Людмила Илариевна Сыромятникова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Дмитрий Викторович Дупляков

доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 29 имени Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы»

Алексей Дмитриевич Эрлих

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 201_ года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.067.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом на сайтах: www.vac.ed.gov.ru и www.pmsa.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 201_ года

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМспST) вносит существенный вклад в сердечно-сосудистую смертность, которая остается значительной и колеблется на уровне 4–12 % в течение госпитального периода, составляя до 10 % в течение года [Самородская И.В., Барбараш О.Л., 2017; Эрлих А.Д., 2016; Pedersen F., Butrymovich V., 2014]. С другой стороны, инфаркт миокарда (ИМ) как проявление острого коронарного синдрома (ОКС) определяет существенный экономический ущерб. Только прямые затраты системы здравоохранения РФ на пациентов с ОКС в 2009 году составили почти 21 млрд руб., а общие превысили 70 млрд руб. [Концевая А.В., 2011]. Ожидается, что с учетом роста тарифов, объема реваскуляризации год от года прослеживается динамика роста прямых и непрямых затрат, связанных с лечением ОКС и ИМ [Хохлунов С.М., Концевая А.В., Дупляков Д.В., 2014].

Важным достижением в лечении больных ИМспST является широкое внедрение в клиническую практику алгоритма оказания медицинской помощи с максимально ранней транспортировкой пациентов в инвазивный центр для выполнения коронароангиографии (КАГ) с последующим чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Продемонстрировано, что у больных ИМспST ЧКВ, выполненное в ближайшие 120 мин, имеет доказательные преимущества перед тромболитической терапией (ТЛТ) [Wright R.S. et al., 2011; Hamm C.W. et al., 2011].

Антитромботическое лечение ИМспST включает двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) и парентеральный антикоагулянт. Внедрение агрессивного и эффективного антитромботического сопровождения ЧКВ привело к достижению рубежа, когда развитие геморрагических осложнений может нивелировать успехи реперфузионной терапии. Поэтому продолжение поиска эффективной и безопасной тактики антитромботического лечения при ИМспST остается актуальной проблемой современной кардиологии.

Дополнительным актуальным вопросом современной кардиологии является отсроченный высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМспST, который максимален в течение 1 года после индексного события [регистр OACIS, 2013; исследование French FAST-MI, 2014; регистр РЕКОРД-3, 2015], что требует поиска алгоритма персонализированного подхода к пациентам с ИМ и выполненным ЧКВ.

Степень разработанности темы исследования

Сокращение времени от первого медицинского контакта до начала ТЛТ до 10 минут в Европейских рекомендациях 2017 года определило начало нового витка сравнения эффективности первичного ЧКВ и фармакоинвазивной стратегии (ФИС). Вопрос соотношения эффективности и безопасности ФИС остается зна-

чимой проблемой современной кардиологии [Rashid M.K. et al., 2016; Sim D.S., Jeong M.H., 2016; Pu J., Ding S. et al., 2017]. В настоящее время неоднозначна позиция о временных критериях проведения КАГ после успешной ТЛТ. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ИМспСТ 2017 года минимальное время до выполнения КАГ после ТЛТ сокращено с трех до двух часов, при этом отсутствует уточнение оптимального периода для проведения КАГ [Madan M., Halvorsen S. et al., 2015; Borgia F., Goodman et al., 2010]. Представляется актуальным более конкретное определение максимально эффективного и безопасного временного интервала для выполнения КАГ у пациентов после ТЛТ с оценкой диагностической значимости неинвазивных критериев оценки ТЛТ в условиях современной медикаментозной терапии ИМспСТ. Вероятно, что выполнение реперфузионной терапии предопределяет дальнейшую эволюцию ИБС, что делает важным разработку прогностических моделей оценки индивидуального риска в условиях применения современных методик лечения ИМ.

Среди антикоагулянтов, применяемых в лечении ИМспСТ, спорной остается позиция у бивалирудина. Прямые сравнения, метаанализы и ретроспективные сравнения [HEET-PCI, EUROMAX, MATRIX, BIVAL, VALIDATE-SWEDENHEART] показали противоречивые результаты эффективности бивалирудина в виде увеличения частоты развития раннего тромбоза коронарного стента без наличия достоверных преимуществ по безопасности. При наличии большого тромба [Roffi M., Patrono C., 2015], высоком риске развития феномена no-reflow и интрапроцедурном тромбозе артерии, на которой проводится вмешательство, имеется возможность усиления терапии блокатором П₂/П₁-рецепторов тромбоцитов, в частности эптифибатином. Несмотря на высокую эффективность эптифибатида, частота геморрагических осложнений при его применении остается высокой [Kokov L.S., Lopotovsky P.Yu. et al., 2013], что заставляет продолжать поиски более безопасных альтернативных методик. Изложенные выше данные послужили предпосылкой для формирования цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования – представить комплексную сравнительную оценку вариантов реперфузионной и антитромботической терапии у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с оценкой прогностической значимости данных режимов.

Задачи исследования:

1. Представить сравнительную клиническую и ретроспективную оценку влияния на летальность фармакоинвазивной и инвазивной тактики лечения ИМспСТ в условиях реальной клинической практики.
2. Исследовать эффективность неинвазивных критериев догоспитальной ТЛТ на основании степени восстановления кровотока по данным коронароангиографии с оптимизацией временного интервала для выполнения коронароангиографии в исследуемой подгруппе.

3. Изучить особенности трех медикаментозных режимов антитромботической терапии у больных инфарктом миокарда при проведении чрескожного коронарного вмешательства с оценкой риска геморрагических осложнений, влияния на госпитальную летальность.

4. На основании полученных данных разработать комплексные математические модели прогнозирования риска летального исхода в ближайшем (до 6 месяцев) и отдаленном (до 1 года) периодах.

Новизна исследования. Впервые представлена комплексная оценка режимов реперфузионной терапии у больных ИМспСТ в условиях реальной клинической практики с оценкой влияния алгоритмов лечения на летальность в ближайшем (до 6 месяцев) и отдаленном (до 1 года) периодах. Впервые проведена комплексная оценка эффективности, безопасности, влияния на прогноз трех режимов антитромботической терапии с применением бивалирудина, эптифибагида, гепарина, в том числе у пациентов после ТЛТ альтеплазой и тенектеплазой. Впервые изучена информативность неинвазивных критериев эффективности догоспитальной ТЛТ на основании ангиографической визуализации. Впервые разработана прогностическая математическая модель риска летального исхода в группах пациентов с ИМспСТ, подвергнутых реперфузионной и инвазивной терапии.

Теоретическая значимость работы. С учетом современного уровня оказания медицинской помощи больным ИМспСТ определено значение стандартных факторов риска летального исхода, продемонстрировано динамическое изменение их вклада в этот показатель в течение одного года. На основании исследованной когорты пациентов с реперфузионной терапией разработана модель по оценке прогноза на ближайший (6 месяцев) и отдаленный (до 1 года) периоды. Сформирована прогностическая модель для изолированной группы пациентов, подвергнутых инвазивной тактике лечения больных ИМ. Представленные модели прогноза летального исхода определяют направление стратификации риска у пациентов с ИМспСТ после реперфузионной терапии. Продемонстрированы прогностически малые специфичность и чувствительность неинвазивных критериев оценки ТЛТ. Доказано, что в условиях опытного инвазивного центра применение ФИС не сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений, связанных с пункцией артерий, и выполнение КАГ должно быть осуществлено в сроки, максимально приближенные к 4 часам с момента введения тромболитика.

Практическая значимость работы. Представлена комплексная сравнительная характеристика трех режимов реперфузии у больных ИМ, а также трех вариантов антитромботической поддержки при выполнении инвазивного лечения ИМспСТ. Установлено, что неинвазивные критерии оценки ТЛТ не отражают в должной степени восстановление кровотока по инфарктзависимой артерии. Доказано, что в условиях опытного инвазивного центра применение ФИС не сопровождается увеличением риска геморрагических осложнений,

связанных с пункцией артерий, поэтому выполнение КАГ при возможности должно быть осуществлено в интервал до 4 часов с момента введения тромболитика. Разработанные модели прогноза летального исхода позволяют оптимизировать индивидуальную программу вторичной профилактики после коронарного события.

Положения, выносимые на защиту:

1. Реперфузионная стратегия лечения с использованием тромболитика у больных с ИМспСТ в сравнении с первичным ЧКВ в клинической практике применяется чаще у мужчин, лиц работоспособного возраста, с неотягощенным кардиологическим и соматическим анамнезом. Фармакоинвазивная терапия сопоставима по безопасности с первичным ЧКВ, определяет госпитальную летальность 3,9 %, выживаемость через 1 год, равную 92,9 %.

2. Неинвазивные критерии оценки эффективности тромболитической терапии, такие как купирование болевого синдрома, положительная ЭКГ-динамика сегмента ST, развитие реперфузионной аритмии, не отражают восстановление кровотока по инфарктзависимой артерии, что определяет необходимость раннего выполнения коронарографии.

3. При инвазивной тактике лечения ИМ все три режима антитромботической терапии с включением бивалирудина, эптифибатида и гепарина одинаково эффективны и безопасны, пациенты имеют сопоставимые госпитальную летальность и 6-месячный прогноз, который может быть детализирован при помощи предлагаемой модели расчета риска.

Внедрение результатов исследования. Данные исследований внедрены в практику работы кардиологического отделения для лечения больных инфарктом миокарда ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», отделение острого коронарного синдрома ГБУЗ ПК «Клинический кардиологический диспансер», а также в учебный процесс работы кафедр госпитальной терапии, терапии и семейной медицины ФДПО ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в ходе исследования результатов обусловлена достаточным объемом выборки, применением современных методов исследования. Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариативной статистики с применением программного статистического пакета Statistica 10.0. Выполнены сравнительный, корреляционный и регрессивный анализы, а также оценка мощности исследования.

Основные положения диссертационной работы представлены на Российском кардиологическом конгрессе (Москва, 2015), конгрессе интервенционных кардиологов Приволжского федерального округа (Самара, 2013), на краевых научно-практических кардиологических конференциях (Пермь, 2013, 2014, 2015,

2016), научных сессиях ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (2013, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 4 в журналах, включенных в перечень рекомендуемых ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059.

Соответствие диссертации паспорту научной диссертации. Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология (п. 3 – заболевания коронарных артерий сердца; п. 6 – атеросклероз; п. 13 – современные инвазивные и неинвазивные диагностические технологии у больных с сердечно-сосудистой патологией; п.14 – медикаментозная и немедикаментозная терапия сердечно-сосудистых заболеваний).

Личный вклад автора. Участие автора заключалось в генерации идеи исследования, разработке дизайна работы, формировании цели и задач, проведении самостоятельного клинического обследования пациентов, последующем их ретроспективном наблюдении. В условиях ГАУЗ ПК ГКБ № 4 автором организована маршрутизация пациентов с острым инфарктом миокарда при проведении им ТЛТ. Самостоятельно выполнены анализ и обобщение результатов, полученных в ходе работы.

Объем и структура диссертации. Диссертация представляет рукопись на русском языке объемом 137 машинописных страниц и состоит из введения, 6 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, списка литературы, который содержит 177 источников, в том числе 63 отечественных и 114 зарубежных. Оформление работы выполнено в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами, 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа представляет простое открытое ретроспективное исследование, в котором приняли участие 320 больных (рис. 1). В исследование в виде сплошной выборки включались пациенты с ИМспST, которые в экстренном порядке были доставлены в кардиологическое отделение для лечения больных инфарктом миокарда ГАУЗ ПК ГКБ № 4 в период с 2012 по 2014 год и соответствовали критериям включения и исключения.

Критерии включения: наличие верифицированного ИМспST; поступление пациента в стационар в течение первых 24 часов с момента развития клиники ИМ; проведение реперфузионной терапии в виде догоспитальной ТЛТ, первичного или

облегченного ЧКВ; письменное согласие пациента на проведение КАГ и последующего инвазивного лечения.

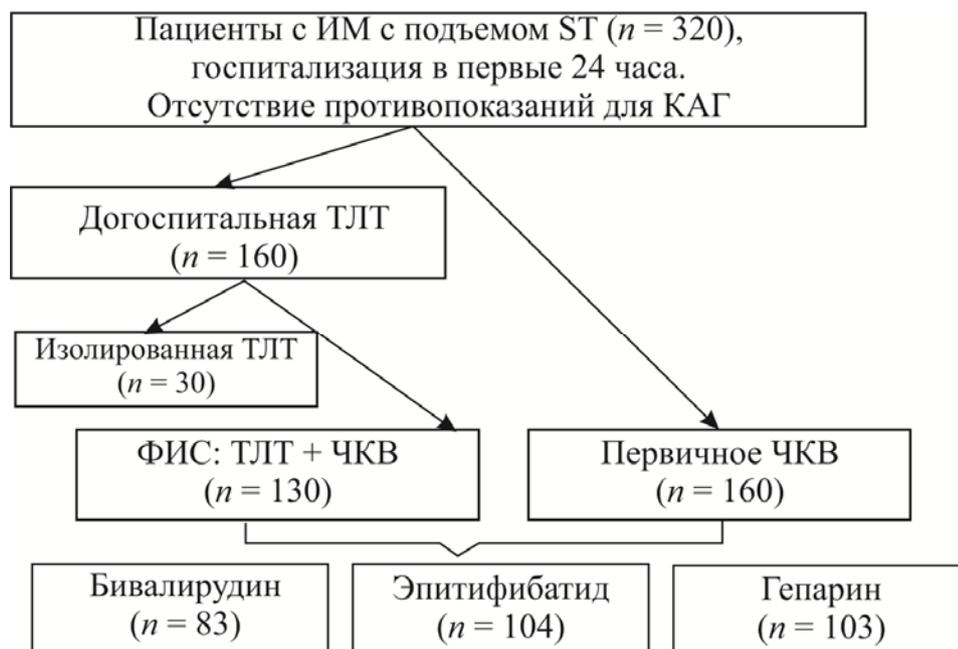


Рисунок 1. Дизайн исследования

К критериям исключения отнесены наличие противопоказаний для проведения КАГ; выраженные когнитивные нарушения; отказ пациента от проведения КАГ; наличие тяжелой сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на течение основного заболевания (уровень гемоглобина менее 90 г/л, уровень СКФ менее 15,0 мл/мин/1,73 м², ХОБЛ тяжелой степени, повышение уровня трансаминаз в 5 раз и более, наличие онкопатологии с предполагаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, тяжелая коагулопатия, хронический прием антикоагулянтов).

ТЛТ с использованием альтеплазы и тенектеплазы у 160 пациентов инициирована на догоспитальном этапе в соответствии со стандартным протоколом. Также все пациенты на догоспитальном этапе получали ДАТТ, доза клопидогрела на стационарном этапе с учетом планирования ЧКВ увеличивалась до нагрузочной в 600 мг. С учетом времени «плеча» доставки пациентов в стационар по городу Перми время с момента введения ТЛТ до двери ЧКВ-центра принято за 60 минут.

Среди пациентов с ТЛТ по результатам КАГ выделена группа изолированной ТЛТ ($n = 30$) и ФИС ($n = 130$). У 160 пациентов выполнено первичное ЧКВ. Группа пациентов с инвазивного лечения ($n = 290$) в зависимости от варианта анти-тромботической терапии разделена на 3 подгруппы с применением прямого ингибитора тромбина – бивалирудина, блокатора Пв/Ша-рецепторов тромбоцитов – эпителифбатид, нефракционированного гепарина, расчет доз которых выполнен согласно инструкции.

При поступлении в стационар пациентам проводилось клиническое обследование, регистрировалась стандартная ЭКГ в 12 отведениях, осуществлялось исследование биохимического анализа крови, коагулограмма, оценивался риск по шкале TIMI, CRUSADE, выполнялись коронароангиография (КАГ), эхокардиография (Эхо-КГ). Исследование анатомии коронарных артерий выполнялось при помощи ангиографической установки «GE, Innova 210». В 75 % случаев применен трансфеморальный доступ, лучевой преимущественно был использован после ТЛТ.

Восстановление кровотока оценивалось по шкале TIMI, в соответствии с которой 0-й степени соответствует отсутствие перфузии и антеградное непоступление контраста ниже места окклюзии, а при третьей степени критериев TIMI нормальная коронарная перфузия проявляется полноценным антеградным кровотоком и вымыванием контраста.

Процедура стентирования выполнена 284 пациентам (98 % от группы инвазивного вмешательства), двойное стентирование проведено 15 пациентам. Шести больным ИМ с учетом технических особенностей выполнена изолированная транслюминальная ангиопластика без стентирования. Инфарктзависимой артерией (ИЗА) вмешательства в общей группе у 41 % пациентов была передняя межжелудочковая артерия (ПМЖА), в 39 % – правая коронарная артерия, в 7,5 % случаев – огибающая артерия (ОА). В зависимости от анатомических характеристик пациентам устанавливались хромкобальтовые стенты Cordis (Presilion), Biotronics (Prokinetic), Medtronic (Driver) или TRYTON.

В течение госпитального этапа пациенты получали медикаментозную терапию ИМ, которая включала ДАТТ, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, гиполипидемическую терапию, гастропротекторы. Осуществлялось динамическое наблюдение с оценкой клинического состояния, биохимических показателей, коагулограммы, липидного спектра, Эхо-КГ, регистрировалось развитие ишемических и геморрагических осложнений, исход госпитализации. На 30-й день с момента развития ИМ, а также через 6, 12 месяцев выполнен анализ летальности в группах с использованием «Единой информационной системы здравоохранения Пермского края».

Статистический анализ материала проведен при помощи программных пакетов Statistica 10, Microsoft Excel 2016. При расчете мощности исследования с применением вероятностного калькулятора доверительных вероятности 95 % и погрешности 5 % требуемый размер выборки составил 306 пациентов. При представлении материала в процентах в скобках указаны числитель и знаменатель дроби, соответствующие процентному значению. В тексте использовались значения среднего (M) и стандартного отклонения (σ) в случае правильного распределения данных. При неправильном распределении указаны медиана (Me ; 50-й перцентиль) и интерквартильный размах (IQR) между 25-м и 75-м перцентилем ($Q1-Q3$). При сравнении двух групп нулевая гипотеза отклонялась и различия между выборками считались статистически достоверными при значении альфа-ошибки менее

0,05, при сравнении трех групп применялась поправка Бонферрони, а различия считались значимыми при $p < 0,018$.

При сравнении двух независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни, при множественных сравнениях – критерий Крускала – Уоллиса. Оценка значимости отличий признаков зависимых группировок проводилось по критерию Уилкоксона. Для определения наличия связи между признаками использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Сопоставление долей качественных признаков выполнено с использованием критерия χ^2 .

Для выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, и нивелирования исходных различий между группами применялся однофакторный и многофакторный пошаговый анализ методом логистической регрессии. При анализе данных из 78 анализируемых признаков отобрано 15 для построения линейной множественной регрессии, создания математической модели прогнозирования риска летального исхода в течение месяца, 6 месяцев и 1 года с момента перенесенного ИМ. Линейная множественная регрессия задана формулой:

$$y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n,$$

где y – многопараметрический показатель здоровья, x_i , $i = \overline{1, n}$ – диагностические показатели. С учетом того, что в линейной модели значение y может выйти за рамки интервала от 0 до 1, применялось логит-преобразование, поэтому итоговый вид зависимости имел следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n)}}$$

Прогностические модели летального исхода больных ИМ созданы для изолированных параметров, также проведена разработка комплексной модели с включением в неё признаков, определяющих прогноз. Модель считалась достоверной и хорошо описывающей реальную выборку при $p < 0,05$ и коэффициенте детерминации $R^2 > 0,3$. В группах реперфузионной терапии ($n = 320$) и инвазивного лечения ($n = 290$) выполнено построение комплексной многофакторной модели с целью нивелирования исходных половых, возрастных различий, выявления наиболее значимых показателей, влияющих на летальность. Для определения прогноза пациентов, подвергнутых ФИС и первичному ЧКВ, а также в зависимости от варианта антитромботической терапии построены кривые Каплан-Майера.

Результаты исследования и их обсуждение

Группу ТЛТ ($n = 160$) в сравнении с группой первичного ЧКВ ($n = 160$) характеризовало преобладание лиц мужского пола – 74,4 против 63,8 % соответственно ($p < 0,05$). Средний возраст пациентов имел статистические различия в исследуемых группах с достоверным преобладанием лиц старших возрастных категорий в группе первичной инвазивной стратегии в сравнении с группой ТЛТ –

64,6 (12,6) против 58,7 (10,4) года ($p = 0,001$). Также в группе первичного ЧКВ в сравнении с подгруппой ФИС преобладали лица старшего возраста (табл. 1), а именно среди мужчин 61,8 (12,1) против 56,1 (10,6) года ($p = 0,001$) и среди женщин 71,7 (13,4) против 63,3 (10,1) ($p = 0,0002$) года соответственно. Данное различие обусловлено увеличением доли противопоказаний для проведения ТЛТ у лиц старшего возраста и, как следствие, женщин.

Таблица 1 – Клиническая характеристика групп, оценка факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от вида реперфузионной терапии

Признак	Подгруппа 1а (n = 30)	Подгруппа 1б (n = 130)	Группа 2 (n = 160)	P	$P_{1а-1б}$	$P_{1а-3}$	$P_{1б-3}$
Возраст, годы	61,3 (9,2)	58,1 (10,6)	64,6 (12,6)	0,006	0,8	0,2	0,0001
Женщины, %	33,3 (10/30)	23,8 (31/130)	36,3 (58/160)	0,04	0,8	0,8	0,032
СД, %	10,0 (3/30)	11,5 (15/130)	16,9 (27/160)	0,04	0,9	0,6	0,001
СКФ по формуле MDRD, мл/мин/1,73 м ²	68,2 (Q1–Q3 : 48,9–87,3)	71,1 (Q1–Q3 : 61,1–79,5)	66,5 (Q1–Q3 : 57,9–77,8)	0,003	1,0	0,006	0,002
Курящие, %	55,2 (16/30)	52,8 (68/130)	39,9 (68/160)	0,035	1,0	0,04	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (1,8)	4,3 (1,0)	4,5 (1,3)	0,04	0,04	0,1	0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,3)	1,1 (0,3)	1,3 (0,3)	0,008	0,04	0,006	0,9
Степень ОЛЖН при поступлении (Killip)	1,03 (0,18)	1,09 (0,37)	1,39 (0,83)	0,0001	1,0	0,2	0,04
Индекс ТИМІ, %	9,5 (Q1–Q3 : 7,3–13,3)	7,3 (Q1–Q3 : 4,4–12,4)	12,4 (Q1–Q3 : 7,3–20,0)	0,002	0,2	0,9	0,0001
ИМ как дебют ИБС, %	70,0 (21/30)	72,3 (94/130)	56,3 (90/160)	0,001	0,2	0,4	0,007
Функциональный класс ХСН (NYHA)	1,6 (0,6)	1,7 (0,7)	2,2 (0,7)	0,048	1,0	1,0	0,08

Примечание: подгруппа 1а – пациенты с изолированной ТЛТ; подгруппа 1б – ФИС; группа 2 – первичного ЧКВ; СД – сахарный диабет; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Коморбидность в виде сочетания ИБС с СД, повреждением почек была более выраженной в группе первичного ЧКВ. При этом группы сопоставимы по нали-

чию в анамнезе артериальной гипертензии. Ожидаемо, что с учетом возраста, половых различий группу ТЛТ ($n = 160$) характеризовало преобладание категории пациентов, для которых ИМ стал дебютом ИБС в сравнении с группой с первичного ЧКВ ($p = 0,001$). Пациенты группы первичного ЧКВ исходно имели более тяжелый кардиологический статус, что подтверждает анамнестически установленный высокий функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA) – 1,95 (0,76) против 1,62 (0,52) ($p = 0,006$) в общей группе ТЛТ ($n = 160$). Однонаправленный характер различий прослеживался и при сравнении трех категорий пациентов (см. табл. 1).

С учетом соматического статуса группы закономерно различались по индексу госпитальной летальности ТИМІ с сохранением данных различий с учетом пола (табл. 2). Максимальное значение индекса ТИМІ зафиксировано в группе женщин, подвергшихся ЧКВ, что соответствовало риску летального исхода в течение 14 дней с медианой, равной 16,1 % (Q1–Q3 : 12,4–26,2).

Таблица 2 – Значение индекса ТИМІ в зависимости от пола у пациентов с выполненной ТЛТ и первичным ЧКВ

Показатель	Группа ТЛТ ($n = 160$)	Группа первичного ЧКВ ($n = 160$)	p
Индекс ТИМІ, %	Me 7,3 (Q1–Q3 : 4,4–12,4)	Me 12,4 (Q1–Q3 : 7,3–20,0)	0,00002
	Группа ТЛТ ($n = 160$)		
	Мужчины ($n = 119$)	Женщины ($n = 41$)	p
	Me 7,3 (Q1–Q3 : 4,4–12,4)	Me 12,4 (Q1–Q3 : 4,4–23,1)	0,0006
	Группа первичного ЧКВ ($n = 160$)		
	Мужчины ($n = 102$)	Женщины ($n = 58$)	p
	Me 7,3 (Q1–Q3 : 4,4–16,0)	Me 16,1 (Q1–Q3 : 9,33–25,4)	0,00003

Примечание: в связи с неправильным распределением признака в таблице указаны Me и IQR (Q1–Q3).

После установления диагноза ИМспСТ пациенты транспортировались в катеризационную лабораторию. Медиана времени «дверь-баллон» в группе ТЛТ равнялась 277 минутам (Q1–Q3 : 113–485). В группе первичного ЧКВ медиана времени «дверь-баллон» составила 75 минут (Q1–Q3 : 52–120).

Выполнение КАГ подтвердило наличие многососудистого поражения (выявление стеноза в трех артериях и более) среди обследованных пациентов (табл. 3). Многососудистый характер поражения определен у 88 % больных ИМспСТ в группе первичного ЧКВ против 86 % в группе ФИС ($p = 0,02$), что соответствовало количеству артерий со стенозом более 50 % – 4,8 (2,4) против 3,8 (1,9) ($p = 0,0001$) соответственно.

Таблица 3 – Результаты КАГ в группах ФИС и первичного ЧКВ с представлением доли пациентов с гемодинамически значимыми (более 50 %) стенозами артерий, степенью атеросклеротического сужения артерии

Признак	Группа ФИС (n = 130)	Группа первичного ЧКВ (n = 160)	p
Кол-во артерий со стенозом более 50 %	3,8 (1,9)	4,8 (2,4)	0,0001*
	Доля пациентов с гемодинамически значимыми (более 50 %) стенозами артерий; степень атеросклеротического сужения артерии		
ЛКА	2,3 %; 52,3 (13,2)	6,9 %; 51,8 (16,0)	0,3*/0,9**
ПМЖА, проксимальный сегмент	40,1 %; 77,9 (19,7)	46,9 %; 78,5 (18,6)	0,4/0,7
ПМЖА, средний сегмент	69,2 %; 77,3 (17,0)	65,0 %; 80,7 (17,0)	0,5/0,1
ПМЖА, дистальный сегмент	14,0 %; 81,3 (15,5)	22,5 %; 77,5 (16,1)	0,5/0,5
ОА, средний сегмент	33,8 %; 65,4 (17,2)	48,4 %; 74,8 (17,1)	0,03/0,002
ПКА, проксимальный сегмент	34,6 %; 74,6 (20,0)	45,6 %; 73,4 (19,3)	0,1/0,8
ПКА, средний сегмент	53,4 %; 74,9 (20,9)	53,9 %; 76,3 (20,5)	1,0/0,4
ПКА, дистальный сегмент	27,0 %; 75,9 (22,2)	33,0 %; 77,5 (21,2)	0,4/0,6

Примечание: * – статистический критерий Манна-Уитни-тест; ** – статистический критерий χ^2 /Манна-Уитни-тест. ЛКА – левая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Частота ранних тромбозов стентов составила 1,4 % (4/290), из них 1,5 % (2/130) в группе комбинированной терапии и 1,25 % (2/160) в группе первичного ЧКВ. Три случая закончились летальным исходом.

Госпитальная частота больших и малых геморрагических осложнений в общей группе составила 7,1 % (23/320), среди пациентов, подвергнутых ЧКВ (n = 290), – 7,6 % (22/290). Важно отметить, что в группе ФИС больших геморрагических осложнений не зарегистрировано, а частота малых составила 6,9 % (9/130). В группе первичного ЧКВ количество малых геморрагических осложнений, связанных с пункцией артерии, равнялось 6,3 % (10/160), больших – 1,9 % (3/160). Три случая больших геморрагических осложнений группы ЧКВ представлены развитием фатальной геморрагической трансформации ишемического инсульта, двумя напряженными постпункционными гематомами, которые потребовали хирургического вмешательства.

Госпитальная летальность в общей группе составила 8,75 % (28/320). В табл. 4 отражена летальность в исследуемых группах, в том числе с выделением группы успешного по данным КАГ тромболизиса (n = 30) с кровотоком TIMI-3.

Таблица 4 – Госпитальная летальность в зависимости от вида реперфузионной терапии

Показатель	1-я группа (<i>n</i> = 160)		2-я группа (<i>n</i> = 160)	<i>p</i>
Количество умерших, %	6 (3,75 %)		22 (13,75 %)	0,004*
	ТЛТ (<i>n</i> = 30)	ТЛТ+ЧКВ (<i>n</i> = 130)	Первичное ЧКВ (<i>n</i> = 160)	
	3,33 % (1/30)	3,85 % (5/130)	13,75 % (22/160)	0,02*

Примечание: * – сравнение групп по качественному признаку выполнено с использованием критерия χ^2 .

Выживаемость в общей группе с учетом выбытия из исследования 6 пациентов к 30-му дню составила 90,8 % (285/314), через 6 и 12 месяцев – 87,9 и 85,0 % (276 и 267/314) соответственно. Проведенный анализ выживаемости в группах ФИС и первичного инвазивного лечения на 30-й день, через 6 и 12 месяцев с момента развития ИМ представлен в табл. 5 и на рис. 2. Выживаемость в группе ТЛТ к 1-му, 6-му и 12-му месяцам равнялась 29/28 и 27 пациентов из 30 включенных в исследование, что соответствует 96,7 / 93,3 / 90 %. По результатам многофакторного регрессионного анализа методом логистической регрессии группы ФИС и первичного ЧКВ по влиянию на госпитальную, 6- и 12-месячную летальность были сопоставимы.

Таблица 5 – Выживаемость больных ИМ в зависимости от вида реперфузионной терапии

Доля выживших	ФИС	Первичное ЧКВ	<i>p</i>
На 30-й день, %	96,0 % (121/126*)	85,4 % (135/158*)	0,006
Через 6 месяцев, %	92,9 % (117/126)	82,9 % (131/158)	0,02
Через 1 год, %	92,9 % (117/126)	79,1 % (125/158)	0,002

Примечание: * – 4 пациента группы ФИС и 2 пациента группы первичного ЧКВ выбыли из исследования. Сравнение групп по качественному признаку выполнено с использованием критерия χ^2 .

Эффективная ТЛТ (*n* = 160), оцениваемая как успешная при количестве баллов 2–3 по шкале ТИМІ, зарегистрирована в 62,0 % случаев, из них в группе альтеплазы – 62,3 % (53/85) и 62,7 % (47/75) среди пациентов, пролеченных тенектеплазой. Анализ с выделением трех подгрупп ТИМІ 0-1, ТИМІ-2 и ТИМІ-3 выявил «идеальное» восстановление кровотока (ТИМІ-3) в 36,2 % (58/160) случаев.

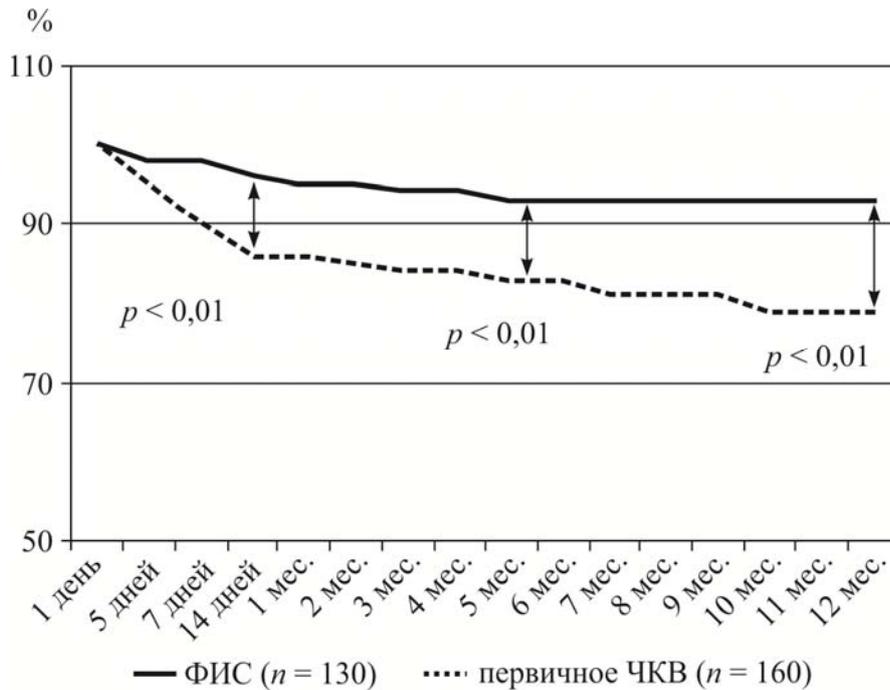


Рисунок 2 – Выживаемость пациентов в зависимости от варианта реперфузионной терапии в течение 12 месяцев

У 35 % включенных в группу ТЛТ (56/160) интервенционное вмешательство выполнено в течение первых трех часов с момента доставки в стационар. В этой подгруппе ($n = 56$) частота постпункционных осложнений была недостоверно выше и составила 4 случая (7,1 %). Среди 45 пациентов, взятых в рентгеноперационную в интервале 3–6 часов, имелась тенденция к снижению частоты постпункционных геморрагических осложнений – 2,2 % (1/45). При вмешательстве в сроке более 6 часов частота геморрагических осложнений равнялись 5,1 % (3/59). Корреляции между временем «дверь-баллон» и риском постпункционных гематом не установлено.

Исследование неинвазивных критериев эффективности ТЛТ выявило следующие особенности: в 80,6 % случаев (129/160) у больных наблюдалось прекращение болевого синдрома (среди мужчин 83 % (99/119) и 71 % (29/41) среди женщин (н/д)). Реперфузионная аритмия в виде ускоренного идиовентрикулярного ритма, желудочковой экстрасистолии, фибрилляции желудочков и синусовой брадикардии отмечена в 26 % (42/160) случаев. При этом частота первичной фибрилляции желудочков составила 7,5 % (12/160). Снижение степени подъема сегмента ST на 50 % и более от исходного зафиксировано в 55 % (88/160) случаев, из них в 77 % у мужчин и 23 % женщин.

Важно отметить, что зависимости прекращения болевого синдрома от степени обструкции ИЗА, выявленной при КАГ, нами не установлено. Анализ результатов КАГ продемонстрировал превалирование обструктивного поражения ИЗА в группе пациентов с отсутствием снижения сегмента ST, которое носило достоверный характер применительно к сужению среднего сегмента ПМЖА: 80,4 %

(14,9) против 71,9 % (16,5) ($p = 0,03$). Выявленные различия подтверждаются существованием прямой зависимости между положительной динамикой снижения сегмента ST и уменьшением степени сужения ПМЖА ($r = 0,26$; $p = 0,029$).

На основании данных КАГ в зависимости от оценки кровотока по ТИМІ сформировано две группы. В первую ($n = 122$) вошли пациенты, у которых отсутствовал полноценный кровоток в ИЗА (ТИМІ от 0 до 2). Вторая группа представлена 38 пациентами с оптимальным уровнем кровотока (ТИМІ-3). Клиническая характеристика пациентов, ЭКГ-динамика сегмента ST на догоспитальном и госпитальном этапах в зависимости от уровней кровотока ТИМІ-0-1 и ТИМІ-3 не различались.

Сопоставление неинвазивных критериев эффективности ТЛТ с данными КАГ выявило их малую клиническую значимость (табл. 6). Так, не выявлено достоверных различий между наличием признаков эффективной ТЛТ и проходимость ИЗА. Обращает на себя внимание, что у 14,3 % пациентов при неэффективной ТЛТ по всем неинвазивным критериям на КАГ выявлено полное восстановление проходимости артерии. Однако более важным является то, что у 4 пациентов при наличии всех критериев эффективной ТЛТ (17,4 % от данной группы, при $n = 23$) кровотока по ИЗА отсутствовал.

Таблица 6 – Распределение пациентов в зависимости от оценки неинвазивных и инвазивных критериев эффективности ТЛТ

Признак	Доля пациентов от общей группы ($n = 160$), %	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ** 0–1	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ** 2	Доля пациентов с количеством баллов ТИМІ** 3
Все критерии отрицательны (ТЛТ неэффективна)	13,1 % (21/160)	57,1 % (12/21)	28,6 % (6/21)	14,3 % (3/21)
Положителен один из критериев	21,9 % (35/160)	37,1 % (13/35)	42,9 % (15/35)	20,0 % (7/35)
Положительны 2 критерия	50,6 % (81/160)	38,3 % (31/81)	34,6 % (28/81)	26,1 % (22/81)
ТЛТ эффективна по 3 критериям*	14,4 % (23/160)	17,4 % (4/23)	56,7 % (13/23)	26,1 % (6/23)

Примечание: * – неинвазивные критерии оценки ТЛТ – уменьшение болевого синдрома, элевации сегмента ST, возникновение реперфузионной аритмии. ** – Шкала ТИМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Оценка коронарного кровотока: ТИМІ 0 – отсутствие антеградного кровотока, ТИМІ 1 – частичное попадание контраста ниже окклюзии, ТИМІ 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла, ТИМІ 3 – нормальный кровоток.

Расчет чувствительности и специфичности трех неинвазивных критериев эффективности ТЛТ в зависимости от значения ТИМІ представлен в табл. 7.

Таблица 7 – Оценка чувствительности, специфичности и прогностической ценности неинвазивных критериев оценки ТЛТ, %

Признак	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Купирование болевого синдрома	18,3	84,6	76,4	27,5
Снижение сегмента ST	42,3	46,2	68,2	22,6
Развитие реперфузионной аритмии	85,9	19,2	74,4	33,3

У больных ИМспST после проведения успешной ТЛТ для оптимального сочетания польза/риск в виде адекватного восстановления коронарного кровотока – риска развития геморрагических осложнений целесообразно выполнение КАГ во временной интервал до 4 часов с момента введения дозы ТЛТ.

Характеристика исходных различий в зависимости от варианта антитромботической терапии у пациентов в группе инвазивной стратегии ($n = 290$) представлена в табл. 8.

Таблица 8 – Клиническая характеристика пациентов с инвазивной стратегией лечения ИМ в зависимости от типа антитромботической поддержки

Признак	Группа А ($n = 83$)	Группа В ($n = 104$)	Группа С ($n = 103$)	P	P_{A-B}	P_{A-C}	P_{B-C}
Возраст, годы	65,5 (13,7)	59,7 (12,1)	60,5 (10,2)	0,003	0,002	0,004	0,5
Женщины, %	43,4 (36/83)	23,1 (24/104)	28,2 (29/103)	0,009	0,003	0,03	0,4
Доля работающих лиц, %	24,1 (20/83)	40,7 (42/104)	43,3 (45/103)	0,036	0,1	0,008	0,3
Степень ОЛЖН при поступлении	1,47 (0,8)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	0,0001	0,003	0,0001	0,09
Степень ОПЖН при поступлении	1,6 (0,9)	1,1 (0,3)	1,1 (0,3)	0,02	0,02	0,017	0,9

Примечание: группа А – пациенты с терапией бивалирудином; группа В – эптифибатином; группа С – гепарином натрия. Использован непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи теста Манна – Уитни, применением поправки Бонферрони (нулевая гипотеза отклоняется при $p < 0,018$).

С учетом половых различий расчет риска кровотечений с применением шкалы CRUSADE выявил достоверное ($p = 0,002$) увеличение вероятности геморрагических осложнений в группе бивалирудина (7,6 (5,3-12,5) балла против 5,7 (4,6-8,3) и 5,8 (4,7-8,0) в группах эптифибатида и гепарина). Данный факт, однако, не сопровождался ростом частоты больших и малых кровотечений в течение госпитального этапа, что свидетельствует о высокой управляемости гипокоагуляции прямого ингибитора тромбина – бивалирудина. В то же время раннего тромбоза стента в группе бивалирудина не зафиксировано, госпитальная летальность между группами была сопоставима.

Выживаемость пациентов в зависимости от варианта антитромботической терапии представлена на рис. 3. Тенденция увеличения летальности в группе бивалирудина обусловлена исходными различиями. При выполнении многофакторного регрессионного анализа методом логистической регрессии группы бивалирудина, эптифибатида и гепарина по влиянию на госпитальную, 30-дневную и 6-месячную летальность также были сопоставимы.

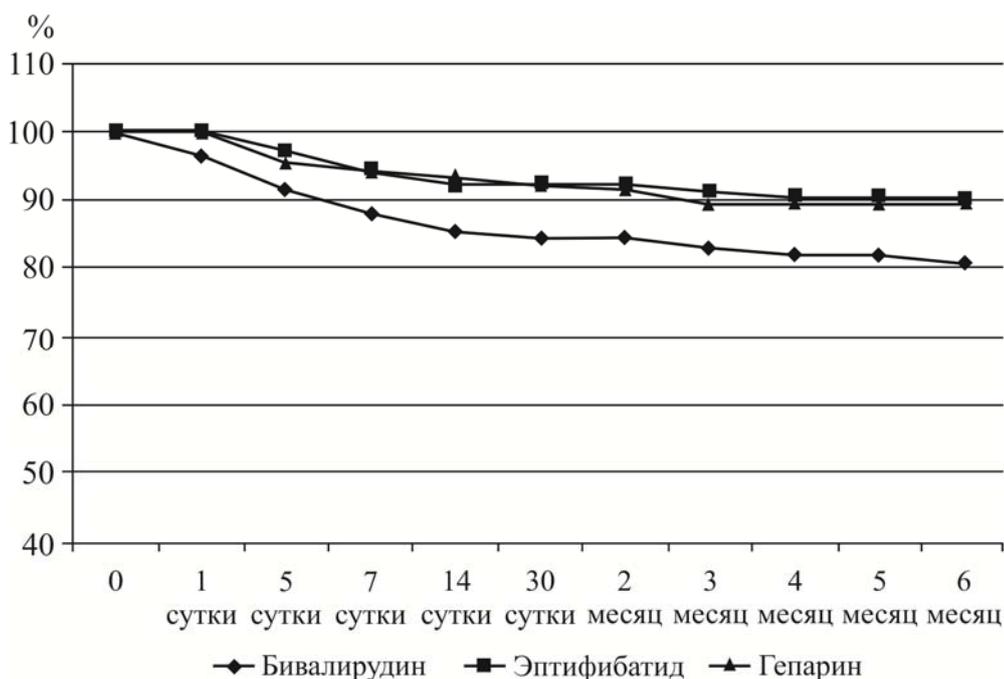


Рисунок 3 – Выживаемость в группах в зависимости от варианта антитромботической терапии

С целью создания математических моделей оценки риска летального исхода у пациентов с ИМспST после выполнения реперфузионной терапии ($n = 320$) и интервенционного вмешательства ($n = 290$) осуществлен отбор 15 наиболее значимых признаков, которые по данным корреляционного анализа влияли на прогноз выживаемости пациента.

При построении комплексной модели оценки риска летального исхода у пациентов с ИМспST после выполнения реперфузионной терапии выявлено

следующее сочетание четырех факторов, в большей степени определяющих риск летального исхода: возраст, тип реперфузионной терапии (ТЛТ/ФИС/первичное ЧКВ), расчетное количество риска кровотечений по шкале CRUSADE и количество сегментов коронарной артерии (КА), имеющих гемодинамически значимое поражение. Коэффициент детерминации госпитальной, 30-дневной, 6 и 12 месячной летальности был равным 0,38; 0,53; 0,18 и 0,39 соответственно. У пациентов с инвазивной стратегией лечения в оценке прогноза по четырем временным точкам (госпитальная, 30-дневная, 6-месячная и 12-месячная летальность с нарастающим итогом) наиболее значимыми являлись оценка риска кровотечений по шкалам CRUSADE и риска летальных событий TIMI Risk Score, оценка исходного кровотока в ИЗА по шкале TIMI и уровень ЛПНП, оцененный в течение госпитального этапа. Данная модель имеет максимальную предсказательную ценность для госпитального этапа: $R2_{\text{госпит}} = 0,58$; $R2_{30\text{дней}} = 0,4$; $R2_{6\text{месяцев}} = 0,36$; $R2_{12\text{месяцев}} = 0,43$.

В качестве примеров на рис. 4 и 5 представлено изменение вклада факторов в зависимости от периода наблюдения в вероятность летального исхода у пациента А. с ИМспST в возрасте 66 лет, подвергнутого ФИС, с количеством баллов по шкале CRUSADE 31, с наличием гемодинамически значимых стенозов в 4 сегментах коронарных артерий, уровнем ЛПНП 1,5 ммоль/л, значением TIMI Risk Score 12 %, с кровотоком в ИЗА по шкале TIMI - 2 балла. Через 1 год пациент жив, наблюдался у терапевта.



Рисунок 4 – Расчет вероятности летального исхода у пациента А. на основании модели «реперфузионная терапия – тип реперфузии»

Вероятность летального исхода в различных временных периодах:

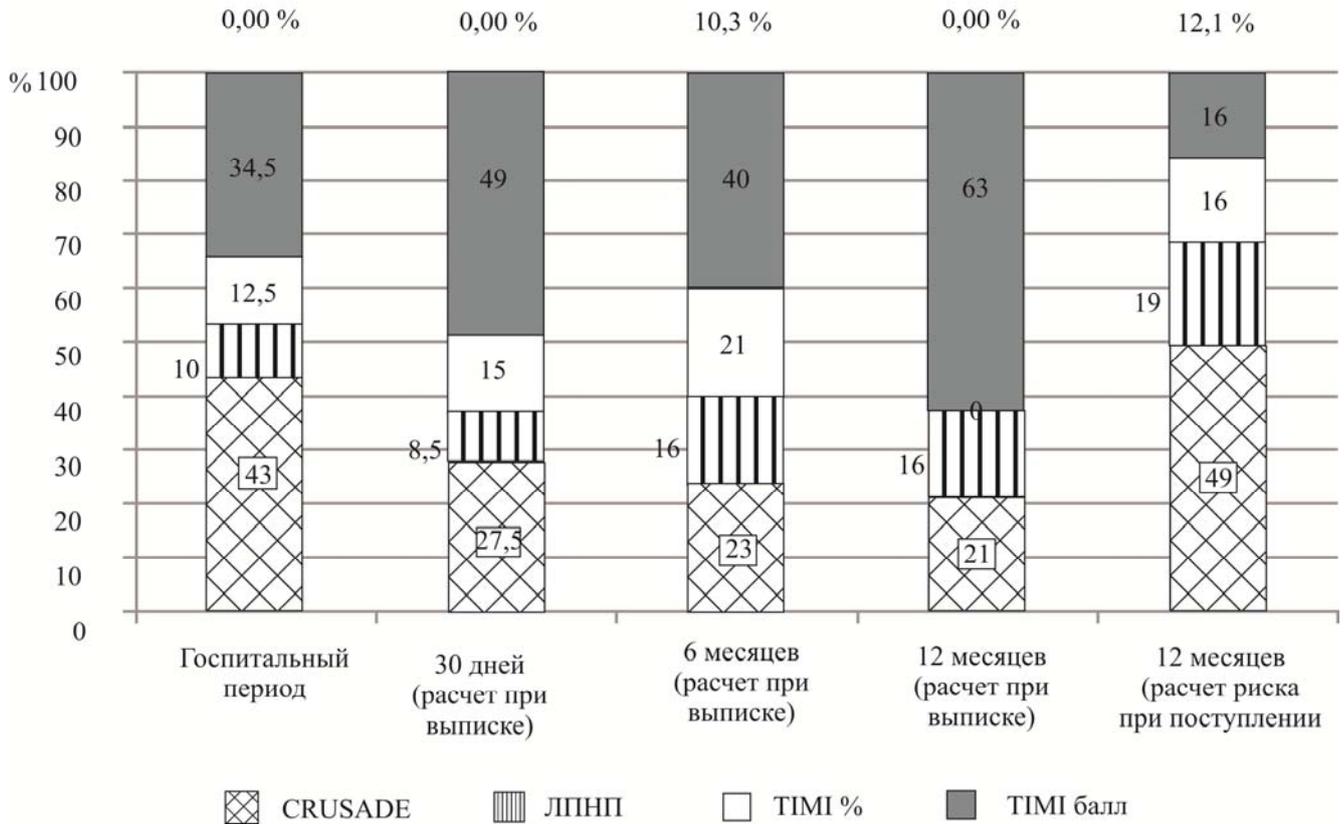


Рисунок 5 – Расчет вероятности летального исхода у пациента А. на основании модели «инвазивная стратегия»

Таким образом, в процессе проведенной работы решена актуальная задача кардиологии – представлены клинические и прогностические характеристики вариантов реперфузионной и антитромботической терапии у больных с ИМспST в условиях реальной клинической практики. ФИС сохраняет свою актуальность, определяет сопоставимый с первичным ЧКВ риск геморрагических осложнений, госпитальную летальность 3,9 %, выживаемость через 1 год, равную 92,9 %. При этом в группе первичного ЧКВ госпитальная летальность составила 13,8 % при выживаемости через 1 год 79,1 %. Неблагоприятный прогноз в группе первичного ЧКВ является следствием спасительного характера вмешательства, преобладания лиц старших возрастных категорий. Неинвазивные критерии оценки эффективности ТЛТ не отражают восстановление кровотока по ИЗА и не могут рассматриваться в качестве маркера для решения вопроса о срочности проведения КАГ, выполнение которой оптимально в интервале до 4 часов с момента введения тромболитика. При инвазивной стратегии лечения ИМспST, в том числе у пациентов после ТЛТ (альтеплаза или тенектеплаза), режимы антитромботической терапии с включением бивалирудина, эптифибатида, гепарина одинаково эффективны и безопасны в течение госпитального периода. Современные методы реперфузионного лечения ИМспST определяют динамическое изменение вклада традиционных факторов риска неблагоприятного исхода, а предложенные математические

модели являются информативными инструментами для оценки риска летального исхода, особенно в группе пациентов с инвазивным лечением ИМ.

ВЫВОДЫ

1. Фармакоинвазивная стратегия лечения с использованием альтеплазы или тенектеплазы у больных с ИМспST в сравнении с первичным ЧКВ в клинической практике применяется чаще у мужчин (76,2 %), лиц работоспособного возраста, с неотягощенным кардиологическим и соматическим анамнезом, что ассоциировано с низким риском ТМІ. ФИС имеет сопоставимый риск геморрагических осложнений, определяет госпитальную летальность 3,9 %, выживаемость через 1 год, равную 92,9 %.

2. Неинвазивные критерии оценки эффективности ТЛТ, такие как купирование болевого синдрома, положительная ЭКГ-динамика сегмента ST, развитие на фоне введения тромболитика реперфузионной аритмии, не отражают восстановление кровотока по инфарктзависимой артерии. В 17,4 % случаев при наличии всех трех неинвазивных признаков эффективной ТЛТ по данным коронарографии кровотока по инфарктзависимой артерии отсутствует. Проведение КАГ и ЧКВ в течение первых 4 часов с момента введения тромболитика не сопровождается достоверным ростом геморрагических осложнений.

3. При инвазивной стратегии лечения ИМспST все три режима антитромботической терапии с включением бивалирудина, эптифибата, гепарина одинаково эффективны и безопасны, а пациенты имеют сопоставимые летальность и выживаемость в течение госпитального и ближайшего (6 месяцев) периодов.

4. Современные методы реперфузионного лечения ИМспST определяют динамическое изменение вклада традиционных факторов риска неблагоприятного исхода. У пациентов с ИМспST модели, разработанные на выборке пациентов с реперфузионной и инвазивной терапией, позволяют определить риск летального исхода в ближайшем и отдаленном (12 месяцев) периодах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИМспST применение ФИС с использованием альтеплазы или тенектеплазы в сравнении с первичным ЧКВ имеет сопоставимые эффективность и риск геморрагических осложнений, что определяет актуальность ее применения при невозможности выполнения чрескожного вмешательства в течение ближайших 60–120 минут с момента первого медицинского контакта.

2. Неинвазивные критерии оценки эффективности ТЛТ не отражают восстановление кровотока по ИЗА, что обуславливает необходимость раннего рутинного выполнения КАГ у пациентов с ИМспST после выполнения ТЛТ альтеплазой или тенектеплазой.

3. У пациентов с ИМспСТ при выполнении ЧКВ, в том числе и в рамках ФИС с применением альтеплазы или тенектеплазы, применение всех трех вариантов антитромботической терапии с включением бивалирудина, эптифибатид, гепарина эффективно и безопасно.

4. Применение разработанной прогностической модели у пациентов с инвазивным лечением ИМспСТ позволяет определить риск летального исхода в течение 12 месяцев после индексного события.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

Статьи в рецензированных журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Исследование неинвазивных критериев эффективности тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда / **О.М. Лапин**, В.Ю. Мишланов, Л.И. Сыромятникова, Е.М. Юнусов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 5. – С. 509.

2. Пути оптимизации оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом (по данным госпитального этапа регистра «РЕКОРД-3» / К.Н. Дульцев, **О.М. Лапин**, М.А. Ощепкова, Л.И. Сыромятникова, Е.М. Юнусов, А.А. Чижова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 196.

3. **Лапин, О.М.** Гендерные особенности антитромботической терапии у больных инфарктом миокарда, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству / О.М. Лапин // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 6–12.

4. **Лапин, О.М.** Сравнительный анализ режимов реперфузионной терапии в лечении больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики / О.М. Лапин // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 5. – С. 37–43.

Статьи в прочих изданиях

5. Козиолова, Н.А. Алгоритм выбора антитромботической терапии у больного инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (Клинический пример) / Н.А. Козиолова, **О.М. Лапин**, О.Г. Каракулов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2014. – № 1. – С. 29–36.

6. Оказание медицинской помощи больным острым коронарным синдромом в Пермском крае. Особенности работы отделения неотложной кардиологии ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница № 4» / С.А. Наумов, А.В. Ронзин, **О.М. Лапин**, Л.И. Сыромятникова // Кардио-ИТ. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 301.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия
ИЗА – инфарктзависимая артерия
ИМ – инфаркт миокарда
ИМспST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
КАГ – коронароангиография
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОА – огибающая артерия
ОКС – острый коронарный синдром
ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
ТЛТ – тромболитическая терапия
ФИС – фармакоинвазивная стратегия
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЭКГ – электрокардиография
Эхо-КГ – эхокардиография

Подписано в печать 2.07.2018. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 18/2018.

Отпечатано с готового оригинал-макета в издательстве
«Книжный формат»
614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80