

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ОСОКИНА АННА КОНСТАНТИНОВНА

**ДИСТАНЦИОННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ СО
СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИМИ КОРОНАРНОЕ
СТЕНТИРОВАНИЕ**

14.01.05 – Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Проваторов Сергей Ильич**

Москва - 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
Цель исследования.....	9
Задачи исследования	9
Положения, выносимые на защиту	9
Научная новизна	11
Практическая значимость	11
Личное участие автора	12
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, возникающие у пациентов после проведения коронарного стентирования.....	14
1.1 Тромбоз стента	16
1.2 Рестеноз стентированного участка	18
1.3 Прогрессирование коронарного атеросклероза	21
1.4 Некоронарные осложнения при коронарном стентировании	24
2. Биомаркеры и лабораторные показатели у пациентов, перенесших коронарное стентирование	25
3. Вторичная профилактика у пациентов, перенесших коронарное стентирование. Приверженность к терапии	27
3.1 Медикаментозная терапия. Препараты, влияющие на прогноз	27
3.1.1 Двойная антиагрегантная терапии.....	28
3.1.2 Статины.....	30
3.2 Приверженность к терапии	37
Шкалы для оценки приверженности к терапии	40
<i>Опросник Мориски-Грина.....</i>	<i>41</i>
<i>Модифицированный тест Мориски.....</i>	<i>41</i>
<i>Шкала Хилл-Боун(The Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale).....</i>	<i>42</i>

КОП-25.....	42
<i>Отечественный опросник для оценки приверженности к терапии</i>	43
4. Дистанционное наблюдение. Эффективность применения	43
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1 Критерии включения пациентов в исследование	54
2.2 Критерии исключения пациентов из исследования	55
2.3 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование	53
2.4 Дизайн исследования	57
2.5 Характеристики пациентов различных групп, включенных в исследование ..	60
2.6 Клинические методы исследования.....	66
2.7 Лабораторные методы исследования.....	67
2.8 Коронарография	67
2.9 Стентирование коронарных артерий.....	68
2.10 Статистическая обработка данных	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	70
3.1 Клинические и ангиографические события в течение 12 месяцев после коронарного стентирования.....	70
3.1.1 Рецидив стенокардии через 12 месяцев после стентирования	70
3.1.2 Результаты повторной коронароангиографии и повторные вмешательства на коронарных артериях	71
3.2 Анализ лабораторных показателей в различные сроки после коронарного стентирования	74
3.2.1 Показатели липидного спектра	74
3.2.2 Концентрация вч-СРБ в разные сроки после коронарного стентирования.....	76
3.2.3 Активность трансаминаз и КФК в различные сроки после вмешательства.....	77

3.2.4 Содержание гемоглобина в крови пациентов в различные сроки наблюдения.....	79
3.2.5 Содержание глюкозы в крови пациентов	82
3.2.6 Содержание креатинина в крови в различные сроки после вмешательства.....	83
3.2.7 Содержание лейкоцитов в крови пациентов в различные сроки наблюдения.....	84
3.2.8 Содержание тромбоцитов в крови пациентов	85
3.3 Приверженность пациентов к приему назначенной медикаментозной терапии.....	86
Основные модифицируемые факторы риска у пациентов, включенных в исследование	89
3.3.1 Дозы статинов, принимаемые пациентами различных групп на протяжении периода наблюдения	90
3.3.2 Соотношение принимаемой дозы статина и уровня ХС ЛНП в исследуемых группах больных	92
3.3.3 Частота достижения пациентами целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л у пациентов различных групп	94
3.3.4 Концентрация ХС ЛНП в крови пациентов с выявленным прогрессированием коронарного атеросклероза и без такового	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	111
Практические рекомендации	113
СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БАП – баллонная ангиопластика

БСК – болезни системы кровообращения

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВЭМ - велоэргометрия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГМС – голометаллический стент

ГМГ – КоА – редуктаза -3-гидрокси-3-метилглутарил-Кофермент А редуктаза

ДААТ – Двойная антиагрегантная терапия

ДАД – диастолическое артериальное давление

иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КАГ – коронарография

КФК - креатинфосфокиназа

ЛВП – липопротеины высокой плотности

ЛНП – липопротеинов низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ОА – огибающая артерия

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПКА – правая коронарная артерия

ПНА – передняя нисходящая артерия

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СЛП – стент с лекарственным покрытием

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

СРБ – С-реактивный белок, вч-СРБ – С-реактивный белок, измеренный высокочувствительным методом

ТГ – триглицериды

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Стентирование коронарных артерий является сегодня наиболее частым вмешательством, проводимым для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) [252; 2]. По данным Мониторинга Минздрава за 2018г. в Российской Федерации выполнено 204353 ангиопластики со стентированием коронарных артерий, в то время как коронарное шунтирование было выполнено у 25552 пациентов [27].

Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий, могут быть отнесены к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть либо инфаркт миокарда) в течение года после проведенного эндоваскулярного коронарного вмешательства определенных групп пациентов превышает 3% [4]. Пациенты, которым было проведено коронарное стентирование, могут рассматриваться как «уязвимые» в плане сочетания ряда рисков: тромбоз стента, развитие рестеноза и прогрессирование коронарного атеросклероза [91]. Активное наблюдение за пациентом, перенесшим коронарное событие, позволяет существенно снизить последующие риски [101].

Таким образом, ежегодно большое количество пациентов переносят вмешательство на коронарных артериях, после которого нуждаются в активном врачебном наблюдении.

В соответствии с приказом № 918н МЗ РФ от 15.11.2012г. (с изменениями на 21 февраля 2020 года приложение 1, п.6.3), диспансерное наблюдение за пациентом, перенесшим стентирование коронарных артерий, в течение первого года после вмешательства должен осуществлять кардиолог амбулаторной службы по месту жительства [40]. По истечении года после вмешательства пациент может быть передан под наблюдение терапевта согласно Приказу Минздрава России от 23.03.2019 № 173н [41].

Многие пациенты, перенесшие чрескожные вмешательства (ЧКВ), проживают вдали от крупных лечебно-диагностических центров, в районах с недостаточным

количеством специалистов узкого профиля, в том числе кардиологов. В этих условиях непосредственное наблюдение за пациентом реально осуществляет терапевт, либо врач общей практики, а участие кардиолога в наблюдении за пациентом осуществляется с помощью консультаций, зачастую имеющих дистанционный характер. Телемедицинское консультирование может осуществляться как с применением дополнительного оборудования и программного обеспечения [177; 199; 249], так и с использованием простых каналов связи [253; 134], обеспечивающих закрытую передачу данных между пациентом и медработником, осуществляющим наблюдение.

В Российской Федерации с 2018г. действует закон о применении информационных технологий в сфере здравоохранения [55], позволяющий медицинским работникам оказывать помощь больным с применением телемедицинских консультаций, консилиумов, дистанционного мониторинга [201; 55].

Имеются многочисленные подтверждения эффективности дистанционных технологий наблюдения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в отношении снижения частоты повторных госпитализаций [253; 241], достижения целевых лабораторных показателей и контроля факторов риска [105; 183; 245]. Большинство исследований проводилось у пациентов с недостаточностью кровообращения [275; 5; 74] и артериальной гипертензией [123; 200; 116; 118; 199]. В настоящее время доступны данные многочисленных исследований, демонстрирующих эффективность непосредственного наблюдения кардиологом пациентов, перенесших ЧКВ, в отношении снижения вероятности повторных сердечно-сосудистых событий. Исследования по изучению эффективности дистанционного наблюдения пациентов, перенесших коронарное стентирование, носят ограниченный характер [109; 183; 245].

Цель исследования

Оценить эффективность и целесообразность удаленного наблюдения кардиологом за пациентами, перенесшими стентирование коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Оценить частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при различных формах наблюдения за пациентами, перенесшими стентирование коронарных артерий по данным годичного наблюдения.

2. Выделить наиболее значимые клинико-лабораторные параметры, которые необходимо контролировать у пациента, перенесшего коронарное стентирование и определить оптимальные сроки для контроля этих параметров.

3. Проанализировать приверженность к приему назначенной терапии у пациентов, перенесших коронарное стентирование.

4. Сопоставить эффективность непосредственного и дистанционного наблюдения кардиологом за пациентом, перенесшим стентирование коронарных артерий.

Положения, выносимые на защиту

1. Повторное возникновение ишемии миокарда в течение года после коронарного стентирования у пациентов со стабильной стенокардией отмечается в 9,5 - 34,1% случаев в зависимости от формы наблюдения за пациентом. У пациентов, находящихся под непосредственным либо дистанционным наблюдением кардиолога рецидив ишемии миокарда после коронарного стентирования отмечается достоверно реже, чем у пациентов, не находящихся под наблюдением кардиолога.

2. У пациентов, перенесших плановое коронарное стентирование, наиболее частым коронарным событием является прогрессирование коронарного атеросклероза, которое отмечается в 13,6% случаев через 12 месяцев после вмешательства. Рестеноз стентированного участка коронарной артерии выявляется

в 2,9% случаев, сочетание рестеноза и прогрессирование коронарного атеросклероза – в 1,4% случаев.

3. У пациентов, находящихся под непосредственным либо дистанционным наблюдением кардиолога после планового коронарного стентирования, прогрессирование коронарного атеросклероза в течение 12 месяцев после вмешательства по данным повторной КАГ отмечается реже (в 10% случаев) в сравнении с группой больных, не находящихся под наблюдением кардиолога (22% случаев).

4. У пациентов, за которыми осуществлялось наблюдение кардиологом, отмечалось повышение содержания глюкозы в крови через 1 месяц после стентирования, повышение содержания креатинина через 12 месяцев после стентирования, снижение содержания лейкоцитов и гемоглобина в крови в первые 3 месяца после стентирования, снижение содержания тромбоцитов в крови через 1 месяц после стентирования. Перечисленные изменения лабораторных показателей не потребовали дополнительных лечебных мероприятий или коррекции проводимой терапии ни у одного из пациентов.

5. Повышение АЛТ и/или АСТ выше 3-х референсных пределов, послужившее причиной коррекции назначенной дозы статинов, у пациентов, находившихся под активным наблюдением кардиолога, было отмечено в 1,6% случаев через 1 месяц после ЧКВ.

6. Прогрессирование коронарного атеросклероза через 12 месяцев после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией сопряжено с концентрацией в крови ХС ЛНП через 12 месяцев после вмешательства. Пациенты с содержанием ХС ЛНП в крови ниже 1,8 ммоль/л через 12 месяцев после стентирования достоверно реже демонстрируют прогрессирование коронарного атеросклероза в сравнении с пациентами, имеющими более высокое содержание ХС ЛНП в крови.

7. Пациенты, находящиеся под активным наблюдением кардиолога в течение 12 месяцев после коронарного стентирования, демонстрируют большую

приверженность к приему медикаментозной терапии, достигают более низкого уровня холестерина ЛНП в сравнении с пациентами, не находящимися под активным наблюдением кардиолога, чаще достигают целевого уровня артериального давления и чаще отказываются от курения в сравнении с пациентами, не находящимися под активным наблюдением кардиолога.

8. Частота достижения целевых уровней ХС ЛНП, приверженность к приему назначенной медикаментозной терапии и частота прогрессирования коронарного атеросклероза через 12 месяцев после коронарного стентирования значимо не отличаются в группах непосредственного и дистанционного наблюдения кардиологом.

Научная новизна

Впервые в российской популяции проанализирована эффективность дистанционного наблюдения кардиологом пациентов, перенесших плановое стентирование коронарных артерий.

Сопоставлена частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев после планового коронарного стентирования у пациентов, непосредственно наблюдаемых кардиологом, пациентов, за которыми осуществляется дистанционное наблюдение кардиологом и пациентов, не находящихся под наблюдением кардиолога.

Выполнен сравнительный анализ приверженности к приему назначенной медикаментозной терапии и эффективности контроля основных модифицируемых факторов риска при различных формах наблюдениями за пациентами, перенесшими плановое коронарное стентирование.

Практическая значимость

Результаты исследования подтверждают необходимость активного наблюдения кардиологом за пациентами, перенесшими плановое стентирование коронарных артерий в течение первого года после вмешательства. Пациенты, перенесшие

коронарное стентирование и не имеющие возможности непосредственно контактировать с кардиологом могут находиться под дистанционным наблюдением кардиолога. Непосредственное и дистанционное наблюдение кардиологом пациентов, перенесших коронарное стентирование, дают схожие результаты в отношении частоты рецидивирования стенокардии после проведения вмешательства, частоты повторного возникновения значимого стенозирования коронарных артерий по данным повторной коронароангиографии (КАГ), поддержания приверженности пациентов к приему назначенной терапии, контроля модифицируемых факторов риска, в том числе достижения целевого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в крови пациентов.

Пациенты, не находящиеся под непосредственным либо дистанционным наблюдением кардиолога, в течение года после стентирования демонстрируют более частое возникновение стенокардии и повторное возникновение гемодинамически значимого стенозирования коронарных артерий, менее привержены к приему назначенной терапии и достигают худших результатов в отношении контроля модифицируемых факторов риска ИБС, чем пациенты, наблюдение за которыми осуществляет кардиолог.

Примененный в исследовании алгоритм дистанционного наблюдения кардиологом пациентов после ЧКВ подтвердил эффективность в отношении контроля факторов риска, повышения приверженности пациентов к лечению, снижения вероятности прогрессирования коронарного атеросклероза в условиях ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ и может быть рекомендован к применению в других медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь по профилю «кардиология».

Личное участие автора

Автор работы осуществлял анализ литературы, посвященной изучаемой проблеме, сбор, анализ и обработку данных, полученных от пациентов, включенных в исследование, статистическую обработку полученных данных,

написание статей и подготовку тезисов по результатам работы, составление текста диссертации, разработку практических рекомендаций.

Автор осуществлял ведение включенных в исследование пациентов в ходе первичной и повторной госпитализаций, дистанционное и непосредственное наблюдение включенных в исследование пациентов в течение 12 месяцев после проведенного коронарного стентирования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В структуре заболеваемости от болезней системы кровообращения (БСК) в России ИБС страдает каждый четвертый мужчина в возрасте от 45 до 69 лет [29], наибольшую распространенность имеет стабильная стенокардия напряжения [32]. В структуре смертности от БСК в России ИБС составляет 48,1%, а в общей структуре смертности от всех причин – 27% [29; 53], что превышает показатели ряда других стран [61; 6].

1. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, возникающие у пациентов после проведения коронарного стентирования

В настоящее время в Российской Федерации выполняется более 200 тыс. ЧКВ на коронарных артериях в год [2]. Значительное увеличение числа проводимых ЧКВ по отношению к хирургическому лечению ИБС произошло в 2010–2015 гг. Соотношение операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) и ЧКВ в 2010 г. составляло 65,5% к 34,6%, в то время как в 2015 г. оно составило 18,9% к 81,1%. С 2007 по 2016 гг. число учреждений, осуществляющих эндоваскулярное лечение коронарных артерий на территории Российской Федерации, возросло в 2,3 раза (со 125 до 284), количество вмешательств – на 17,4% [2].

В большинстве крупных исследований не было получено подтверждений положительного влияния на прогноз планового коронарного стентирования у пациентов со стабильной ИБС, поэтому основной целью вмешательства является повышение переносимости физических нагрузок [252; 239] в том числе у пациентов старше 75 лет [176]. В связи с этим весьма актуальным представляется минимизация количества как перипроцедурных, так и отсроченных осложнений при проведении планового коронарного стентирования у пациентов со стабильной ИБС.

Основными периоперационными осложнениями коронарного стентирования являются перфорация коронарной артерии, диссекция коронарной артерии, ведущая к окклюзии сосуда, тромбоз стента, также приводящий к окклюзии артерии, окклюзия боковой ветви артерии при бифуркационном стентировании, эмболии коронарного русла и других артериальных бассейнов, аллергические реакции на контрастное вещество, а также осложнения, связанные с артериальным доступом (тромбоз артерии, кровотечение, формирование пульсирующей гематомы). При плановом проведении коронарного стентирования риск возникновения жизнеугрожающих периоперационных осложнений зависит от объема вмешательства, применяющихся дополнительных технологий и общего состояния пациента и в большинстве случаев не превышает 1-2% [147].

Сердечно-сосудистые события, возникающие в отсроченном периоде после коронарного стентирования, могут быть связаны непосредственно со стентированным участком коронарной артерии (тромбоз стента, рестеноз, неоатеросклероз), с другими участками коронарного русла, не подвергавшимися вмешательству (прогрессирование коронарного атеросклероза, развитие острого коронарного синдрома), также с побочными эффектами принимаемой терапии (кровотечения на фоне приема антиагрегантов).

Частота отсроченных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронарное стентирование, может превышать 10% в первый год после перенесенного вмешательства и зависит как от характера перенесенного вмешательства (локализация стентированного участка, объем стентирования, характеристики имплантированных стентов), так и от особенностей пациента (возраст, наличие сопутствующих заболеваний, приверженность к приему назначенной терапии).

Частота рецидивирования стенокардии в отдаленные сроки после коронарного стентирования может составлять 20-40% [107], а у некоторых категорий пациентов может превышать 50% [48]. Наиболее частыми

причинами, приводящими к рецидивированию стенокардии, являются прогрессирование коронарного атеросклероза, развитие рестеноза и тромбоз стента.

1.1 Тромбоз стента

Среди отсроченных осложнений ЧКВ наиболее грозным является тромбоз стента, в 50-80% случаев приводящий к развитию инфаркта миокарда, а в 20-40% - к смерти больного [189; 250].

Тромбоз стентированного участка коронарной артерии возникает в результате сочетания местных протромбогенных реакций (имплантация инородного тела в сосуд, воспалительная реакция травмированной сосудистой стенки, замедление кровотока в стентированном участке) и системных нарушений свертывания крови. В развитии тромбоза стента ключевую роль играет адгезия тромбоцитов к балкам стента и субэндотелиальным структурам сосудистой стенки с последующей их агрегацией, поэтому принципиальное значение в профилактике тромбоза после коронарного стентирования имеет длительное применение двойной антиагрегантной схемы [89].

Полное перекрытие просвета коронарной артерии ведет к формированию инфаркта миокарда (крупно- или мелкоочагового), неполное - к обратимой ишемии миокарда [51;42].

Существуют различные классификации тромбоза стента. По времени развития тромбозы стента, согласно AcademicResearchConsortium, разделяются на [124]:

- Ранний
 - Острый (0-24 часов)
 - Подострый (24ч – 30 дней)
- Поздний (30 дней – 1 год)
- Очень поздний (более 1 года от момента вмешательства)

В настоящее время среди всех тромбозов стента чаще регистрируются ранние (острый – 32%, подострый – 41%), в то время как на поздние и очень поздние в совокупности приходится около 26% случаев [47].

По клиническим типам выделяют [124]:

- **Определенный (подтвержденный) тромбоз стента** – симптомы соответствуют острому коронарному синдрому, тромбоз стента имеет ангиографическое или патологоанатомическое подтверждение.
- **Вероятный тромбоз стента** – внезапная сердечная смерть или инфаркт миокарда в бассейне стентированного сосуда в течение 30 дней после эндоваскулярного вмешательства без ангиографического подтверждения.
- **Возможный тромбоз стента** – любая необъяснимая смерть через месяц и более после имплантации стента.

Частота возникновения тромбоза стента в течение года после эндоваскулярного вмешательства может достигать 1,5% [150]. Имеются указания на более редкое развитие тромбоза при использовании голометаллических стентов (ГМС) в сравнении со стентами с лекарственным покрытием (СЛП) I поколения [166; 49]. По данным крупных проспективных рандомизированных исследований, стенты II поколения демонстрируют более низкую частоту тромбозов по сравнению со стентами I поколения [166; 251]. Частота рецидива тромбоза стента превышает 10% при использовании как покрытых, так и голометаллических стентов [47].

Тромбозы стентов могут быть связаны с техническими особенностями вмешательства: неполное раскрытие стента, остаточная диссекция, резидуальные повреждения на проксимальном и дистальном участках стента, замедленный кровоток в стентированном сосуде или его отсутствие (феномен «slow-reflow/ no-reflow»). Наличие других гемодинамически значимых стенозов в сосуде повышает вероятность тромбоза. Замедленная эндотелизация, длительное и выраженное воспаление в стентированном участке сосудистой стенки предрасполагают к возникновению тромбоза стента [88]. Наиболее частой причиной развития тромбоза стента в настоящее время является преждевременное

прекращение приема двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) [189; 88; 25]. До внедрения в широкую практику ДААТ частота тромбоза стентов после вмешательства превышала 16%, после внедрения комбинации аспирина и клопидогрела частота тромбозов стента составляет менее 2% [156]. Таким образом, основой профилактики тромбоза стентов является поддержание приверженности больных к приему ДААТ.

Вероятность тромбоза стента повышается у пожилых пациентов, а также у пациентов с сахарным диабетом (СД) и почечной недостаточностью [114; 282]. Успешное лечение сопутствующих заболеваний в комплексе с приемом ДААТ помогает снизить вероятность развития тромбоза стента.

1.2 Рестеноз стентированного участка

Другим отсроченным событием по отношению к стентированию коронарных артерий является развитие рестеноза в участке сосуда, подвергшемся вмешательству. Рестеноз определяется как формирование повторно гемодинамически значимого (50% и более) сужения стентированного сегмента, либо непосредственно прилегающих к нему участков сосуда [211]. Рестеноз является причиной каждого четвертого повторного эндоваскулярного вмешательства на коронарных артериях [211; 151].

Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения коронарных сосудов во многом зависят от метода, используемого при проведении процедуры. До внедрения в широкую клиническую практику коронарного стентирования, при использовании баллонной ангиопластики (БАП) частота развития рестеноза через 6 месяцев после успешного вмешательства могла превышать 50% [156; 85].

Основным ограничением БАП в качестве изолированного вмешательства были невозможность достичь оптимального просвета артерии в значительном проценте случаев и частое развитие острой окклюзии сосуда в процессе вмешательства. Так,

по данным публикации родоначальника метода коронарной ангиопластики A.R. Grüntzig, в ранних сериях вмешательств потребность в проведении экстренного коронарного шунтирования достигала 10% [133].

В настоящее время БАП в качестве самостоятельного вмешательства по поводу коронарного атеросклероза применяется редко, в основном при технической невозможности имплантировать стент на участке вмешательства либо при вмешательстве по поводу рестеноза после ранее выполненного стентирования [198].

Коронарные стенты были внедрены в практику прежде всего, как способ предотвращения острой окклюзии сосуда, развивающейся вследствие диссекции сосудистой стенки на участке баллонирования. Армируя сосудистый просвет, стенты позволили достичь большего просвета сосуда на участке вмешательства, чем баллонная дилатация артерии. Частота рестенозирования после имплантации ГМС, составляет до 20-25% [242; 112]

Рестеноз после стентирования обусловлен пролиферацией неоинтимы в поврежденном в ходе стентирования участке сосуда. Формирование неоинтимы является результатом миграции гладкомышечных клеток из внешних слоев сосудистой стенки в поврежденный в ходе стентирования внутренний слой, пролиферации этих клеток, их фибробластоподобной трансформации и синтеза ими компонентов межклеточного матрикса [238].

Существенно снизить частоту рестенозов удалось после внедрения стентов с антипролиферативным покрытием, в качестве которого использовался сиролимус или таксол. Первые публикации свидетельствовали о полном отсутствии рестенозирования в ранние сроки после стентирования [195].

В дальнейшем данные более крупных исследований, охватывающих более продолжительные сроки после вмешательства, показали частоту рестенозирования по данным контрольной ангиографии 9-13% при использовании сиролимус- либотаксолсодержащих стентов, а частота повторных вмешательств после имплантации таких стентов составила 5-8% [162].

Развитие технологии производства стентов привело к созданию стентов второго поколения с лекарственным покрытием, обладающих большей биосовместимостью материала стента (кобальт-хромовый сплав вместо стали) и полимера, фиксирующего антипролиферативный препарат, а также несущего меньшую дозу антипролиферативного препарата в сравнении со стентами 1-го поколения. В результате улучшилась эндотелизация стентов, что привело к снижению их тромбогенности [175]. Имеются указания на меньшую частоту рестенозирования при использовании стентов с лекарственным покрытием 2-го поколения в сравнении с 1-м поколением стентов [92]. Совершенствование дизайна коронарных стентов, материала балок стента и его покрытия позволило достичь снижения частоты рестенозирования ниже 10% [128; 146].

Клинически рестеноз проявляется в виде возобновления стенокардии, при безболевого ишемии миокарда – стресс-индуцированной ишемией при проведении нагрузочных тестов [211]. Сроки возникновения рестеноза зависят от типа, имплантированного стента. После имплантации ГМС рестеноз может возникнуть через 3-6 месяцев и обычно развивается в течение первого года после вмешательства [163]. Использование стентов с антипролиферативным покрытием приводит к более позднему развитию рестенозирования.

Результаты исследования, проведенного в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, включившего более 3500 пациентов, прошедших плановое коронарное стентирование, показывают, что большинство пациентов, у которых возникает рестеноз после плановой имплантации коронарных СЛП, обращаются по поводу рецидива стенокардии на 2—3-й год после стентирования [57].

Основными клиническими предикторами рестенозирования являются СД и хроническая почечная недостаточность [95; 219]. СД 2 типа увеличивает риск развития рестеноза при использовании СЛП на 30-50% [211; 194]. В ряде научных работ показана связь между риском развития рестеноза и концентрацией в крови различных воспалительных маркеров (С реактивный белок (СРБ), измеренный высокочувствительным методом (вч-СРБ), моноцитарный хемотаксический белок-

1, миелопероксидаза, интерлейкин-6, показатели активности тромбоцитов) [57; 63; 136 -137].

Помимо вышеперечисленных, факторами риска рестеноза являются протяженность стента – длинные стенты чаще подвергаются рестенозированию, чем короткие [211; 57], количество пораженных сосудов - частота рестенозирования при многососудистых вмешательствах выше в сравнении с однососудистыми поражениями (Zhao et. al). Минимальное количество стентов, даже у пациентов с СД 2 типа может снизить этот риск [161]. Высокая вероятность повторного рестенозирования отмечается после вмешательств по поводу развившегося рестеноза ранее установленного стента [211].

Таким образом, совершенствование конструкции стентов и технологии коронарного стентирования позволило существенно снизить частоту коронарного рестенозирования. Тем не менее, формирование рестеноза после успешного стентирования остаётся значимой проблемой, обуславливающей необходимость проведения повторных реваскуляризаций у значительного количества пациентов [13].

1.3 Прогрессирование коронарного атеросклероза

В эпоху БАП и ГМС рестеноз после коронарного стентирования являлся основной причиной прогрессирования стенокардии и повторных реваскуляризаций в первый год после коронарного стентирования. Внедрение стентов с антипролиферативным покрытием привело к значительному снижению частоты возникновения рестенозов, и на этом фоне значимость прогрессирования коронарного атеросклероза среди причин повторных реваскуляризаций после успешного коронарного стентирования существенно возросла.

Коронарный атеросклероз может прогрессировать в достаточно короткие сроки. Так, в исследовании, где повторные ангиографии выполнялись пациентам, ожидающим планового проведения коронарной ангиопластики, прогрессирование

коронарного атеросклероза в течение полугода отмечено у 20% пациентов [160], причем в половине случаев прогрессирование отмечалось на участках артерий, которые не планировались к проведению вмешательства. Если повторная ангиография выполняется в более поздние сроки, то прогрессирование коронарного атеросклероза выявляется гораздо чаще: в работе D. Waters с соавт. [272] прогрессирование коронарного атеросклероза отмечено у 42% пациентов в течение 2 лет после первичной КАГ. Примечательно, что появление новых гемодинамически значимых стенозов свойственно именно для артерий, изначально пораженных атеросклерозом. По данным Rowe с соавт., при проведении повторной КАГ 97 пациентам с исходно ангиографически интактными коронарными артериями через 4 года после первичной ангиографии ни у одного из этих пациентов не было выявлено возникновения гемодинамически значимых коронарных стенозов [230].

Таким образом, у пациентов, имеющих гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, которое послужило причиной коронарного стентирования, имеется высокая вероятность дальнейшего прогрессирования коронарного атеросклероза и появления новых гемодинамически значимых коронарных поражений. Данные 4-х летнего наблюдения (2014г.) за более чем 2 тысячами пациентов, перенесших коронарное стентирование с использованием стентов II поколения, свидетельствуют, что более, чем в половине случаев причиной повторной реваскуляризации является поражение, не связанное с участком сосуда, ранее подвергшимся стентированию [261]. Результаты двух параллельно выполненных работ Adlam D. и Stolker J., опубликованные в 2012г., включивших более 10 тысяч больных после коронарного стентирования в каждом случае, и изучавших причину повторных вмешательств в условиях реальной клинической практики, демонстрируют, что основная причина, приводящая больного к повторному эндоваскулярному вмешательству – это поражение, не связанное с ранее стентированным участком [66; 258].

Основными факторами, сопряженными с быстрым прогрессированием коронарного атеросклероза, являются уровень ХС ЛНП в крови [79], наличие у пациента неконтролируемой гипертонии, СД и почечной недостаточности [131].

Отмечено более быстрое прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов с множественным поражением коронарных артерий [33; 152]. Очевидно, исходное многососудистое поражение может свидетельствовать о более быстром прогрессировании коронарного атеросклероза в сравнении с пациентами, имеющими однососудистое поражение.

Снижение содержания ХС ЛНП в крови и нормализация артериального давления (АД) позволяют замедлить темпы прогрессирования коронарного атеросклероза. Применение высоких доз статинов в течение длительного времени позволяет эффективно предотвращать прогрессирование коронарного атеросклероза и добиваться уменьшения объема атеросклеротических бляшек [266]. Нормализация систолического АД вместе с активным снижением концентрации ХС ЛНП в крови позволяет предотвратить увеличение размера атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [98]

Помимо гиполипидемического эффекта, статины снижают содержание воспалительных маркеров, в частности уровень СРБ [259], улучшают функцию эндотелия, обладают антитромботическими, антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами [260; 190], что в совокупности может способствовать замедлению процесса прогрессирования коронарного атеросклероза.

Таким образом, прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов, перенесших коронарное стентирование, может быть существенно замедлено, прежде всего, с помощью активного снижения уровня ХС ЛНП в крови и контроля других модифицируемых факторов риска.

1.4 Некоронарные осложнения при коронарном стентировании

Помимо осложнений, непосредственно связанных с коронарными артериями, эндоваскулярные вмешательства могут быть причиной целого ряда осложнений, связанных с артериальным доступом. К ним относятся кровотечения, гематомы, окклюзии артерии, псевдоаневризмы артерии, артериовенозные соустья и диссекции артериальной стенки [14]. Феморальный доступ сопряжен с возможным развитием жизнеугрожающих кровотечений, формированием псевдоаневризм бедренной артерии и артериовенозных соустьев [212]. В большинстве случаев осложнения со стороны доступа при чрескожных коронарных вмешательствах относятся к перипроцедурному периоду, однако, в некоторых случаях они могут проявиться в отдаленном постпроцедурном периоде и могут причинять дискомфорт пациенту либо вызывать определенные ограничения при проведении последующих вмешательств. Окклюзия радиальной артерии после проведения ЧКВ радиальным доступом, частота которой может превышать 8% [31] делает невозможным или крайне затруднительным повторное ее использование для радиального доступа, а также в качестве материала для аутоартериальных шунтов, что может оказать существенное влияние на выбор тактики при проведении повторной реваскуляризации миокарда.

Еще одним некоронарогенным осложнением является контраст-индуцированная нефропатия, проявляющаяся в повышении уровня креатинина на 25% и выше по сравнению с исходным значением, возникающая в результате введения йодсодержащего контраста, оказывающего прямое цитотоксическое действие на почечную ткань [14; 24]. Повышение креатинина наблюдается через 24-48ч, пик приходится на 3-5 сутки после ЧКВ, при олигурической форме на 5-10 сутки. Нормализация цифр креатинина при соответствующей терапии происходит в течение 3-х недель [14; 24]. Частота встречаемости контраст-индуцированной нефропатии составляет от 3,3 [227] до 14,5 [191] % случаев. При проведении ЧКВ у пациентов с заболеваниями почек для профилактики контраст-индуцированной

нефропатии рекомендовано использовать изоосмолярные контрастные вещества, а также по возможности ограничивать их количество, проводить гидратацию 0,9% раствором хлорида натрия до и после проведения операции, проводить коррекцию терапии (в частности, отменуметформина у пациентов с СД 2 типа перед ЧКВ) [14].

2. Биомаркеры и лабораторные показатели у пациентов, перенесших коронарностентирование

Ключевым лабораторным показателем, сопряженным с прогнозом у пациентов, перенесших коронарное стентирование, является содержание ХС ЛНП в крови. Известно, что одной из причин прогрессирования коронарного атеросклероза и рестеноза является дислипидемия, а именно высокие показатели содержания общего ХС, ХС ЛНП [95; 219; 10]. В исследованиях REVERSAL, MIRACL, PROVT-IT продемонстрировано, что более низкие концентрации ЛНП замедляют прогрессирование атеросклероза в сосудах, не подвергшихся коронарному стентированию. Снижение ХС ЛНП на каждый ммоль/л уменьшает частоту крупных сосудистых событий на 22%, смертность от всех причин – на 10% [76]. В исследовании Zhao LP и соавт. установлено, что у пациентов с уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л наблюдается значимое повышение частоты коронарной реваскуляризации в течение года после стентирования, в том числе за счет увеличения количества рестенозов [284].

На протяжении последних трех десятилетий атеросклероз рассматривается как воспалительное заболевание сосудистой стенки [229]. Существует множество указаний на связь между содержанием воспалительных маркеров в крови и риском прогрессирования атеросклероза либо развития острого коронарного синдрома [277]. Наиболее универсальным маркером воспаления у пациентов с ССЗ считается СРБ, представляющий собой конгломерат из 5-ти идентичных субъединиц по 206 аминокислотных остатков в каждой [265]. Данный белок является одновременно как маркером, так и медиатором воспалительной реакции. Подтверждена связь

между содержанием вч-СРБ в крови и прогнозом при инфаркте миокарда [81], нестабильной стенокардии [139], а также с отсроченным возникновением ССО у здоровых лиц [171].

Коронарное стентирование индуцирует воспалительную реакцию в стенке сосуда. Выраженность этой воспалительной реакции может быть связана с вероятностью последующего рестенозирования [129]. Имеются множественные указания на связь между концентрацией вч-СРБ в крови пациентов, которым проводится стентирование, и вероятностью последующего возникновения рестеноза [179]. Согласно данным мета-анализа, включившего 1156 пациентов с ИБС, высокие уровни вч-СРБ ассоциировались с повышенным риском рестеноза в стенке в течение 6—12 месяцев и худшим прогнозом пациентов после коронарного стентирования [141]. Содержание вч-СРБ более 2 мг/л перед проведением стентирования было сопряжено с повышенной вероятностью рестенозирования после имплантации стентов малого диаметра (менее 3мм) и значительной длины (более 25мм) [57]. Кроме того, содержание вч-СРБ в крови пациентов перед проведением стентирования может быть связано с прогрессированием коронарного атеросклероза после выполненного вмешательства [63].

Помимо абсолютного содержания СРБ в крови пациента прогностическое значение может иметь динамика содержания вч-СРБ в крови после стентирования. Согласно результатам исследования, выполненного в НМИЦ кардиологии, увеличение концентрации вч-СРБ в крови через 1 месяц после коронарного стентирования на 0,9 мг/л и более по сравнению с концентрацией вч-СРБ перед проведением процедуры ассоциируется с повышенным риском рестенозирования в течение 12 месяцев, что, вероятно, является следствием персистирования воспалительной реакции [63].

3. Вторичная профилактика у пациентов, перенесших коронарное стентирование. Приверженность к терапии

Вторичная профилактика включает в себя медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение частоты осложнений, рецидивов, препятствие прогрессированию заболевания [52].

Пациенты, перенесшие коронарное стентирование, во избежание неблагоприятных сердечно-сосудистых событий должны принимать дезагрегантную терапию, статины, контролировать содержание липопротеинов крови, уровень сахара, провести коррекцию артериального давления (АД), модификацию образа жизни в целом.

Немедикаментозные методы лечения включают: здоровое питание с ограничением жиров животного происхождения, увеличение потребления овощей и фруктов, повышение физической активности, снижение веса, отказ от курения [26]. На сегодняшний день, четверть пациентов, у которых был установлен диагноз «ИБС», продолжают курить, треть страдают ожирением, практически половина не следят за питанием [274]. Правильное питание приводит к уменьшению выраженности других факторов риска: снижение массы тела, цифр АД, нормализации уровней глюкозы и показателей липидного профиля [1], также диета способствует снижению уровней общего ХС на 0,5-1,0 ммоль/л [164]. Отказ от курения у пациентов с ИБС снижает риск смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 50% [257].

3.1 Медикаментозная терапия. Препараты, влияющие на прогноз

Целью медикаментозного лечения пациентов с ИБС являются профилактика ССО и улучшение качества жизни. Профилактика ССО направлена в первую очередь на предотвращение развития острых тромботических событий развития желудочковых нарушений ритма и прогрессирования атеросклероза [157].

3.1.1 Двойная антиагрегантная терапия

ДААТ (комбинация аспирина и ингибитора P_2Y_{12}) является основой антитромботической терапии после перенесенного ЧКВ [157]. При проведении коронарного стентирования артерия расширяется, нарушается целостность эндотелия, выстилающего артерию изнутри, и атеросклеротической бляшки [35; 232]. Повреждение атеросклеротической бляшки (разрыв, эрозия) запускает процесс тромбообразования вследствие активации свертывающей системы крови (повреждение сосуда, обнажение коллагена эндотелия → адгезия и агрегация тромбоцитов → активация тромбоцитов и высвобождение ими факторов свертывания: АДФ, тромбоксана A_2 и др. → образование гелеобразной массы из тромбоцитов → присоединение фибрина и формирование тромба) [232]. Для подавления процесса тромбообразования у пациентов, перенесших плановое коронарное стентирование, применяется комбинация антитромботических препаратов: аспирина и ингибиторов P_2Y_{12} .

Механизм действия аспирина заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы 1 типа, которая в свою очередь блокирует образование тромбоксана A_2 , простагландинов, простациклинов. Антиагрегантный эффект сохраняется в течение 7 суток [149].

К ингибиторам P_2Y_{12} относятся клопидогрел, тикагрелор, прасугрел. Клопидогрел (как и прасугрел) является пролекарством, активный метаболит которого блокирует связывание АДФ с рецепторами P_2Y_{12} , препятствуя АДФ-опосредованной активации гликопротеинового комплекса $IIb/IIIa$, что приводит к подавлению агрегации тромбоцитов. С учетом необратимого блокирования P_2Y_{12} рецепторов, тромбоциты остаются невосприимчивыми к стимуляции около 7-10 дней [149]. Механизм действия тикагрелора аналогичен таковому у клопидогрела, но в отличие от последнего тикагрелор напрямую блокирует связывание АДФ с рецепторами P_2Y_{12} .

У пациентов, перенесших плановое коронарное стентирование, ДААТ уменьшает частоту неблагоприятных событий как в бассейне коронарной артерии, подвергшейся стентированию, а также снижает риск развития инфаркта миокарда в других коронарных артериях. В исследовании CHARISMA показано, что ДААТ по сравнению с монотерапией снижает риск развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти на 12% [82].

Назначение жизненно необходимой ДААТ увеличивает риск кровотечений. Средний риск скрытых кровотечений при приеме ДААТ оценивается в диапазоне 4-7% в течение года [104]. К скрытым кровотечениям относятся желудочное кровотечение, кровотечение из стенки кишечника, легочное, кровотечение в полость мочевого пузыря [16]. Европейским обществом кардиологов совместно с Европейской ассоциацией кардио-торакальной хирургии выделяется рабочая классификация для пациентов, находящихся на терапии аспирином и ингибитором P₂Y₁₂: незначительные кровотечения - экхимозы, самостоятельно разрешившиеся носовые кровотечения, минимальные конъюнктивальные кровоизлияния, не требующие остановки приема ДААТ; легкие кровотечения – носовые кровотечения, не разрешающиеся самостоятельно, умеренные конъюнктивальные кровоизлияния, урогенитальные кровотечения, кровотечения из верхних/нижних отделов желудочно-кишечного тракта, без значимой кровопотери, небольшие эпизоды кровохарканья, в этих случаях следует рассмотреть вопрос о продолжительности ДААТ; умеренные кровотечения – кровотечения со значительной кровопотерей (падение Hb более 3 г/дл в динамике) – урогенитальные, респираторные, либо кровотечения из верхних/нижних отделов желудочно-кишечного тракта со значительной кровопотерей или требующие переливания компонентов крови; тяжелое (падение Hb более 6 г/дл в динамике); жизнеугрожающее – активное внутричерепное, спинальное или внутриглазное или любое кровотечение, вызывающее гемодинамическую нестабильность, требующее немедленной остановки ДААТ [12]. По данным исследований CREDO и CHARISMA у больных с ИБС, принимающих ДААТ частота умеренных и тяжелых

кровотечений может составлять 1,9 – 8,8% в течение 12 месяцев [73;84], жизнеугрожающих – 0,46-2,76% [117]. Результаты крупного мета-анализа, опубликованного в 2017г Palmerini T.с соавт. показали, что у пациентов с ИБС после имплантации СЛП суммарная частота всех кровотечений достигает 1,9% в течение года, крупные кровотечения составляют 0,8% от общего количества случаев [213]. Наиболее часто встречаются малые кровотечения, которые приводят к преждевременной отмене ДААТ в том числе самим пациентом и ведут за собой неблагоприятные ишемические события. Встречаемость малых кровотечений колеблется по данным различных авторов от 27,5% [231] до 48% [155].

Длительность ДААТ индивидуальна для каждого пациента с учетом риска кровотечений, тромботических осложнений, типа установленного стента, возраста, сопутствующих заболеваний: язвенной болезни в анамнезе, заболевании почек, сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний и др. [16], но в среднем составляет 6-12 месяцев после проведения коронарного стентирования [157]. Преждевременное прекращение приема ингибитора P₂Y₁₂ связано с повышенным риском тромбоза стента [268]. Более короткая продолжительность ДААТ (до 3 месяцев) может быть рассмотрена у пациентов с высоким риском кровотечений и низким риском тромботических событий [268]. В противоположность сокращенной программе приема терапии существует продолжительная – более 12 месяцев, для снижения ишемических событий у пациентов с повышенным риском развития тромбоза стента [188]. Для стратификации риска ишемических событий/кровотечений разработаны шкалы DAPT и PRECISE-DAPT, помогающие врачу выбрать оптимальную длительность ДААТ [12].

3.1.2 Статины

Большое количество исследований в разные годы показали эффективность статинов в профилактике ССЗ и их осложнений, таких как инфаркт миокарда, коронарная смерть, ишемический инсульт и др. [242; 145; 194]. В настоящее время,

несмотря на значительные успехи в создании новых гиполипидемических препаратов, статины остаются основой гиполипидемической терапии при ИБС [157;15].

Статины ингибируют активность ключевого фермента в цепочке синтеза холестерина 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазы, катализирующего синтез мевалоната из ГМГ-КоА [78].

Ингибирование ГМГ-КоАредуктазы приводит к снижению содержания внутриклеточного ХС и, как следствие, увеличению числа рецепторов ЛНП на поверхности клеток печени, что приводит к усиленному захвату ЛНП и снижению их концентрации в крови. По данным различных исследований степень снижения ХС ЛНП при терапии статинами в зависимости от дозы составляет от 25 до 55 % [151; 156; 269]. Помимо снижения ХС ЛНП, статины снижают уровень общего ХС, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), триглицеридов (ТГ) и повышают уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Снижение ХС ЛНП на каждый ммоль/л уменьшает частоту крупных сосудистых событий на 22%, смертность от всех причин – на 10% [76].

Первым исследованием, показавшим эффективность статинов, было исследование 4S, в котором участвовало 4444 пациента с ИБС. Больные были разделены на две группы – прием симвастатина в дозе 20-40 мг либо плацебо, уровень общего холестерина у включенных в исследование пациентов составил 5,5-8,0 ммоль/л, срок наблюдения – 5,4 года. Результатами исследования стали снижение общей смертности на 30%, коронарной смертности на 42%, уменьшение частоты реваскуляризаций на 37% по сравнению с группой плацебо. Исследование 4S впервые продемонстрировало надежный профиль безопасности при длительном приеме статинов и увеличение выживаемости пациентов [217].

Позднее исследование WOSCOPS дополнило данные 4S, показав преимущество статинов в первичной профилактике ИБС [244]. Ряд исследований по вторичной профилактике вслед за 4S - CARE [235] и LIPID [209] с

правастатином, AFCAPS/TexCAPS [132] с ловастатином, показали уменьшение частоты смертности от ИБС и нефатального инфаркта миокарда на 24-31%.

Большое количество исследований проведено у пациентов с ИБС, перенесших операции реваскуляризации миокарда, в частности ЧКВ. В ранних исследованиях (LIPS) продемонстрировано снижение абсолютного риска фатальных и нефатальных кардиальных событий на 28%, в течение 4 лет наблюдения у пациентов, перенесших коронарное стентирование, принимающих флувастатин по сравнению с группой плацебо [174].

Помимо основного гиполипидемического действия, статины обладают рядом других свойств (плейотропных эффектов), осуществляемых в большей степени через ингибирование синтеза мевалоната и его производных (главным образом фарнезилпирофосфата и геранилпирофосфата) [72; 207]. Статины способствуют формированию более стабильного фенотипа атеросклеротической бляшки за счет уменьшения объема липидного ядра и укрепления фиброзной оболочки, ингибирования накопления макрофагов и снижения уровней провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8) и СРБ [207; 80]. Противовоспалительное действие статинов включает снижение концентрации СРБ в плазме и уровня сывороточного амилоида А – маркеров негативного прогноза при ССЗ [180]. Улучшение функции эндотелия осуществляется через вызываемое статинами повышение активности eNOS в эндотелиальных клетках, что приводит к расширению сосудов и, таким образом, улучшает кровоток в миокарде. Снижение тромбогенности достигается за счет снижения активности тромбоцитов и синтеза тромбоксана А₂ [207; 80].

Несмотря на неоспоримые преимущества статинов у пациентов с риском развития ССО, их прием ассоциируется с определенной вероятностью побочных эффектов. Суммарная встречаемость побочных эффектов на фоне приема статинов довольно низка и составляет 1-3%, то есть 0,15 случаев на 1 млн. назначений [18; 263].

Наиболее распространенным побочным эффектом статинов, приводящим к самостоятельной отмене самим пациентом, является миалгия (1-10%), реже - миозит, характеризующийся умеренным повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК). Крайне редким, но наиболее угрожающим побочным эффектом является рабдомиолиз, характеризующийся разрушением значительного количества клеток мышечной ткани. Это осложнение возникает у 0,1% пациентов, ассоциируется с выраженным повышением КФК (в 10 раз и более от верхней границы нормы) и приводит к острой почечной недостаточности, вторичной миоглобинурии, электролитным нарушениям и гемодинамической нестабильности [262]. Патологическое влияние статинов на мышечную ткань связано со снижением концентрации кофермента Q10 (убихинона) и конечных продуктов мевалонатного пути (фарнезилпирофосфата, геранилпирофосфата), которые необходимы для выработки энергии скелетными мышцами. Клинические симптомы (от боли в мышцах и отечности до центральных эффектов) обычно проявляются во временном периоде от нескольких недель до нескольких месяцев от начала терапии [223]. Правастатин и флувастатин имеют наименьшие миопатические побочные эффекты, что вероятно связано с физико-химическими особенностями их молекулярной структуры [247].

Для оценки проявлений миопатии у пациентов рекомендуется динамический контроль биохимического анализа крови, в первую очередь - значений КФК. При повышении содержания КФК в 10 и более раз по отношению к референсным значениям следует немедленно прекратить прием препарата. Возможность терапии статинами при значении КФК менее 10 верхних границ нормы рассматривается индивидуально у каждого больного - обсуждается снижение дозы, временное прекращение приема с последующим изменением схемы гиполипидемической терапии. При этом инициация терапии статинами на фоне повышения КФК более 4 верхних границ нормы ассоциируется с большим количеством побочных эффектов [64]. Однако необходимо учитывать, что достаточно частыми причинами повышения КФК являются повторные внутримышечные инъекции, склонность к

судорогам, алкоголизм, отравление угарным газом, барбитуратами, прием наркотических препаратов (кокаин, лизергид, фециклидин) [86], что требует от кардиолога критического отношения к интерпретации данных и принятию дальнейших суждений о тактике терапии.

Одним из наиболее сложных вопросов с точки зрения поддержания приверженности больных к лечению статинами является потенциальный гепатотоксический эффект. Статины оказывают свое основное действие, приводящее к снижению содержания ХС ЛНП в крови, именно в гепатоцитах. Однако гепатотоксическое действие является нечастым явлением - значительное повышение активности печеночных трансаминаз наблюдается в 0,5-2,0% [86; 121], и в большей части случаев является обратимым [71]. При приеме аторвастатина чаще развиваются холестатические повреждения печени, при приеме симвастатина – гепатоцеллюлярные [121], частота значимых осложнений не превышает 0,6%, легкие повреждения встречаются в 4,7% случаев [64]. При этом терапия статинами может уменьшить риск развития стеатогепатоза и цирроза печени [71]. Прием статинов у больных вирусными гепатитами ассоциируется с существенным снижением вероятности развития гепатоцеллюлярной карциномы [247]. Наиболее применяемые в настоящее время статины (аторвастатин и розувастатин) демонстрируют удовлетворительный спектр безопасности в отношении гепатотоксичности [17; 96]. Тем не менее, регулярный мониторинг печеночных трансаминаз необходим при диспансерном наблюдении больного как с позиции настороженности в отношении гепатотоксичности, так и для поддержания приверженности больного к терапии.

В клинической практике, в случае повышения уровней печеночных трансаминаз крови более трех верхних границ нормы рекомендовано прекращение приема статинов до нормализации содержания данных показателей, возобновление терапии следует начинать с более низких доз, при этом рекомендуется рассмотреть возможность смены статина. Дальнейший подбор терапии должен осуществляться под контролем уровней ферментов печени в крови, рекомендуется исследование

аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) через 8-12 недель от начала терапии или увеличения дозы статина. При значении показателей менее 3 верхних границ нормы повторный анализ рекомендуется выполнять через 4-6 недель лечения [157].

Терапия статинами ассоциируется с некоторым увеличением риска развития инсулинорезистентности и СД 2 типа, при этом более интенсивный режим терапии, в особенности у больных с наличием факторов риска развития СД, увеличивает вероятность его развития [206; 264]. Молекулярные механизмы, определяющие данную взаимосвязь, до конца не изучены. Одним из возможных путей является параллельное снижению синтеза холестерина ингибирование экспрессии транспортера GLUT-4, обеспечивающего накопление глюкозы клетками [94]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, изучавших связь между впервые развившимся СД 2 типа и использованием статинов, показал увеличение риска развития СД 2 типа с 9% до 13% [71]. Тем не менее, результаты многочисленных исследований привели к общепринятому мнению о превышении положительного действия статинов в отношении риска развития ССО над возможным риском развития СД 2 типа. Следует, однако, подчеркнуть, что при каждом проведении анализа крови рекомендуется контроль за гликемическим статусом больного, в особенности у пациентов с факторами риска развития СД 2 типа, с целью своевременного выявления и лечения нарушений углеводного обмена.

По результатам некоторых наблюдений, терапия статинами может быть сопряжена с некоторыми неблагоприятными эффектами в отношении функции почек, в том числе с микроальбуминурией и микрогематурией [67;246]. Однако имеются и противоположные данные о протективном влиянии терапии статинами в отношении почечной функции [247], при этом аторвастатин, флувастатин и правастатин являются наиболее оправданным выбором у больных с нарушением функции почек [96].

Ранние работы, породившие опасения в отношении развития когнитивной дисфункции на фоне длительно приема статинов, не нашли подтверждения в многоцентровых исследованиях [100; 103]. Риск развития ишемического инсульта – основной причины инвалидизации и смерти среди цереброваскулярных болезней – ниже у больных, принимающих статины [193].

Достижение целевых показателей липидного профиля является частью комплексной стратегии снижения риска ССЗ [157]. По данным литературы из 70% больных, принимающих статины, только 53% достигают целевых значений [218]. В исследовании PATIENTCARE (Германия), включавшем 1408 пациентов, перенесших ИМ, частота достижения ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л составила 41,9%. Другие похожие данные опубликованы по результатам Тихоокеанского исследования DYSISII, в котором 4592 пациента с ИБС достигли целевой уровень ХС ЛНП в 41,7% случаев через 12 месяцев наблюдения [220].

При недостижении целевого уровня ХС ЛНП, невозможности приема высокой дозы статина используется сочетание статина с эзетимибом [77]. Комбинированная терапия эзетимиба со статином позволяет уменьшить дозу последнего при сохранении клинического эффекта. Так в работе Rhee MY с соавт. 2019г. показано, что сочетание эзетимиба с розувастатином в низкой и средней дозе сопоставимо, а иногда и эффективнее (от 1,5 до 7,5% в отношении снижения ХС ЛНП $<50\%$ или достижения его уровня <70 мг/дл (в пересчете на ммоль/л - 1,8)), чем монотерапия розувастатином в максимальной дозе [225].

Крупномасштабные исследования последних десятилетий свидетельствуют о существенном превалировании положительного прогностического влияния терапии статинами и ДААТ в отношении сердечно-сосудистого риска по сравнению с риском неблагоприятных эффектов [157; 64]. Тем не менее, активный мониторинг, направленный на раннее выявление возможных нежелательных эффектов терапии, должен быть неотъемлемой частью комплекса наблюдения больного. Необходимо также учитывать, что для достижения целей лечения необходимо выстраивание диалога между врачом и пациентом, в котором

последний должен быть исчерпывающе информирован не только о преимуществах терапии, но и о возможных побочных эффектах, для скорейшего принятия мер и сохранения приверженности к лечению.

3.2 Приверженность к терапии

Международная организация здравоохранения определяет приверженность к долгосрочной терапии как «степень, в которой поведение человека - прием лекарств, соблюдение диеты и/или изменение образа жизни - соответствует согласованным рекомендациям поставщика медицинских услуг» [278]. Поддержание высокой приверженности к медикаментозной терапии у пациентов позволяет улучшить прогноз заболевания [170; 172; 248].

По данным зарубежной литературы лишь 60% больных с ССЗ соблюдают предписанную схему лечения [138]. Приверженность пациента к терапии значительно снижает риск рецидивов заболевания и частоту повторных госпитализаций. Так, повторные госпитализации у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) более чем в половине случаев связаны с некомплаентностью пациентов к лечению [138; 178]. Большое количество исследований посвящено вопросу приверженности у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). По данным исследования РЕЛИФ лишь 3,3% пациентов, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) не пропускают прием гипотензивной терапии [30].

Поддержание приверженности у пациентов с атеросклерозом и его осложнениями, в том числе после эндоваскулярных вмешательств, к длительному и многокомпонентному лечению является одной из значимых проблем современной кардиологии. Приверженность к проводимой терапии играет ключевую роль в достижении целей вторичной профилактики ССЗ, способствует достижению целевых уровней АД, сахара крови, показателей липидного профиля,

однако по данным литературы каждый 4-ый пациент, перенесший ЧКВ, не придерживается рекомендованной схемы лечения [36; 100].

Имеются указания на то, что около 40% пациентов, перенесших ЧКВ, не соблюдают рекомендованную схему приема ДААТ в первые 6 месяцев после вмешательства [218]. По результатам анализа приверженности к терапии, после проведенного коронарного стентирования в Узбекистане (2016г), лишь треть больных (33,7%) соблюдали предписанную схему лечения в течение года после вмешательства [28]. Длительность приема ДААТ у пациентов после выполненного ЧКВ должна составлять не менее 6 месяцев, а при низком риске кровотечений - 12 месяцев [64]. Как было описано ранее, преждевременное прекращение приема ацетилсалициловой кислоты и ингибитора P₂Y₁₂ увеличивает риск тромбоза стента [268].

По имеющимся данным, пациенты могут демонстрировать более низкую приверженность к приему статинов, чем к приему дезагрегантной терапии [263; 100; 172]. Низкая приверженность к терапии статинами заключается в несоблюдении режима дозирования (пропуск приема или снижение дозы) и прекращение приема препарата [224; 143]. Приверженность к статинотерапии коррелирует с риском осложнений у пациентов с ИБС [181]. По данным работы Томиловой Д.И. и соавт. у пациентов, поддержание приверженности к приему статинов в течение первого года после ЧКВ позволяет снизить вероятность развития сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация) [50]. По данным китайских авторов, низкая приверженность к приему статинов в первые 180 дней наблюдения связана с повышением риска сердечно-сосудистой смерти в 2 раза [144].

Среди пациентов, которым назначены статины, от 15 [204] до 75% [202] полностью прекращают прием этих препаратов без согласования с врачом. Результаты исследования DIVERSE, выполненного в Индии, свидетельствуют о недостижении целевого уровня ЛНП более чем у 90% пациентов, прежде всего в связи с низкой приверженностью к приему необходимой дозы статинов [186].

Исследование Но Р.М. и соавт. продемонстрировало повышенный риск смерти у пациентов, самостоятельно прекративших прием препаратов в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда [142]. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда, низкая приверженность к приему статинов была значимо связана с повышенным риском смерти. Аналогичная, но менее выраженная связь была продемонстрирована и в отношении приема бета-адреноблокаторов [224].

Приверженность пациентов к приему статинов может снижаться со временем. Через 5 лет после коронарного стентирования около 50% пациентов могут прекращать прием назначенных статинов [50]. В проспективном когортном исследовании Allonen J. с соавт. продолжавшемся в течение 2 лет, анализировалась взаимосвязь между приемом статинов и общей смертностью. McGinnis BD с соавт. показали, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, 3-летняя выживаемость зависит от приверженности к приему статинов [192].

В докладе ВОЗ под редакцией Eduardo Sabaté, посвященном анализу приверженности к долгосрочной терапии опубликованном в 2003 г [278] подробно анализируются причины неадекватного выполнения рекомендаций пациентом после выписки из стационара, определяются наиболее значимые факторы, влияющих на приверженность к терапии. В качестве основных обозначены пять групп факторов: социально-экономические; связанные с системой здравоохранения и медицинским персоналом; связанные с проводимой терапией; связанные с пациентом; обусловленные состоянием пациента в конкретный момент. Среди основных причин прекращения лечения пациентом наиболее частыми являлись низкая информированность, субъективное мнение пациента о «нормальности» показателей липидного профиля в его случае, забывчивость, страх применения более высоких доз препарата ввиду возможных побочных эффектов.

Для повышения приверженности к лечению также используют комбинированную терапию, что касается в первую очередь гипотензивной терапии, а также дислипидемической и ДААТ [59].

Программы по обучению пациентов могут существенно повысить приверженность к лечению. В исследовании FAME оценивалась приверженность к терапии у пациентов, вовлеченных в образовательные программы. Через 6 месяцев наблюдения 97,4% пациентов принимали предписанную схему лечения, контрольная же группа, которая не находилась под наблюдением специалистов демонстрировала приверженность к терапии в 21,7% случаев [120]. Bravo-Escobar R. было показано (2017г.), что низкая приверженность к кардиореабилитации может быть улучшена с помощью систем дистанционного мониторинга, которые могут быть использованы для мотивации и контроля пациентов. Программа кардиореабилитации у пациентов с ИБС умеренного и среднего рисков не выявила различий между группой дистанционного наблюдения и амбулаторного контроля [119].

Таким образом, несмотря на наличие отработанных схем эффективной терапии, направленных на предотвращение осложнений у больных атеросклерозом, в том числе перенесших вмешательства по коронарной реваскуляризации, вопрос приверженности больного к терапии остается острым, а разработка подходов к лечению, увеличивающих приверженность, – высокоактуальной.

Шкалы для оценки приверженности к терапии

Одним из применяемых методов для оценки приверженности является анкетирование. Во врачебной практике наиболее часто используют опросник Мориски - Грина, в том числе модифицированный тест Мориски, короткий опросник по терапии – BriefMedicationQuestionnaire, шкалы приверженности к лекарственной терапии у пациентов с гипертонической болезнью – TAQRH, тест Мартина – Байера - Гроу и Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale.

Опросник Мориски – Грина

Краткий, простой тест, подходящий для оценки приверженности к терапии любого хронического заболевания, разработанный Мориски и Грином в 1985г. [196]. Опросник включает в себя 4 вопроса: забывал ли пациент прием препаратов, пропускал при хорошем или плохом самочувствии назначенную терапию, также учитываются часы приема лекарств. На каждый вопрос дается положительный (0 баллов), либо отрицательный ответ, оценивающийся в 1 балл, при сумме баллов, равной 4 – больной считает неприверженным к терапии, при превалировании ответов «да» и суммой в ноль баллов пациент расценивается как высоко приверженный [196].

Несмотря на явные преимущества в быстроте и простоте опроса, специфичность и чувствительность теста оценивается лишь в 47% и 44%, соответственно [159]. Таким образом, опросник Мориски Грина может оценить только 50% приверженных к лечению пациентов. С учетом недостатков тест был модифицирован авторами и представлен в более расширенном виде в 2008г.

Модифицированный тест Мориски

Изначально тест проводили на пациентах, страдающих артериальной гипертензией, однако в дальнейшем он был распространен на более широкую группу нозологий, а именно у больных, перенесших инфаркт миокарда [281], страдающих СД 2 типа [236], а также, находящихся на терапии варфарином. Специфичность модифицированного теста составила – 53%, чувствительность 93% [197].

Новый опросник включал 8 вопросов с расширением данных о пропусках терапии, в том числе в поездках, информирование лечащего врача об изменениях в приеме лекарств. Так же, как и в начальном варианте был отрицательный и положительный ответ на вопрос. При сумме баллов 8 - пациенты расцениваются как низко приверженные к терапии, 0 – высоко приверженные [197; 90].

Опросник Мориски-Грина, состоящий из 4 вопросов, и более расширенный модифицированный тест Мориски, включающий 8 вопросов, являются наиболее применяемыми и универсальными в клинической практике.

Шкала Хилл-Боун (The Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale)

Шкала, состоящая из 3 блоков по 14 вопросов, касающихся соблюдения диеты (в частности количество потребляемой соли), приема медикаментов, общих рекомендаций врача (медикаментозная и немедикаментозная терапия в совокупности). Каждый вопрос имеет шкалу ответов с разной степенью выраженности от 0 до 4. Применяется для оценки приверженности к гипотензивной терапии [167].

Среди отечественных шкал оценки приверженности к лечению распространение получили «Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25)» [46] и «Отечественный опросник для оценки приверженности к терапии» [58], изначально применяемые у пациентов с артериальной гипертонией.

КОП-25

Опросник предлагает два варианта тестирования: для количественной оценки приверженности к лечению больных хроническими заболеваниями и для количественной оценки потенциальной приверженности к лечению лиц, не имеющих заболеваний и/или не знающих о них, или не имеющих клинических проявлений заболеваний.

КОП-25 включает в себя 25 вопросов с вариантами ответа по степени выраженности от 1 до 6. Обработку результатов проводят в два этапа. На первом этапе вычисляют технические показатели: “важность лекарственной терапии”, “важность медицинского сопровождения”, “важность модификации образа жизни” и “готовность к лекарственной терапии”, “готовность к медицинскому

сопровождению”, “готовность к модификации образа жизни”. На втором этапе рассчитывают показатели приверженности: “приверженность к лекарственной терапии”, “приверженность к медицинскому сопровождению”, “приверженность к модификации образа жизни” и интегральный показатель “приверженность к лечению”.

Приверженность пациентов к проводимой терапии оценивается в процентах, до 50% - низкий уровень приверженности, 51-75% - средний, свыше 75% - высокий.

Чувствительность и специфичность теста составляют 93% и 78%, соответственно [46].

Отечественный опросник для оценки приверженности к терапии

Разработан группой авторов РКНПК ИКК им. А.Л. Мясникова. Опросник включает в себя 5 утверждений с четырьмя вариантами ответа. За каждый ответ начисляются баллы, максимальное количество баллов – 15, которое говорит о высокой степени приверженности, минимальное – 0 – низкая степень приверженности. Опросник коррелирует с данными теста Мориски-Грина по уровню приверженности к терапии, но степень приверженности не соотносится с достижением целевых уровней. Опросник был апробирован на пациентах, страдающих АГ, для оценки надежности требует исследований на большей группе пациентов [58].

4. Дистанционное наблюдение. Эффективность применения

Современное информационное общество с коммуникативными технологиями представляет широкие возможности для контакта пациента с врачом по различным средствам связи, использование которых позволяет значительно повысить эффективность работы системы здравоохранения. В условиях прогресса информационных и телекоммуникационных технологий родилось принципиально

новое направление в организации и оказании медицинской помощи населению — телемедицина [11; 22].

С целью оптимизации работ по внедрению телемедицинских технологий в систему управления здравоохранением и охрану здоровья населения в 2000 году при Министерстве Здравоохранения России был создан Координационный совет по телемедицине в системе здравоохранения, а в 2001 году при Комитете по Здравоохранению Государственной Думы Российской Федерации – Экспертно-консультативный совет по законодательному обеспечению развития информационных и телемедицинских технологий [34]. С 01.01.2018 г. вступил в действие Федеральный закон от 29.07.2017 №242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере здравоохранения», согласно которому врачам было разрешено оказывать медицинскую помощь пациентам с помощью телемедицинских консультаций, консилиумов, дистанционного мониторинга [54]. Согласно закону, врач может контролировать состояние здоровья, оценивать эффективность лечебно-диагностических мероприятий, корректировать ранее назначенную лекарственную терапию, при условии установления диагноза, осмотра и назначения лечения при первичном очном приеме. Дистанционное наблюдение подразумевает конфиденциальность передачи информации [122].

Сегодня дистанционные технологии в мире широко развиты. Специалисты одной из крупнейших частных американских медицинских организаций KaiserPermanente сообщают, что в 2016 году количество реализуемых ими виртуальных коммуникаций (видеосвязь, телефонные переговоры, электронная почта) превзошло количество личных визитов пациентов [208]. В Китае по данным обзора в области дистанционных технологий сеть телемедицины соединила 249 больниц в 112 городах, расположенных вдали от крупных центров. Wang приводят результаты анализа эффективности данного проекта телемедицины: 39,8% первоначальных диагнозов было изменено, в 55% случаев была проведена

коррекция терапии, давшая положительный эффект, экономия составила до 2,3 млн. долларов США для пациентов и около 3,7 млн. долларов США для специалистов [271]. На сегодняшний день в Китае существуют медицинские онлайн сообщества, которые помогают устранить нехватку медицинских ресурсов, оказывают положительное воздействие на комплаентность пациента, принятие решений с учетом рекомендаций врача, и соответственно улучшают результат лечения. Врач может разъяснять медицинскую информацию, обсуждать с пациентом преимущества терапии, риски, поощрять больного, поддерживать его эмоциональную сферу [233].

В условиях ограниченности кадровых ресурсов и неоднородности распределения населения система телемедицинской помощи продемонстрировала свою эффективность в Бразилии [187] и в Индии [186]. Согласно результатами мета-анализа Spreyer R. с соавт., включавшего 43 исследования, телемедицинские консультации пациентов, проживающих в сельской местности, сопоставимы по клиническим исходам с личными визитами больных к врачам [253].

В соответствии с имеющимися данными, совместное наблюдение кардиологом (с применением дистанционных технологий) и терапевтом (непосредственно по месту жительства больного) пациентов с кардиологической патологией может существенно повысить качество лечения и улучшить прогноз [7]. Удаленное наблюдение за пациентами способствует повышению приверженности к лечению, позволяет контактировать с медицинским работником по мере необходимости [208].

Большое количество исследований по дистанционному наблюдению проанализировано у пациентов, страдающих ХСН – заболеванием, которое ведет к высокой летальности среди больных кардиологического профиля и требует больших затрат на лечение [275; 7]. Исследование Lefler L.L. с соавт. показало, что сам факт телефонного контроля (mobilehealth, mHealth) у больных с ХСН снижает частоту госпитализаций, повышает приверженность пациентов к лечению,

уменьшает показатель смертности [177]. Телефонная поддержка позволяет снизить уровень госпитализаций у пациентов с ХСН на 25% [177; 74].

В Венгрии в одноцентровом ретроспективном исследовании проведен анализ пациентов с ХСН, которым были имплантированы сердечные ресинхронизаторы с функцией дефибрилляции, использование систем дистанционного мониторинга было связано со значительно лучшей выживаемостью по сравнению с группой обычного наблюдения. Если в ранее упомянутых примерах использовалась только мобильная связь для контакта с пациентом (обзвоны), в данном случае работала система (MedtronicCareLinkNetwork) в виде мобильного приложения с запрограммированными параметрами (определенными врачом): состояние устройства и батареи, импедансы ритма, брадикардия, тахикардия, средняя частота сердечных сокращений, активность пациента, вариабельность сердечного ритма и др.. Данные ежедневно отправлялись в центр (HomeMonitoringServiceCenter), оценивались командой кардиологов, электрофизиологов. В случае подозрения на прогрессирование сердечной недостаточности дополнительно привлекался специалист по сердечной недостаточности. Передачи были помечены как клинически несущественные, клинически значимые (желтая тревога) или крайне срочные (красная тревога). Если воспринималось клинически значимое событие, с пациентами связывались по телефону и приглашали в клинику для личного посещения через неделю. Сам же пациент при неудовлетворительном самочувствии мог связаться с центром в любое время [123].

Различий в эффективности лечения, частоте госпитализаций по данным анализа 7 исследований между дистанционным наблюдением и очными визитами к врачу у пациентов с ХСН выявлено не было [87].

Контроль за нарушениями ритма и проводимости сердца активно используется на сегодняшний день, особенно у пациентов с имплантируемыми устройствами, которые снабжены телеметрической связью. В сервисный центр поступает информация о состоянии пациента, функционировании имплантированной системы, что позволяет врачу своевременно проводить оптимизацию режимов и

параметров стимуляции, корректировать медикаментозное лечение [60; 69; 158; 182].

Помимо сердечной недостаточности и контролем за аритмиями еще более широко распространен мониторинг пациентов, страдающих ГБ. Важно отметить, что интенсивный контроль АД значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность от всех причин, связанных с АГ [7].

В 2017г Y.Duan провел метаанализ исследований, в котором было проанализировано более 10 тысяч пациентов, результаты показали эффективность дистанционного наблюдения по сравнению с группой стандартного мониторинга АД (снижение систолического АД (САД) на 3,99 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – 1,99 мм рт.ст.) [116]. Omboni S. описывает аналогичные данные – снижение САД на 4,7 мм рт. ст., ДАД на 3,2 мм рт. ст.) [210]. А в одном из рандомизированных исследований, длительностью полгода, демонстрируют еще более низкие цифры АД при дистанционном мониторинге по сравнению с группой стандартного наблюдения (снижение САД на 21 мм рт.ст., против 8 мм рт.ст.) [185].

Дистанционный контроль АД, как и в случае с сердечной недостаточностью, включает 2 пути: самостоятельное измерение АД и передачу данных врачу, который затем может соответствующим образом скорректировать медикаментозную терапию, а также измерение АД тонометром, связанным с мобильным приложением, которое само отправляет результаты измерений координатору. В последнем случае наиболее интересны новые направления (помимо тонометров, оснащенных функцией автоматической передачи данных по GSM-каналу в медицинские организации) – измерения АД «без манжеты» [118]. Примером может служить приложение My BP Lab, разработанное Samsung и Калифорнийским университетом в Сан-Франциско, для смартфонов, которое позволяет измерить АД посредством измерения времени прохождения импульсов (Pulsetransittime (РТТ)) – приложить телефон к запястью, включить программу и измерить АД. РТТ обозначает время, необходимое для прохождения волны

артериального давления от левого желудочка к дистальному участку артерии. РТТ обратно связано с кровяным давлением и зависит от толщины артериальной стенки, радиуса артерии и плотности крови [199;249].

Другим устройством, популярным на сегодняшний день в США, являются «умные часы» (Heartisans Blood Pressure Watch, Гонконг), которые используют электрокардиографию и фотоплетизмографию для измерения РТТ и оценки АД. Heartisanswatch требует удержания на уровне сердца в течение 20 секунд. Также требуется калибровка с манжетным аппаратом измерения АД. Затем измерения синхронизируются с телефонным приложением посредством Bluetooth [249]. Еще одни «Умные часы» зарегистрированы Европейским Обществом по изучению АГ (ESH) и Ассоциацией для выдвижения стандартов медицинских инструментов (AAMI), датчик силы тонометра данного варианта интегрирован в ремешок наручных часов, сжимает ткань и лучевую артерию, цифры АД передаются через программу смартфона в анализируемый центр [99].

Контроль АГ важен и эффективен для пациентов, живущих в отдаленных от города районах, где нет должного медицинского обеспечения [116]. Несколько крупных зарубежных мета-анализов показали, что домашний мониторинг АД может быть более эффективным для достижения целевых уровней, снижения заболеваемости и смертности от болезней, связанных с повышенным АД [68; 99]. Результаты международного регистра CLARIFY, в котором участвовала и наша страна показали, что при постоянном мониторинговании можно увеличить процент достижений целевого уровня АД с 45,6% до 66,8% [255].

Помимо участия в международных исследованиях в Российской Федерации существует ряд работ, подтверждающих эффективность дистанционного мониторингования АД. Кроме того, отдаленный контроль АД закреплен на законодательном уровне [45; 38]. Согласно Приказу Минздрава России от 13 октября 2017 г. №804н утверждена услуга «мониторирование показателей артериального давления с применением телемедицинских технологий» [39].

Наиболее масштабные работы в России по отдаленному контролю АД начинают описывать с 2015г. В ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России было проведено исследование, по результатам которого 95% пациентов группы дистанционного наблюдения достигли целевых значений АД, по сравнению с группой стандартного наблюдения, где процент достижения целевых цифр составил лишь 68% [4]. Работа Постненковой О.М. также показала эффективность дистанционного контроля за пациентами, страдающими ГБ. Целевой уровень АД достигли 77% пациентов [37].

В том же 2015 г. в ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России Д.С. Комковым было проведено рандомизированное исследование по дистанционному мониторингу АД у больных с АГ. Исследование показало, что дистанционный мониторинг с использованием различных моделей наблюдения обеспечивает не худший контроль САД и лучший контроль ДАД по сравнению с группой контроля [4;19], дистанционный мониторинг помогает достичь целевого уровня АД в 94% [20]. Данная работа нашла свое продолжение в исследовании (Бойцов С.А., Концевая А.В., Комков Д.С.), в котором оценивалась не только эффективность дистанционного наблюдения, но и экономическая целесообразность на примере региона численностью 1 миллион человек. Пациенты были обеспечены GPS-тонометрами. Проводился анализ в течение 1 года и 5 лет. По результатам работы дистанционное наблюдение оказалось экономически оправданным (большее вложение в профилактику осложнений, меньше затрат на лечение, в заключении сохранение трудового населения для экономики страны в целом), наблюдалось сокращение числа инфарктов миокарда, инсультов, высокий процент достижения целевых показателей АД [21].

Помимо АГ в России в настоящее время изучается клиническая и медико-экономическая эффективность удаленного контроля уровня глюкозы у больных СД, массы тела у больных с хронической сердечной недостаточностью [4]. Телемедицинские технологии демонстрируют эффективность в контроле АД и липидного профиля у пациентов, перенесших транзиторные ишемические атаки

или инсульт [134], приверженности к диете у пациентов с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или страдающих ожирением [184], СД 2 типа [115], гликемии, гликированного гемоглобина, массы тела, ХС у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа [254].

Работы, посвященные контролю за пациентами после проведения эндоваскулярного лечения коронарных артерий, носят ограниченный характер. Первая работа, показавшая преимущество отдаленного контроля за пациентами после коронарного стентирования, была проведена в Польше в 2010г. Небольшое исследование, состоящее из 31 больного старше 80 лет с острым коронарным синдромом, продемонстрировало улучшение качества жизни и исход заболевания (снижение смертности почти в 4 раза) [109]. На сегодняшний день в мире ведутся 2 крупные работы по оценке дистанционного наблюдения у пациентов со стабильной ИБС в Китае и США.

В Китае в настоящее время проводится исследование SMART-CR/SP. Исследование предполагает включение 300 пациентов, которые будут разделены на 2 группы – группу дистанционного контроля с совмещением визитов в клинику, и группу, пациенты которой будут обращаться к врачу в случае ухудшения состояния или в конце завершения наблюдения (через год после коронарного стентирования). Отдаленный контроль осуществляется через мобильное приложение, фиксируется уровень физической активности, АД, приверженность к лекарственным препаратам, для сдачи анализов крови пациенты являються в клинику через 8 недель, 6 месяцев и год после стентирования коронарных артерий [183].

В США работа (PRE-MACE) начата в 2019г. Планируется проанализировать динамику биохимических параметров (СРБ, NT-proBNP, тропонинов Т и I) и исходы у пациентов со стабильной стенокардией напряжения путем дистанционного наблюдения. Предполагается включение 200 пациентов, из которых формируется 2 равные группы – непосредственного контроля и отдаленного мониторинга. Контроль дистанционной группы осуществляется через

электронную почту, push-уведомления мобильных приложений, телефонные обзвоны [245].

В ряде небольших исследований показано, что телемедицинские технологии могут сократить затраты на здравоохранение посредством своевременности помощи на амбулаторном этапе и снижения необходимости госпитализаций [115]. Существуют данные, что около 80% пациентов обращаются за скорой медицинской помощью ввиду отсутствия возможности ее получения в амбулаторных условиях, при этом стоимость койко-дня в отделении интенсивной терапии неоправданно высока для пациента, не нуждающегося в экстренной медицинской помощи [254]. Irgens I. с соавт. оценивали преимущества телемедицинского контроля за заживлением пролежней в сравнении с наблюдением данных больных в амбулаторных и стационарных условиях. Основываясь на проведенных оценках, авторы заключили, что затраты на лечение пролежней с помощью телемедицинских технологий (видеосвязь) составляют примерно 15% от стоимости лечения в условиях поликлиники и только 3% от стоимости госпитализации. Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты указанных исследований, экономическая польза телемедицинских технологий требует подтверждения в рандомизированных исследованиях.

Отдельно стоит упомянуть телемедицинские технологии с позиции отношения к ним со стороны пациентов. Kruse C.S. с соавт. в систематическом обзоре литературы, посвященном взгляду пациентов на телемедицину, заключили, что из 44 проанализированных исследований в 24-х больные отмечали эффективность телемедицинской помощи, в 6-ти больные были удовлетворены оказываемой помощью, а в 14-ти отмечалось и то, и другое [173]. Согласно Polinski J.M. с соавт. около 94% респондентов, опрошенных по поводу удовлетворенности телемедицинской помощью, отметили «значительную удовлетворенность». Треть опрошенных пациентов предпочитала телемедицинские технологии традиционному личному визиту к врачу [221].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что по мере развития средств коммуникации повышаются возможности взаимодействия пациента с врачом на расстоянии, на сегодняшний день эти возможности широки. Эффективное их использование окажет существенную помощь системе здравоохранения в выполнении возложенных на нее задач.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ОБЗОРУ ЛИТЕРАТУРЫ

ССЗ по-прежнему занимают лидирующую позицию по заболеваемости и смертности во всем мире [9]. Ввиду огромного количества больных, страдающих ССЗ, вопрос профилактики, диагностики и лечения является весьма актуальной задачей [8].

Большая часть ССЗ приходится на ИБС [6; 9;62], основным патогенетическим методом которого в настоящее время является – восстановление нормальной проходимости коронарных артерий. Количество ЧКВ растет, ежегодно выполняется более 200 тыс. эндоваскулярных вмешательств [2], следовательно, увеличивается количество пациентов, требующих активного наблюдения.

Пройден длительный путь в развитии характеристик стентов, методик эндоваскулярного лечения, сопутствующей терапии, тем не менее риск осложнений, таких как смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация, сохраняется, в течение первого года после лечения достигает 3% [110; 165], связан он в том числе с комплаентностью больного к терапии.

Приверженность пациентов к лечению является сложной задачей. По данным литературы лишь 55% продолжают прием ДААТ в течение 6 месяцев после ЧКВ [218], хуже обстоит дело с приемом другой группы препаратов – статинами—от 15 до 75% полностью прекращают их прием [204]. Соблюдение режима терапии играет ключевую роль во вторичной профилактике ССЗ. Прием ДААТ предотвращает тромботические осложнения [157;188; 268], статины снижают риск фатальных осложнений у пациентов с ИБС [170;172].

Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий, относятся к группе очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что требует активного наблюдения - регулярный мониторинг анализов крови, выполнение клиническо-инструментального обследования, контроль за факторами риска и приемом медикаментозной терапии.

Многие пациенты, которым выполнилось вмешательство, проживают вдали от сердечно-сосудистых центров и не имеют возможности контактировать с кардиологом. Состояние пациента остается без должного контроля, что приводит к осложнениям различной степени тяжести. В данной ситуации помощью может стать дистанционное наблюдение за пациентами, эффективно себя зарекомендовавшее у больных с хронической сердечной недостаточностью [7; 123], АГ [4;37; 68; 200], нарушениями ритма и проводимости сердца [60; 69; 106], СД [134; 245]. Применение телемедицинских технологий повышает доступность и качества оказания медицинской помощи, особенно для удаленных территорий, улучшает приверженность пациентов к лечению, приводит к оптимизации фармакоэкономических параметров при долгосрочном применении [254].

Анализ дистанционного наблюдения за пациентами, перенесшими коронарное стентирование и результаты последующих исследований, возможно, позволят улучшить приверженность пациентов к терапии и снизить риск осложнений после эндоваскулярного лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для участия в исследовании были отобраны 300 пациентов, госпитализированных в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ с 2017 по 2019 гг., страдавших стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса (определенного по шкале Канадской ассоциации кардиологов), либо имеющие безболевую ишемию миокарда (по результатам пробы на стресс-индуцированную ишемию миокарда (стресс – эхокардиографии (ЭхоКГ), тредмил-тест, велоэргометрия (ВЭМ)), которым планировалось проведение стентирования коронарных артерий, и не имеющие возможность наблюдаться кардиологом по месту жительства, находящиеся под наблюдением терапевта или врача общей практики. В ходе исследования 21 пациент отказался продолжить участие в его проведении. В итоге в анализ были включены 279 пациентов в возрасте от 31 до 80 лет ($61,5 \pm 9,5$ лет).

Диагноз ИБС был установлен на основании клинико-anamnestических данных, результатов инструментальных методов исследования (электрокардиограммы (ЭКГ) покоя, нагрузочных тестов, суточного мониторирования ЭКГ, ЭхоКГ, КАГ).

2.1 Критерии включения пациентов в исследование

- Наличие стабильной стенокардии напряжения II функционального класса и выше (по шкале Канадской ассоциации кардиологов), либо безболевой ишемии миокарда (по результатам пробы на стресс-индуцированную ишемию миокарда (стресс – ЭхоКГ, тредмил-тест, ВЭМ), требующей проведения реваскуляризации.
- Наличие гемодинамически значимых участков со стенозом более 70% в коронарных артериях диаметром не менее 2 мм, доступных для проведения стентирования.
- Согласие пациента на проведение коронарного стентирования и на участие в исследовании.

2.2 Критерии исключения пациентов из исследования

- Невозможность выполнения коронарного стентирования у конкретного пациента.
- Гемодинамически значимое поражение ствола левой коронарной артерии.
- Выполнение стентирования шунтов к коронарным артериям.
- Наличие хронических воспалительных инфекционных заболеваний или других состояний, приводящих к повышению уровня маркеров воспаления в крови.
- Наличие состояний, самостоятельно ухудшающих прогноз пациента, либо повышающих риск коронарного стентирования (онкологические заболевания вне стойкой ремиссии, декомпенсированная недостаточность кровообращения с фракцией выброса левого желудочка менее 30%, хроническая почечная недостаточность при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин/1,73м², рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ).
- Планируемые в течение ближайшего года хирургические вмешательства.
- Невозможность приема ДААТ, статинов на этапе включения пациентов в исследование.
- Необходимость постоянного приема антикоагулянтов.
- Несогласие пациента на участие в исследовании.
- Невозможность наблюдения за пациентом.

2.3 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование были включены 279 пациентов, из них мужчин 212 (76,0%), женщин – 67 (24,0%), средний возраст составил $61,5 \pm 9,5$ лет (от 31 до 80 лет). Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов, включенных в исследование, составил в среднем $29,1 \pm 4,5$ кг/м². Большинство (98,2%) пациентов, включенных в исследование, соответствовали II-III функциональному классу

стенокардии. Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество, n (%)
Артериальная гипертензия	239 (85,7%)
Отягощенная наследственность по ССЗ	237 (81,4%)
СД 2 типа	47 (16,8%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	142 (50,9%)
Ранее перенесенное коронарное стентирование	108 (38,7%)
Ранее перенесенное АКШ	4 (1,4%)
Курение	129 (46,2%)
ИМТ	29,1 ± 4,5 кг/м ²
Функциональный класс стенокардии:	
II	140 (50,2%)
III	134 (48,0%)
IV	1 (0,4%)
безболевая ишемия миокарда	4 (1,4%)

Данные представлены как процентное отношение к общему числу наблюдений, для ИМТ как среднее и стандартное отклонение от среднего (для распределений, соответствующих нормальному закону)

Все пациенты (279 – 100%), включенные в исследование, получали ДААТ (аспирин 75-100 мг, клопидогрел 75 мг или тикагрелор 180 мг/сут в два приема) как минимум в течение 3 дней перед выполнением эндоваскулярного вмешательства и далее на всем протяжении наблюдения, гиполипидемическую терапию – статины (аторвастатин 10-80 мг, розувастатин 5-40 мг, питавастатин 2-4 мг). Кроме того, на момент включения в исследование ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) получали 219 (78,5%) пациентов, антагонисты рецепторов ангиотензина II – 17 (6,1%), бета-блокаторы – 262 (93,9%), антагонисты кальция –

63 (22,6%), диуретики – 24 (8,6%), гипотензивные препараты центрального действия – 2 (0,7%) и нитраты – 112 (40,1%) пациентов.

2.4 Дизайн исследования

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 3 группы по 100 человек случайным образом.

Группа 1 - активное наблюдение кардиологом. Пациенты, вошедшие в группу, лично являлись в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ через 1, 3, 6 и 12 месяцев после стентирования, производился осмотр кардиологом, выполнялся общий и биохимический анализ крови. После исключения 4 пациентов, не пожелавших продолжить исследование в ходе его проведения, в анализ были включены 96 пациентов.

Группа 2 - дистанционное наблюдение кардиологом. Через 1, 3 и 6 месяцев после стентирования пациенты, включенные в данную группу, выполняли общий и биохимический анализ крови по месту жительства, после чего контактировали с кардиологом в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ по телефону и передавали результаты анализов по каналам, позволяющим осуществлять шифрование данных. После исключения 5 пациентов, не пожелавших продолжить исследование в ходе его проведения, в анализ были включены 95 пациентов.

Группа 3 – стандартное наблюдение по месту жительства. Контакт с координатором исследования осуществлялся в случае возникновения сердечно-сосудистых событий, плановое обследование проводилось в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ через 12 месяцев после вмешательства. После исключения 12 пациентов, не пожелавших продолжить исследование в ходе его проведения, в анализ были включены 88 пациентов.

У каждого пациента, включенного в исследование, перед проведением стентирования проводился осмотр кардиологом, определялась приверженность к приему назначенной терапии с помощью 8-бального опросника Мориски - Грина,

выполнялся общеклинический и биохимический анализ крови, включающий определение содержания гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, креатинина, общего билирубина, АСТ, АЛТ, вч-СРБ. В дальнейшем через 1,3 и 6 месяцев после вмешательства пациенты групп 1 и 2 повторно сдавали общий и биохимический анализы крови и контактировали с координатором исследования. Пациенты группы 1 лично являлись в ФГБУ «НМИЦ кардиологии МЗ РФ», осматривались кардиологом, оценивалась приверженность к приему назначенной терапии, эффективность проводимой терапии, при необходимости выполнялась ее коррекция. Пациенты группы 2 выполняли анализы крови по месту жительства и контактировали с координатором исследования дистанционно. Контакт пациента с кардиологом осуществлялся по телефону, сведения о результатах выполненных анализов крови передавались по электронным каналам связи. В ходе телефонного контакта оценивалось общее состояние пациента, возможные проявления ишемии миокарда, проводился опрос на предмет приверженности к приему назначенной терапии. В случае необходимости формировались рекомендации по коррекции проводимой терапии. Пациенты группы 3 наблюдались терапевтом либо врачом общей практики по месту жительства и направлялись на консультацию кардиолога по решению врача, осуществляющего наблюдение, в случае необходимости. Протокол исследования не предусматривал плановых контактов пациентов группы 3 с координатором исследования на протяжении наблюдения, однако, у пациентов была возможность связаться с координатором в случае необходимости, а также при возникновении сердечно-сосудистых событий.

По истечении 12 месяцев после стентирования каждый пациент, включенный в исследование, приглашался для планового обследования в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. Пациент осматривался кардиологом, выполнялся общий и биохимический анализы крови, проводилась стресс-ЭхоКГ для верификации ишемии миокарда. В случае выявления ишемии миокарда либо при невозможности

исключить ишемию миокарда с помощью нагрузочной пробы пациенту предлагалось проведение КАГ. При ухудшении состояния предполагался внеплановый контакт с координатором для определения дальнейшей тактики.

Графически дизайн исследования представлен на рисунке 1.

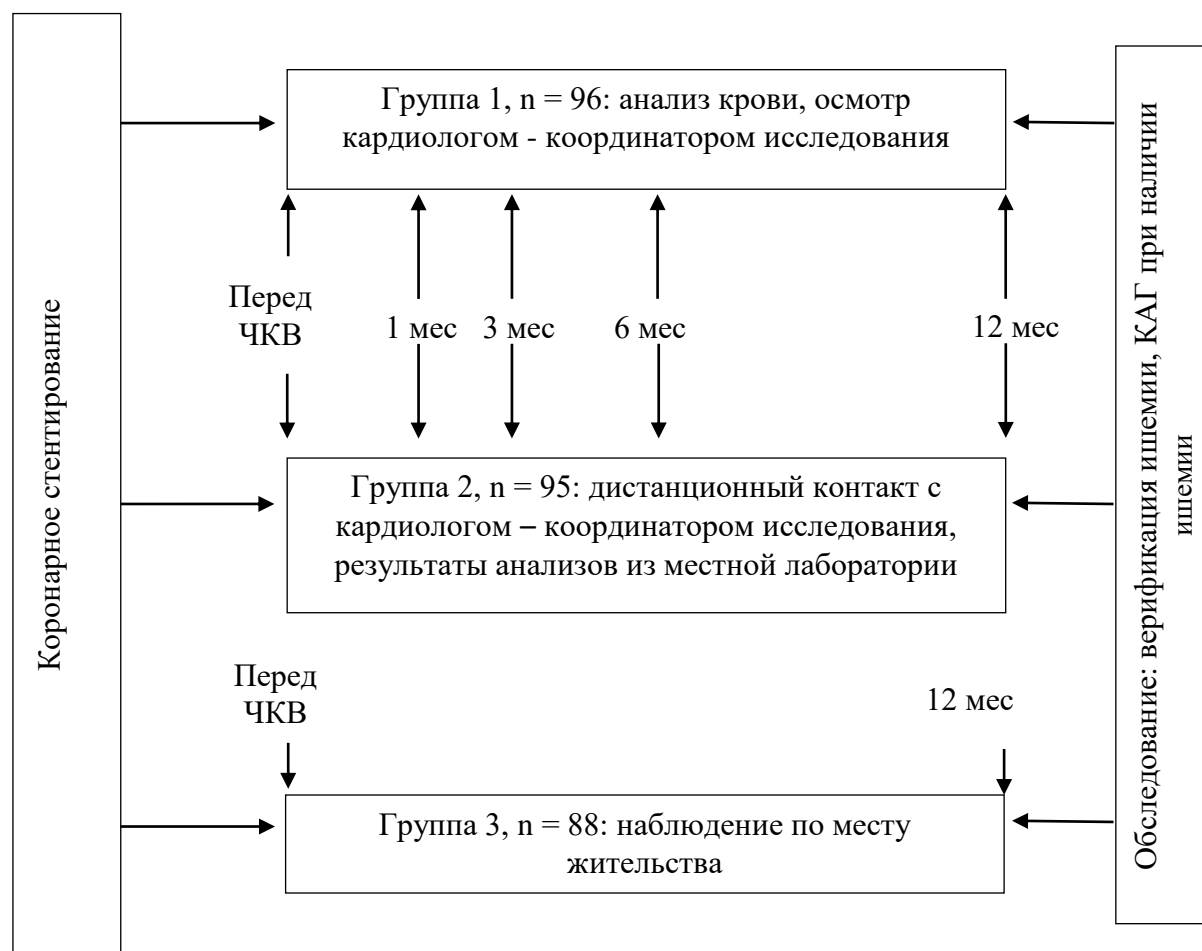


Рисунок 1 -Дизайн исследования

Оценка приверженности пациентов к терапии

С целью оценки приверженности пациентов к рекомендованной терапии использовался 8 – бальный модифицированный опросник Мориски- Грина [197], который включает в себя 8 вопросов, касающихся пропусков в приеме препаратов. Вопросы 1-7 предполагают дихотомический, положительный либо отрицательный ответ («да» / «нет»), каждый отрицательный ответ расценивался в

1 балл. Вопрос 8 предполагает 5 вариантов ответа в соответствии с 5-бальной шкалой Лайкерта [154]. Различным вариантам ответа на вопрос 8 присваивался балл от 0 до 4. При подсчете суммарного количества баллов по опроснику Мориски-Грина набранный при ответе на 8-й вопрос балл делился на 4. Высоко приверженными считались пациенты, набравшие 8 баллов, средне приверженными – 6-7 баллов, и плохо приверженными – менее 6 баллов (Таблица 2).

Таблица 2 – Шкала Мориски-Грина для оценки приверженности к лечению

№	Вопрос	Ответ, баллы	
		«ДА»	«НЕТ»
1	Бывает ли так, что Вы забываете принять лекарственные препараты?	0	1
2	В течение последних 2 недель были дни, когда Вы не принимали препараты?	0	1
3	Бывает ли так, что Вы уменьшаете или пропускаете прием препарата без согласования с врачом, если чувствуете себя плохо после приема предыдущей дозы?	0	1
4	Бывает ли так, что Вы забываете взять с собой препараты, если уезжаете/уходите из дома на длительный срок?	0	1
5	Вы пропускали прием препаратов вчера?	0	1
6	Бывает так, что Вы пропускаете прием препаратов при хорошем самочувствии/ хороших результатах анализов.	0	1
7	Сложно ли Вам принимать препараты в соответствии с рекомендованной схемой?	0	1
8	Как часто Вам бывает сложно вспомнить о необходимости своевременного приема препаратов?	*	

* Варианты ответов на вопрос 8: 0 баллов – постоянно, 1 балл – почти всегда, 2 балла – иногда, 3 балла – редко, 4 балла – никогда. При подсчете суммарного количества баллов набранный при ответе на 8-й вопрос балл делился на 4

2.5 Характеристики пациентов различных групп, включенных в исследование

Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, с учетом распределения на группы представлены в таблице 3. Группы пациентов по большинству клинических характеристик были

сопоставимы, за исключением соотношения мужчин и женщин (в группах 1 и 3 процент мужчин был больше, чем в группе 2).

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в различные группы

Показатель	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Возраст, лет	62,2 ± 9,7	60,7 ± 9,1	61,5 ± 9,7	0,76
Пол, мужчины, n (%)	75 (78,1 %)	63 (66,3%)	73 (82,95%)	<0,05
Наследственность по ССЗ	82 (85,4%)	81 (85,3%)	74 (84,1%)	0,72
Артериальная гипертензия, n (%)	84 (87,5%)	85 (89,5%)	70 (79,5%)	0,64
Уровень САД, мм рт.ст.	152,5 ± 5,5	148,5 ± 6,5	150,0 ± 5,5	0,91
ПИКС, n (%)	42 (43,75%)	51 (53,7%)	49 (55,7%)	0,51
Гиперлипидемия (ХС ЛНП ≥ 2,5 ммоль/л), n (%)	34 (35,4%)	33 (34,7%)	29 (32,95%)	0,46
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (16,7%)	19 (20%)	13 (14,8%)	0,63
ИМТ, кг/м ²	28,7 ± 4,4	29,7 ± 4,6	28,9 ± 4,1	0,85
Курение, n (%)	41 (42,7%)	44 (46,3%)	44 (50%)	0,76
Ранее перенесенное коронарное стентирование	37 (32,3%)	40 (42,1%)	31 (35,2%)	0,23
АКШ в анамнезе	1 (1,04%)	1 (1,05%)	2 (2,3%)	0,99

*Возраст и ИМТ представлены как среднее и стандартное отклонение от среднего, остальные параметры представлены как абсолютное значение и процентное отношение к общему числу наблюдений в каждой группе; * p < 0,05 – для межгрупповых различий*

Основные лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование с учетом деления на группы представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Основные лабораторные параметры различных групп пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Общий ХС, ммоль/л	3,9[3,3;4,8]	3,8[3,2;4,3]	4,3[3,4;4,8]	0,13
ХС ЛНП, ммоль/л	2,13[1,78;2,72]	2,16[1,58;2,44]	2,19[1,54;3,0]	0,11
ХС ЛВП, ммоль/л	1,11[0,9;1,1]	1,12[0,91;1,7]	1,1[0,9;1,2]	0,85
ТГ, ммоль/л	1,4[1,0;1,8]	1,2[1,0;1,7]	1,4[1,1;2,1]	0,09
АСТ, Ед/л	22,0[20,0;26,0]	24,0[19,0;30,0]	23,0[19,0;30,0]	0,15
АЛТ, Ед/л	24,0[19,0;32,0]	28,0[21,0;35,0]	23,0[18,0;34,0]	0,11
Вч-СРБ, мг/л	1,4 [0,9;3,9]	1,7 [0,7;3,1]	1,7 [0,6;5,6]	0,91
КФК, Ед/л	86,0[60,0;141,0]	100,5[79,0;120,0]	105,0[85,0;144,0]	0,26
Общий билирубин, мкмоль/л	18,4[12,7;24,0]	16,3[12,2;20,8]	15,5[11,3;21,0]	0,38
Глюкоза, ммоль/л	5,7 [5,2;6,6]	5,8 [5,1;6,3]	5,6 [5,1;6,4]	0,61
Креатинин, мкмоль/л	75,6 [70,5;90,8]	75,5[67,2;87,4]	77,1[69,0;90,0]	0,18
Гемоглобин, г/дл	14,5 [13,1;15,8]	14,1 [13,1;15,1]	14,8 [13,7;15,8]	0,06
Эритроциты	4,8 [4,5;5,1]	4,8 [4,5;5,1]	4,9 [4,5;5,3]	0,32
СОЭ	10,0 [5,0;17,0]	12,0 [5,0;23,5]	10,0 [4,0;20,0]	0,32
Лейкоциты	7,1 [6,0;8,6]	7,7 [6,5;8,6]	7,2 [6,1;8,2]	0,09
Тромбоциты	216,5 [194,0;249,0]	231,0 [204,0;269,0]	215,0 [180,0;245,0]	0,1

*Данные представлены как медианы, 1-й и 3-й квартили, * $p < 0,05$ - для межгрупповых различий*

Группы пациентов на момент включения в исследование значимо не различались по лабораторным показателям.

Данные по медикаментозной терапии у пациентов на момент включения в исследование представлены в таблице 5. Различные группы пациентов,

включенных в исследование, были сопоставимы по получаемой медикаментозной терапии.

Таблица 5 – Медикаментозная терапия у пациентов различных групп, включенных в исследование.

Лекарственный препарат	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Ацетилсалициловая кислота	96 (100%)	95 (100%)	88 (100%)	н.д.
Ингибиторы P ₂ Y ₁₂ рецепторов	96 (100%)	95 (100%)	88 (100%)	н.д.
Статины	96 (100%)	95 (100%)	88 (100%)	н.д.
Ингибиторы АПФ	73 (75,99%)	68 (71,7%)	78 (89,6%)	н.д.
Антагонисты рецепторов ангиотензинаII	8 (8,9%)	8 (8,5%)	1 (1,04%)	н.д.
Бета-адреноблокаторы	91 (94,8%)	89 (93,7%)	82 (93,2%)	н.д.
Антагонисты кальция	21 (22,2%)	20 (21,2%)	22 (25,3%)	н.д.
Нитраты	41 (42,7%)	43 (46,2%)	28 (31,3 %)	н.д.
Диуретики	9 (9,7%)	9 (10,4%)	6 (7,5%)	н.д.
Гипотензивные препараты центрального действия	1 (1,0%)	0	1 (1,1%)	н.д.

н.д.- отсутствие значимых различий между группами

На момент включения в исследование каждый пациент получал гиполипидемическую (статины) и антиагрегантную терапию (сочетание ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг/сут и клопидогрела в дозе 75 мг/сут либо тикагрелора 180 мг/сут). Сведения по конкретным формам и дозам статинов, которые принимали пациенты на момент включения в исследование, представлены

в таблице 6. Дозы статинов, получаемые пациентами каждой из групп на момент включения в исследование, были сопоставимы.

Таблица 6 – Гиполипидемическая терапия, принимаемая пациентами, включенными в исследование

	Группа 1 (n=96)		Группа 2 (n=95)		Группа 3 (n=88)		p
	N	Средняя доза, мг/сут	N	Средняя доза, мг/сут	N	Средняя доза, мг/сут	
Аторвастатин	81 (84,4%)	38,3±21,3	78 (82,1%)	42,4±21,1	75 (85,2%)	38,7±22,97	0,41
Розувастатин	14 (14,6%)	20,7±11,4	16 (16,8%)	22,5±11,3	12 (13,6%)	23,3±13,0	0,58
Питавастатин	1 (1,04%)	2	1 (1,05%)	2	1 (1,1%)	2	0,73

Данные представлены в процентном отношении к общему числу наблюдений в каждой группе (N_{общ.}(%)), для каждой группы указана средняя доза и стандартное отклонение (D±ст.откл.)

Каждому пациенту была выполнена имплантация в коронарные артерии стентов с лекарственным покрытием. Ангиографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 7.

По количеству пораженных коронарных артерий, диаметру стента, количеству имплантируемых стентов группы пациентов были сопоставимы.

Таблица 7 – Ангиографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель		Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Количество пораженных магистральных коронарных артерий, n (%)	1	37 (38,5%)	34 (35,8%)	35 (39,8%)	0,48
	2	36 (37,5%)	29 (30,5%)	31 (35,2%)	0,57
	3	18 (18,8%)	23 (24,2%)	22 (25,0%)	0,76
Средний диаметр имплантированных стентов у 1 пациента		3,0 [2,8;3,0]	3,0 [2,8;3,5]	3,0 [2,5;3,0]	0,71
Средняя длина имплантированных стентов у 1 пациента		24,0 [20,0;28,0]	26,0 [20,0;30,5]	24,0 [18,0;30,0]	0,09
Среднее количество пораженных сосудов у 1 пациента		1,9 ± 0,8	2,1 ± 1,0	2,0 ± 0,9	0,88
Среднее количество имплантированных стентов у 1 пациента		1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,7	1,5 ± 0,8	0,86
Стентруемая артерия ПНА/ОА/ПКА		58/24/42	62/32/34	53/25/41	0,57

*Данные представлены как абсолютное число (%), медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону), либо как среднее ± стандартное отклонение в случае нормального распределения; * p<0,05- для межгрупповых различий*

2.6 Клинические методы исследования

Клиническое обследование включало в себя:

- осмотр, перкуссию, пальпацию, аускультацию, измерение АД, ЧСС (частоты сердечных сокращений), пульса;
- сбор анамнеза с учетом вредных привычек, факторов риска, сопутствующей патологии, переносимости препаратов, заболеваний родственников;
- оценка приверженности пациентов к лечению (с использованием 8-бального опросника Мориски-Грина [197]);
- антропометрическое исследование с последующим вычислением ИМТ – индекса Кетле ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$);

Инструментальные методы:

- ЭКГ в 12 стандартных отведениях с целью оценки ишемических изменений и нарушений ритма и проводимости сердца;
- суточное мониторирование ЭКГ для оценки нарушения ритма и проводимости сердца, а также ишемических изменений;
- ЭхоКГ с целью оценки появления или усугубления зон нарушения локальной сократимости, фракции выброса левого желудочка;
- рентгенография органов грудной клетки
- проба с дозированной физической нагрузкой для верификации ишемии: проводилась стресс-ЭхоКГ с ВЭМ по стандартному протоколу Bruce, на фоне отмены антиангинальной терапии (нитраты, бета-блокаторы, антагонисты кальция) за 2 суток до проведения исследования;
- КАГисходно выполнялась у каждого пациента, по окончании 12-месячного наблюдения – у пациентов с признаками ишемии миокарда по результатам нагрузочной пробы, либо у пациентов с клиническими проявлениями ишемии и неинформативностью нагрузочной пробы.

2.7 Лабораторные методы исследования

Образцы крови для проведения клинического (с определением содержания гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ) и биохимического (включающего показатели липидного спектра (общий ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ), определение содержания глюкозы, креатинина, билирубина, общего белка, активность АСТ, АЛТ, КФК) анализов получены у каждого пациента исходно при включении в исследование, перед проведением коронарного стентирования (для всех групп), спустя 1, 3, 6 (для группы 1) и 12 месяцев (для групп 1, 2 и 3) после вмешательства. Взятие крови производили из кубитальной вены через 12 ч после приема пищи между 8 и 10 ч утра.

Концентрацию ХС ЛНП определяли прямым колориметрическим методом.

Образцы крови забирали в цитратный антикоагулянт (для биохимического анализа) и ЭДТА (для общего анализа). Биохимические параметры определяли на анализаторе ARCHITECTс8000 (США) согласно протоколу производителей.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД-ЕРІ [148].

2.8 Коронарография

КАГ выполнялась на аппарате AlluraXper FD 10/10 (производство Philips, Нидерланды) или Coroscor (Siemens, Германия) радиальным доступом. При невозможности осуществления радиального доступа, выполнялся феморальный доступ. Оценивалось состояние магистральных артерий и их боковых ветвей диаметром не менее 2 мм на участках, доступных визуализации. Каждый участок сосуда (ствол левой коронарной артерии, проксимальная, средняя и дистальная треть магистральной артерии и крупные боковые артерии) оценивался минимум в 2-х ортогональных проекциях в плоскостях, параллельных продольной оси анализируемого сегмента сосуда. Состояние коронарного русла оценивалось исходно и после интракоронарного введения 125 мкг нитроглицерина при

отсутствии противопоказаний для его применения. Количественная оценка диаметра и выраженности стеноза коронарных артерий выполнялась с помощью программы Xcelera R2.2L 1 SP2 (PhilipsmedicalsysteMS, Нидерланды). Для калибровки использовался дистальный кончик диагностического либо направляющего катетера, диаметр которого составлял 6F (2мм). Ангиограммы оценивались двумя операторами независимо друг от друга.

Контрольная КАГ через 12 месяцев после стентирования коронарных артерий, либо ранее, проводилась при наличии у пациента возобновившейся клинической картины стенокардии напряжения или нарастания ее функционального класса, а также при положительной пробе на стресс-индуцируемую ишемию миокарда по данным нагрузочного теста или при неинформативной пробе у пациентов с клиническими проявлениями ишемии миокарда.

2.9 Стентирование коронарных артерий

Эндоваскулярное вмешательство проводилось стандартным методом. В начале процедуры всем пациентам вводился гепарин из расчета 70 Ед/кг массы тела пациента. Далее введение гепарина осуществлялось под контролем активированного времени свертывания (ActivatedClottingTime – АСТ), которое поддерживалось в пределах 250-300 секунд. Вмешательство проводили на фоне постоянного контроля АД и ЭКГ. После установки в устье коронарной артерии направляющего катетера диаметром 6F в дистальный сегмент сосуда через стеноз вводился коронарный проводник. В случае хронической окклюзии коронарной артерии осуществлялась её реканализация с использованием коронарных проводников различной степени жесткости. При бифуркационном атеросклеротическом поражении второй коронарный проводник проводился в дистальную треть боковой ветви и извлекался после имплантации стента. Перед имплантацией стента выполнялась преддилатация поражения баллоном соответствующего диаметра. Размер баллона определялся, исходя из должного

диаметра пораженной артерии на участке вмешательства. Далее баллон раздувался давлением, рекомендованным производителем, с целью достижения максимального раскрытия. При неполном раскрытии баллона выполнялась дополнительная дилатация баллоном высокого давления, режущим баллоном, либо выполнялась ротационная атерэктомия. Диаметр используемого стента определялся, исходя из должного диаметра артерии, после интракоронарного введения 125 мкг нитроглицерина. Стент имплантировался дилатацией номинальным давлением, указанным производителем, продолжительностью раздувания баллона не менее 20 сек. При неоптимальном результате выполнялась постдилатация стента с использованием баллонных катетеров аналогичного или большего диаметров с малой растяжимостью давлением до 22 атм. После проведения стентирования выполнялось контрастирование сосуда в 2-х ортогональных проекциях. Стентирование считалось успешным, если остаточный стеноз не превышал 10% и сохранялся антеградный кровоток в сосуде на всем протяжении.

2.10 Статистическая обработка данных

Данные в таблицах представлены как медиана (25-й; 75-й процентиля) в случае несоответствия их параметрам нормального распределения, в случае нормального распределения как среднее \pm стандартное отклонение. Для множественного межгруппового сравнения использовали критерий Краскала-Уоллиса, для попарных межгрупповых сравнений - U-критерий Манна-Уитни, для попарных внутригрупповых сравнений - критерий Вилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам использовали двусторонний критерий Фишера. Для сопоставления групп по бинарным признакам использовали метод хи-квадрат. В работе применяли пакет статистических программ Statistica 10, StatSoft. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 300 пациентов, включенных в исследование, 279 наблюдались по утверждённому в работе протоколу: 96 в группе 1, 95 в группе 2 и 88 в группе 3. Из включенных пациентов 21 (7%) выбыл из исследования (4 пациента в группе 1, 5 пациентов в группе 2 и 12 пациентов в группе 3), по причине отказа от дальнейшего участия на различных этапах исследования, при этом с каждым из выбывших больных был проведен телефонных контакт через 12 месяцев после эндоваскулярного лечения.

3.1 Клинические и ангиографические события в течение 12 месяцев после коронарного стентирования

3.1.1 Рецидив стенокардии через 12 месяцев после стентирования

За обозначенный протоколом исследования период наблюдения 12 месяцев случаев смерти, развития инфаркта миокарда, инсульта среди включенных в исследование пациентов зарегистрировано не было.

Загрудинные боли рецидивировали у 86 (31%) пациентов. Преходящая стресс-индуцированная ишемия миокарда в ходе инструментального обследования была подтверждена у 58 (21%) пациентов.

Сведения о частоте выявления ишемии миокарда у пациентов различных групп представлены в таблице 8.

Таблица 8 –Частота выявления ишемии миокарда через 12 месяцев после стентирования коронарных артерий

	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Госпитализировано до окончания годовичного наблюдения	5 (5,2%)	3 (3,2%)	0	0,1
Загрудинный дискомфорт, связанный с нагрузкой	26 (27,1%)	15 (15,8%)	45 (51,1%)	<0,01
Верифицирована ишемия миокарда	19 (19,8%)	9 (9,5%)	30 (34,1%)	<0,01

*Данные представлены как количество случаев (% от количества пациентов в группе; * p<0,05- для межгрупповых различий)*

У пациентов группы 3 чаще, чем в других группах, отмечался рецидив загрудинных болей, связанных с физическими нагрузками и чаще выявлялась ишемия миокарда.

3.1.2 Результаты повторной коронароангиографии и повторные вмешательства на коронарных артериях

Повторная КАГ проводилась при наличии у пациента возобновившейся клиники стенокардии, положительном или сомнительном результате пробы на выявление стресс-индуцированной ишемии миокарда. Контрастирование сосуда выполнялось в тех же проекциях, что и при исходной КАГ. Прогрессирование коронарного атеросклероза определялось как появление нового стеноза (50% и более) или усугубление существовавшего (30% и более) как минимум на 20% в артерии диаметром 2 мм и более. Рестенозстентированного сегмента определялся как возникновение повторного стенозирования на 50% и более в

стентированном сегменте, либо в прилегающих участках сосуда на протяжении 5 мм проксимальнее или дистальнее.

Контрольная КАГ была проведена 96 пациентам (34,4% от общего числа больных, включенных в исследование). У 2 пациентов в группе 1 и у 1 пациента в группе 2 повторная КАГ с последующим коронарным стентированием была выполнена до окончания 12-месячного наблюдения после проведения стентирования коронарных артерий в связи с рецидивом стенокардии. В остальных случаях повторная КАГ выполнялась спустя 12 месяцев после стентирования коронарных артерий.

Вновь возникшее значимое стенозирование коронарных артерий было отмечено у 50 пациентов (18% от больных, включенных в исследование, и 52% от больных, подвергшихся повторной КАГ). У 8 (2,9%) пациентов выявлен рестеноз, у 38 (13,6%) – прогрессирование коронарного атеросклероза и у 4 (1,4%) – сочетание рестеноза и прогрессирования коронарного атеросклероза. Выраженность стенозирования сосуда на участках прогрессирования коронарного атеросклероза, выявленного при проведении повторной КАГ, составила в среднем $65,9 \pm 25,2\%$. Средняя протяженность вновь выявленных стенозов в коронарных артериях составила $22,7 \pm 7,3$ мм. Выраженность максимального стенозирования на участках рестенозического поражения составила $76,5 \pm 16,8\%$. Повторная реваскуляризация была выполнена у 27 пациентов (10% от больных, прошедших контрольное обследование, и 27% от больных, подвергшихся повторной КАГ). У 25 из них выполнено повторное коронарное стентирование, двое подверглись операции шунтирования коронарных артерий. Изолированный рестеноз стал причиной повторного вмешательства у 1 пациента (3,7% от всех повторных вмешательств), прогрессирование атеросклероза – у 24 (88,9%), сочетание рестеноза с прогрессированием коронарного атеросклероза – у 2 (7,4%) пациентов. Таким образом, прогрессирование коронарного атеросклероза отмечалось у пациентов, включенных в исследование чаще, чем развитие рестеноза ($p < 0,01$) и чаще ($p < 0,01$) служило причиной проведения повторной реваскуляризации.

Данные по частоте событий в коронарных артериях по результатам повторной ангиографии и сопряженных с ними повторных реваскуляризаций у пациентов различных групп, включенных в исследование, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Повторные события в коронарных артериях у пациентов различных групп по данным контрольной коронароангиографии

Группа	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	p
Контрольная КАГ	30 (31,25%)	20 (21,05%)	46 (52,27%)	<0,01
Повторная реваскуляризация	8 (8,3%)	6 (6,3%)	13 (14,8%)	0,08
События в коронарных артериях	12 (12,5%)	12 (12,6%)	24 (27,3%)	<0,01
Рестеноз	2 (2,1%)	3 (3,2%)	3 (3,5%)	н.д.
Реваскуляризация в связи с рестенозом	0	0	1	н.д.
Прогрессирование коронарного атеросклероза	10 (10,4%)	9 (9,5%)	19 (21,6%)	<0,05
Реваскуляризация в связи с прогрессированием атеросклероза	7 (7,3%)	6 (6,3%)	11 (12,5%)	н.д.
Сочетание прогрессирования атеросклероза и рестеноза	2 (2,1%)	-	2	н.д.
Реваскуляризация в связи с сочетанием рестеноза и прогрессирования атеросклероза.	1	-	1	н.д.

*Данные представлены как число пациентов и процентное отношение к общему количеству пациентов в группе
н.д. - отсутствие значимых различий для межгрупповых различий*

Как следует из таблицы, у пациентов группы 3 чаще, чем в других группах ($p < 0,01$), проводилась контрольная ангиография, что связано с более частым появлением загрудинных болей и более частым выявлением ишемии миокарда среди пациентов данной группы, а также чаще ($p < 0,05$) выявлялось прогрессирование коронарного атеросклероза.

3.2 Анализ лабораторных показателей в различные сроки после коронарного стентирования

3.2.1 Показатели липидного спектра

Показатели липидного спектра в различные сроки после вмешательства у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 10.

Исходно группы пациентов не различались по содержанию в крови общего ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ.

У пациентов групп 1 и 2 в ходе наблюдения отмечено значимое снижение в крови уровней общего ХС и ХС ЛНП, начиная с 1-го месяца после эндоваскулярного лечения, сохранявшееся вплоть до 12-го месяца наблюдения включительно. Содержание ХС ЛНП в крови пациентов группы 1 через 1 месяц после стентирования значимо снизилось с исходного уровня 2,13 [1,78; 2,72] ммоль/л до 1,97 [1,63; 2,32] ммоль/л и продолжало оставаться пониженным в сравнении с исходным вплоть до 12 месяцев после вмешательства (2,10 [1,71; 2,62] ммоль/л). У пациентов группы 2 уровень ХС ЛНП через 1 месяц после стентирования уменьшился с 2,16 [1,58; 2,44] до 1,93 [1,74; 2,45] ммоль/л и продолжал оставаться пониженным в сравнении с исходным на протяжении всего периода наблюдения, через 12 месяцев составил 1,72 [1,60; 2,11] ммоль/л. В группе 3 статистически значимых изменений общего ХС и ХС ЛНП через 12 месяцев в сравнении с исходным уровнем отмечено не было (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели липидного профиля в группах пациентов в различные сроки после коронарного стентирования

Показатель	Группа	Время после вмешательства				
		Перед КАГ	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Общий ХС ммоль/л	1	3,9 [3,3;4,8]	3,6 [3,1;4,2] *	3,8 [3,2;4,2] *	3,6 [3,3;4,1] *	3,8 [3,3;4,4] *
	2	3,8 [3,2;4,3]	3,6* [3,1;4,3]	3,7 [3,0;4,3]	3,7 [3,3;4,4]	3,5* [3,2;4,03]
	3	4,3 [3,4;4,8]	-	-	-	4,1 [3,4;4,9]
ХС ЛНП, ммоль/л	1	2,13 [1,78; 2,72]	1,97* [1,63; 2,32]	2,06* [1,67; 2,39]	1,90* [1,61; 2,21]	2,10* [1,71;2,62]
	2	2,16 [1,58;2,44]	1,93* [1,74;2,45]	1,89* [1,63;2,36]	1,80* [1,6;2,20]	1,72* [1,60;2,11]
	3	2,19 [1,54;3,03]	-	-	-	2,3 [1,5;2,7]
ХС ЛВП, ммоль/л	1	1,11 [0,91;1,15]	1,12 [0,92;1,20]	1,15* [0,98;1,34]	1,17* [1,06;1,34]	1,23* [1,17;1,42]
	2	1,12 [0,91;1,71]	1,11 [0,91;1,36]	1,12 [0,92;1,35]	1,14 [0,95;1,38]	1,18* [1,12;1,41]
	3	1,1 [0,9;1,2]	-	-	-	1,1 [0,9;1,2]
ТГ, ммоль/л	1	1,4 [1,0;1,8]	1,2* [0,9;1,5]	1,1* [0,8;1,5]	1,2* [0,9;1,6]	1,3* [0,9;1,8]
	2	1,2 [1,0;1,7]	1,3 [0,9;1,6]	1,1 [0,9;1,8]	1,1 [0,9;1,7]	1,4 [0,9;1,6]
	3	1,4 [1,1;2,1]	-	-	-	1,4 [1,1;1,7]

*Данные представлены как медиана и интерквартильный размах; * $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем*

Значимое повышение содержания ХС ЛВП по сравнению с исходным уровнем отмечалось в группах 1 и 2 к 12 месяцу, в группе 1 повышение уровня ХС ЛВП отмечалось, начиная с 3-го месяца наблюдения.

Снижение уровня ТГ в группе 1 отмечалось на всем протяжении наблюдения, начиная с 1-го месяца наблюдения. В группах 2 и 3 статистически значимых изменений содержания ТГ в крови не отмечено.

3.2.2 Концентрация вч-СРБ в разные сроки после коронарного стентирования

У пациентов групп 2 и 3 концентрация вч-СРБ в крови измерялась перед проведением стентирования и через 12 месяцев после вмешательства, когда пациенты проходили обследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. У пациентов группы 1 концентрация вч-СРБ была измерена в каждой временной точке. Результаты представлены в таблице 11.

По содержанию вч-СРБ в крови все три группы исходно не различались. У пациентов группы 1 через 1 месяц после стентирования отмечалась тенденция ($p=0,06$) к снижению содержания вч-СРБ в крови; через 3 месяца снижение достигло статистической значимости и сохранялось в течение 6 месяцев после эндоваскулярного лечения.

Таблица 11 – Концентрация вч-СРБ в крови пациентов в различные сроки после стентирования, мг/л

Группа	Перед КАГ	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
1	1,4 [0,9;3,9]	1,2# [0,7;2,1]	1,3* [0,7;2,7]	1,1* [0,5;2,6]	1,45 [0,7;3,0]
2	1,7 [0,7;3,1]	-	-	-	1,5* [0,6;2,4]
3	1,7 [0,6;5,6]	-	-	-	2,0 [0,8;3,9]

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону)

** $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем*

$p = 0,06$ в сравнении с исходным уровнем

Таким образом, пациенты, находящиеся под непосредственным либо дистанционным наблюдением, демонстрировали снижение содержания вч-СРБ в крови в течение года после стентирования, в то время как у пациентов, не находящихся под активным наблюдением, содержание вч-СРБ в крови через год после стентирования значимо не отличалось от исходного.

У пациентов с выявленным впоследствии прогрессированием коронарного атеросклероза отмечалась тенденция к более высокому содержанию вч-СРБ в крови перед проведением стентирования в сравнении с пациентами, у которых не отмечалось признаков прогрессирования коронарного стенозирования: 1,4 [0,8;4,2] мг/л против 1,3 [0,8;2,6] мг/л ($p=0,07$).

Мы не отметили значимых различий концентрации вч-СРБ у пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза и у пациентов без такового через 12 месяцев после вмешательства: 1,5 [1,1;4,3] мг/л против 1,5 [0,7;2,9] мг/л, $p=0,52$.

3.2.3 Активность трансаминаз и КФК в различные сроки после вмешательства

Группы пациентов были сопоставимы по активности трансаминаз (АСТ, АЛТ) и КФК крови на протяжении всего периода наблюдения. Активность АСТ и АЛТ в крови пациентов различных групп значимо не менялась на протяжении всего периода наблюдения (Таблица 12).

Активность КФК значимо увеличивалась в сравнении с исходной у пациентов группы 1 через 12 месяцев наблюдения с 86 [60;141] ЕД/л до 123,5 [92,0;175,0] ЕД/л, $p<0,05$. У пациентов группы 2 через 6 месяцев после стентирования активность КФК значимо превышало исходную: 121,5 [79,0;163,5] и 100,5 [79,0;120,0] ЕД/л соответственно.

Таблица 12 – Активность трансаминаз в крови пациентов различных групп в различные сроки после коронарного стентирования

	Группа	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
АСТ	1	22 [20;26]	23 [19;27]	23 [19;27]	23 [20;27]	22 [19;28]
	2	24 [19;30]	25 [19;32]	23 [19;29]	24 [20;29]	23 [20;30]
	3	23 [19;30]	-	-	-	20 [18;24]
АЛТ	1	24 [19;32]	26 [20;36]	24 [19;35]	25 [21;34]	24 [19;31]
	2	28 [21;35]	28 [20;39]	26 [18;34]	26 [20;33]	23 [19;32]
	3	23 [18;34]	-	-	-	21 [17;35]
КФК	1	86[60;141]	98 [82;142,5]	113,0 [95,0;145,0]	117,5 [89,5;145,5]	123,5* [92,0;175,0]
	2	100,5 [79,0;120,0]	96,8 [72,0;143,0]	93,0 [69,8;182,0]	121,5* [79,0;163,5]	103,0 [86,5;156,0]
	3	105,0 [85,0;144]	-	-	-	106,0 [91,5;161,0]

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону)

** $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением*

За весь период наблюдения повышение уровня АЛТ более 3 верхних границ нормы до уровня 120-224 ЕД/л было отмечено у 4 пациентов (1,4% от включенных в исследование): у одного в группе 3 перед проведением стентирования, у троих больных (2 в группе 1 и 1 в группе 2) через месяц после эндоваскулярного лечения. У одного из этих пациентов на фоне приема 40 мг аторвастатина в сутки, помимо повышения активности АЛТ до 254 ЕД/л, отмечалось увеличение активности АСТ до 108 ЕД/л. Среди пациентов, у которых был отмечен подъем трансаминаз, двое принимали розувастатин 40 мг в сутки, двое принимали аторвастатин 40 мг в сутки. Во всех случаях уровни трансаминаз нормализовались после временной отмены статины, после чего прием статинов в меньших дозах был возобновлен.

Изолированного повышения АСТ в крови пациентов более 3-х верхних пределов нормы отмечено не было. Повышения активности трансаминаз крови

выше 3-х верхних пределов нормы по истечении 1 месяца наблюдения у пациентов, включенных в исследование, не наблюдалось.

Повышения активности КФК крови выше 10 верхних пределов нормы, потребовавшее коррекции проводимой терапии, у пациентов, включенных в исследование, отмечено не было.

3.2.4 Содержание гемоглобина в крови пациентов в различные сроки наблюдения

Исходно пациенты, включенные в разные группы, значимо не различались по содержанию гемоглобина в крови. В течение первых 3 месяцев после вмешательства у пациентов групп 1 и 2 отмечалось снижение содержание гемоглобина в крови (у пациентов группы 3 анализы крови в эти сроки в рамках протокола исследования не проводились). Через 1 месяц после вмешательства у пациентов группы 1 содержание гемоглобина в крови снижалось с 14,5 [13,1;15,8] до 14,2 [13,0;15,4] г/дл, $p < 0,05$. У пациентов группы 2 достоверное снижение содержания гемоглобина в крови отмечалось в первые 3 месяца наблюдения: с 14,1 [13,1;15,1] до 13,7 [13,2;14,7] г/дл через 3 месяца после вмешательства. В дальнейшем содержание гемоглобина в крови пациентов значимо не отличалось от исходного. Концентрация гемоглобина в крови пациентов в различные сроки после вмешательства представлена в таблице 13. На протяжении наблюдения значимые межгрупповые различия концентрации гемоглобина в крови пациентов отсутствовали.

Таблица 13 – Концентрация гемоглобина в крови пациентов в различные сроки наблюдения

Группа	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
1	14,5 [13,1;15,8]	14,2* [13,0;15,4]	14,3 [13,7;14,9]	14,4 [13,4;15,1]	14,5 [13,6;15,2]
2	14,1 [13,1;15,1]	14,0* [13,0;14,8]	13,7* [13,2;14,7]	14,2 [13,1;14,8]	13,9 [13,0;14,8]
3	14,8[13,7;15,8]	-	-	-	14,6 [13,5;15,6]

*Данные представлены как медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону)
* $p < 0,05$ в сравнении с исходной концентрацией*

При анализе объединенной группы пациентов из групп 1 и 2 максимальное снижение содержания гемоглобина в крови пациентов отмечалось на 3-й месяц после стентирования: 14,03[13,5;14,9] г/дл при исходных 14,3 [13,4;15,2] г/дл, $p < 0,01$ (Рисунок 2).

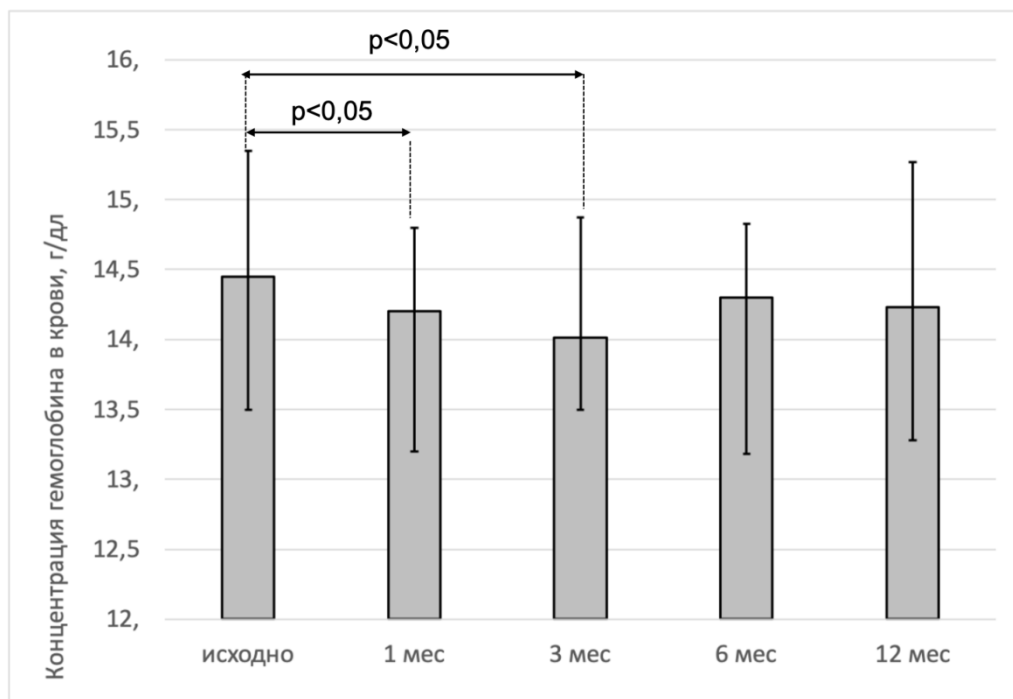


Рисунок 2 – Концентрация гемоглобина в крови пациентов групп 1 и 2 в различные сроки после стентирования

Концентрация гемоглобина ниже 10 г/дл исходно наблюдалась у 2 пациентов, включенных в исследование, через 1 месяц после стентирования – у 3 пациентов, через 3 и через 6 месяцев – у 1 пациента и через 12 месяцев – у 3 пациентов.

Изменение содержания гемоглобина в крови пациентов через 3 месяца после стентирования в сравнении с исходным уровнем составило $-0,12 [-0,79;0,30]$ г/дл. При этом у пациентов с исходно низким гемоглобином изменения были минимальными. Зависимость между исходным содержанием гемоглобина в крови и изменением его концентрации через 3 месяца после стентирования выражалась уравнением регрессии:

$\Delta\text{Hb}=4,80014-0,34779*\text{[Исходный гемоглобин]}$, $p<0,001$ для обоих коэффициентов.

Графически зависимость между исходным содержанием гемоглобина в крови пациентов и изменением его концентрации через 3 месяца представлена на рисунке 3.

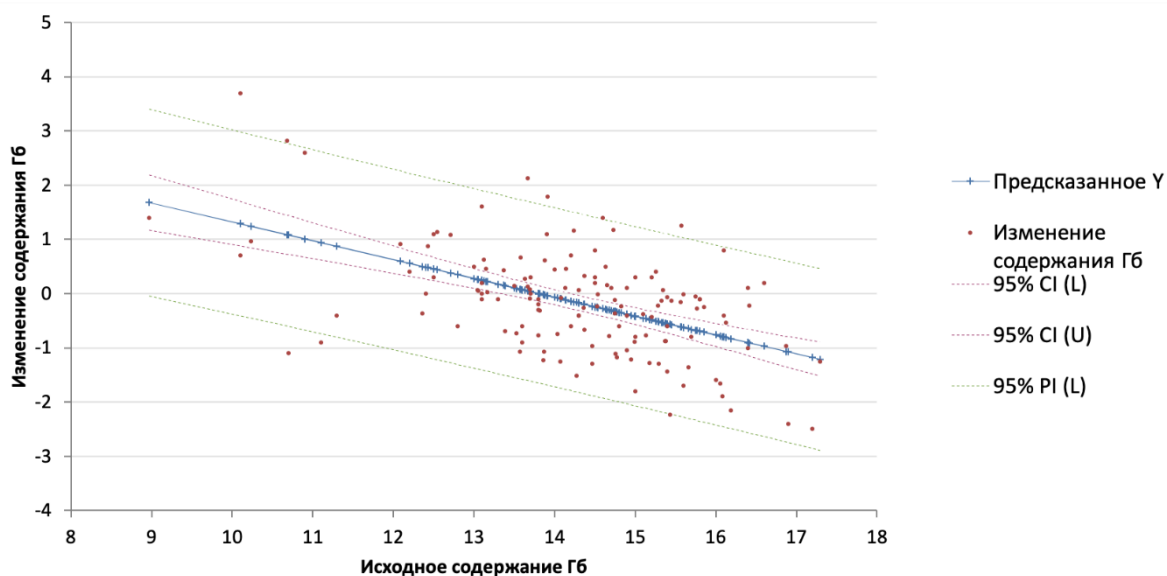


Рисунок 3 – Зависимость между исходным содержанием гемоглобина в крови у пациентов и изменением его концентрации через 3 месяца в объединенной группе 1 и 2

Из представленной диаграммы следует, что, несмотря на снижение содержания гемоглобина в крови у большинства пациентов, у пациентов с исходно низким уровнем гемоглобина в крови снижение его концентрации было минимальным; максимальное снижение содержания гемоглобина в крови отмечалось у пациентов с исходно более высоким уровнем гемоглобина.

3.2.5 Содержание глюкозы в крови пациентов

Концентрация глюкозы в крови пациентов в различные сроки наблюдения представлена в таблице 14. Исходно группы пациентов значимо не различались по содержанию глюкозы крови. У пациентов группы 1 через 1 месяц после стентирования отмечалось небольшое, но значимое повышение содержания глюкозы в крови с 5,7 [5,2;6,6] до 5,9 [5,5;6,7] ммоль/л, $p < 0,05$. Тенденция к повышению уровня глюкозы по сравнению с исходным сохранялась через 3 месяца после вмешательства ($p = 0,058$), в дальнейшем уровень глюкозы крови был сопоставим с исходным. У пациентов группы 2 содержание глюкозы в крови повышалось через месяц после вмешательства с 5,8 [5,1;6,3] до 5,9 [5,3;6,5] ммоль/л, $p < 0,05$. В дальнейшем значимой динамики содержания глюкозы в крови в сравнении с исходным уровнем у пациентов, включенных в исследование, не отмечалось и по истечении года наблюдения уровень глюкозы в крови пациентов не отличался от исходного, несмотря на различия в принимаемых дозах статинов.

Исходно уровень глюкозы выше 7 ммоль/л был отмечен у 48 пациентов (17,2% от всех, включенных в анализ). По окончании наблюдения содержание глюкозы в крови выше 7 ммоль/л отмечалось у 43 пациентов (15,4% от всех, включенных в анализ). Таким образом, мы не отметили увеличения количества пациентов с повышенным уровнем глюкозы по истечении года наблюдения.

Таблица 14 – Содержание глюкозы в крови пациентов

Группа	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	5,7 [5,2;6,6]	5,9* [5,5;6,7]	5,9# [5,5;6,4]	5,8 [5,3;6,4]	5,9 [5,6;6,8]
2	5,8 [5,1;6,3]	5,9* [5,3;6,5]	5,6 [5,3;6,1]	5,7 [5,2;6,4]	5,5 [5,0;6,1]
3	5,6 [5,1;6,4]	-	-	-	5,5 [5,1;6,2]

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону)

** $p < 0,05$ в сравнении с исходной концентрацией*

$p = 0,058$

3.2.6 Содержание креатинина в крови в различные сроки после вмешательства

Концентрация креатинина в различные сроки наблюдения у пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 15. Исходно группы пациентов не различались по содержанию креатинина в крови. В группе 1 содержание креатинина в крови значимо повышалось в сравнении с исходным уровнем 75,6 [70,5;90,8] мкмоль/л до 80,6 [73,5;103,75] мкмоль/л через 6 месяцев после вмешательства и до 85,5 [75,5;100,2] мкмоль/л через 12 месяцев после вмешательства ($p < 0,05$).

У пациентов группы 2 содержание креатинина в крови значимо повышалось через месяц после вмешательства с исходных 75,5 [67,2;87,4] мкмоль/л до 83,4 [70,2;94,0] мкмоль/л, $p < 0,05$. Через 12 месяцев после вмешательства содержание креатинина у пациентов группы 2 также было выше исходного и составляло 81,9 [73,7;99,0] мкмоль/л, $p < 0,05$.

У пациентов группы 3 содержание креатинина в крови через 12 месяцев после вмешательства значимо не менялось по сравнению с исходным: 77,1 [69,0;90,0] и 81,8 [72,6;91,3] мкмоль/л.

Таким образом, у пациентов, включенных в группы активного и дистанционного наблюдения, отмечалось значимое повышение содержания

креатинина в крови к концу годичного наблюдения. При этом случаев возникновения почечной недостаточности среди пациентов, включенных в исследование, за время наблюдения не отмечалось.

Таблица 15 – Содержание креатинина в крови пациентов различных групп

Группа	исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	75,6 [70,5;90,8]	77,8 [69,1;93,4]	75,8 [70,0,3;93,9]	80,6* [73,5;103,75]	85,5* [75,5;100,2]
2	75,5 [67,2;87,4]	83,4* [70,2;94,0]	80,1 [70,3;91,0]	79,9 [70,9;89,1]	81,9* [73,7;99,0]
3	77,1 [69,0;90,0]	-	-	-	81,8 [72,6;91,3]

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону)

** $p < 0,05$ в сравнении с исходной концентрацией*

3.2.7 Содержание лейкоцитов в крови пациентов в различные сроки наблюдения

Исходно группы пациентов, включенных в исследование, не отличались по содержанию лейкоцитов в крови. В течение трех месяцев после стентирования у пациентов группы 1 отмечалось значимое снижение количества лейкоцитов в крови, которое сохранялось до 3 месяца после вмешательства. Начиная с 6-го месяца и далее содержание лейкоцитов в крови пациентов группы 1 значимо не отличалось от исходного.

У пациентов группы 2 значимое ($p < 0,05$) снижение содержания лейкоцитов в крови в сравнении с исходным отмечалось, начиная с 1 месяца после вмешательства и сохранялось до окончания наблюдения.

У пациентов группы 3 значимого изменения содержания лейкоцитов в крови через 12 месяцев после вмешательства в сравнении с исходным уровнем не отмечено.

Данные содержания лейкоцитов крови в различные периоды наблюдения с учетом деления на группы исследования представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Содержание лейкоцитов в крови пациентов с учетом разделения на группы

Группа	исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	7,1 [6,0;8,6]	6,8 [5,9;8,0] *	6,9 [6,0;8,1] *	6,9 [6,0;8,2]	7,1 [5,8;8,2]
2	7,7 [6,5;8,6]	6,9 [6,0;8,1] *	7,1 [6,0;8,4] *	6,7 [6,0;8,2] *	6,7 [5,8;7,6] *
3	7,2 [6,1;8,2]	-	-	-	6,9 [5,9;7,6]
Р межгрупп.	0,3	0,3	0,6	0,5	0,2

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону)

** $p < 0,05$ в сравнении с исходной концентрацией*

3.2.8 Содержание тромбоцитов в крови пациентов

Исходно группы пациентов не отличались по содержанию тромбоцитов в крови (Таблица 17). Через 1 месяц после вмешательства у пациентов группы 1 отмечалось снижение содержания тромбоцитов до $209,0 [183,0;231,0] \cdot 10^9/\text{л}$ с исходных $216,5 [194,0;249,0] \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$. В дальнейшем в группе 1 количество тромбоцитов крови значимо не отличалось от исходного. В группе 2, начиная с 1 месяца и на протяжении всего периода наблюдения отмечалось снижение содержания тромбоцитов в крови, через 12 месяцев после вмешательства содержание тромбоцитов в крови пациентов группы 2 составило $217,0 [197,5;257,0] \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$ в сравнении с исходными $231,0 [204,0;269,0] \cdot 10^9/\text{л}$. У пациентов группы 3 значимых различий между содержанием тромбоцитов в крови перед стентированием и через год после процедуры отмечено не было.

Межгрупповые различия содержания тромбоцитов в крови на протяжении всего наблюдения отсутствовали (Таблица 17).

Таблица 17 – Содержание тромбоцитов в крови пациентов с учетом деления на группы

Группа	исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	216,5 [194,0;249,0]	209,0* [183,0;231,0]	220,0 [186,0;241,0]	216,0 [190,0;244,0]	225,0 [202,0;253,0]
2	231,0 [204,0;269,0]	220,0* [186,0;241,0]	216,0* [179,0;266,0]	227,0* [194,0;269,0]	217,0* [197,5;257,0]
3	215,0 [180,0;245,0]	-	-	-	208,0 [189,0;242,0]
P межгрупп.	0,1	0,2	0,4	0,5	0,2

*Данные представлены как медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону
* $p < 0,05$ в сравнении с исходной концентрацией*

3.3 Приверженность пациентов к приему назначенной медикаментозной терапии

Приверженность пациентов к приему назначенной терапии оценивалась с использованием модифицированного 8-бального опросника Мориски- Грина. Данные по уровню приверженности включенных в исследование пациентов к приему назначенной терапии на момент включения в исследование и через 12 месяцев наблюдения представлены в таблице 18.

Исходно приверженность большинства пациентов к приему назначенной терапии в каждой группе была низкой и не различалась среди пациентов, включенных в различные группы. Через год наблюдения в группах 1 и 2 значительно уменьшилось количество пациентов с низкой приверженностью к терапии и увеличилось количество пациентов с высокой приверженностью. У пациентов группы 3 приверженность к приему назначенной терапии значительно не изменилась через 12 месяцев наблюдения. По истечении 12 месяцев наблюдения доля

пациентов с высокой приверженностью к приему назначенной терапии в группах 1 и 2 стала достоверно выше, чем в группе 3.

Таблица 18 – Приверженность к приему назначенной терапии у пациентов различных групп при включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения

	Уровень приверженности к терапии	Исходно	12 мес	P в сравнении с исходным
Группа 1, N=96	Высокая	17 (17,7%)	33 (34,3%)	0,01
	Средняя	16 (16,7%)	21 (21,9%)	0,5
	Низкая	63 (65,6%)	42 (43,8%)	<0,01
Группа 2, N=95	Высокая	13 (13,7%)	42 (44,2%)	<0,001
	Средняя	15 (15,8%)	17 (17,9%)	0,84
	Низкая	67 (70,5%)	36 (37,9%)	<0,001
Группа 3, N=88	Высокая	10 (11,4%)	18 (20,5%)	0,15
	Средняя	14 (15,9%)	18 (20,5%)	0,56
	Низкая	64 (72,7%)	52 (59,0%)	0,50

Приведено количество пациентов, соответствующих данному уровню приверженности в каждой группе, а также процент от общего количества пациентов в группе

** $p < 0,05$ в отношении межгрупповых различий для данного уровня приверженности*

Приверженность пациентов к приему различных компонентов назначенной схемы лечения существенно различалась. В наибольшей степени пациенты сохраняли приверженность к приему антиагрегантов. В группе 1 прием аспирина либо клопидогрела самостоятельно прекратили четыре пациента, в группе 2 – три пациента, в группе 3 – три пациента (таблица 19), причем случаев, когда какой-либо пациент сообщил об одномоментном досрочном прекращении приема аспирина и клопидогрела, отмечено не было. Все случаи самопроизвольного прекращения приема антиагрегантов пациентами отмечались по истечении 3 месяцев после стентирования.

Таблица 19 – Досрочное прекращение приема антиагрегантов пациентами различных групп, включенных в исследование

	Группа 1, N=96	Группа 2, N=95	Группа 3, N=88	Р
Прекратили прием аспирина	2 (1,0%)	1 (0%)	1 (1,1%)	0,6
Прекратили прием клопидогрела	2 (1,0%)	2 (2,1%)	2 (2,3%)	0,8
Прекратили прием аспирина и клопидогрела	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Указано количество пациентов, досрочно прекративших прием препарата в течение 12 месяцев наблюдения и доля (%) от общего количества пациентов в группе;

Приверженность к приему статинов у пациентов, включенных в исследование, была значительно ниже, чем приверженность к приему антиагрегантов. В различных группах, включенных в исследование, от 29,5% до 57,9% пациентов самостоятельно снижали дозу либо прекращали прием статина (таблица 20). В группах 1 и 2 количество пациентов, нарушающих предписанный режим приема статинов, было значительно меньше, чем в группе 3.

Таблица 20 – Количество пациентов, самопроизвольно снизивших дозу либо прекративших прием статинов на протяжении 12 месяцев наблюдения

	Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	р
Снизили дозу статина	29(30,2%)	27(28,4%)	42(47,7%)	0,05
Прекратили прием статина	2(2,1%)	1(1,1%)	9(10,2%)	< 0,01
Не принимали назначенную дозу	31(32,3%)	28(29,5%)	51(57,9%)	< 0,01

*Указано количество пациентов и доля (%) от общего количества пациентов в группе; * $p < 0,05$ - значимые- для межгрупповых различий*

Основные модифицируемые факторы риска у пациентов, включенных в исследование

Данные, касающиеся изменения основных модифицируемых факторов риска на протяжении наблюдения у пациентов различных групп представлены в таблице 21. Исходно более половины пациентов, включенных в исследование, имели повышенный уровень САД либо ДАД. По истечении 12 месяцев после стентирования отмечено значимое ($p < 0,05$) снижение уровня САД в группах 1 и 2 и значимое ($p < 0,05$) снижение ДАД в группе 2. У пациентов группы 3 значимой динамики уровня АД за период наблюдения не отмечено.

Значимых изменений ИМТ у пациентов, включенных в исследование, отмечено не было.

Через 12 месяцев наблюдения в группе 2 отмечено значимое сокращение количества курящих: с 46,3 до 31,6% от общего количества пациентов в группе. При этом через 12 месяцев после стентирования отмечены значимые межгрупповые различия по количеству курящих пациентов в группах, включенных в исследование: в группе 3 процент курящих был выше, чем в группах 1 и 2.

Таблица 21 – Артериальное давление, индекс массы тела и частота курения у пациентов, включенных в исследование

Критерий		Группа 1 (n=96)	Группа 2 (n=95)	Группа 3 (n=88)	Р между группами
САД, мм рт.ст.	Исходно	142,5 [132,4;151,2]	138,4 [133,2;152,7]	143,4 [131,9; 156,2]	0,86
	Через 12 мес	129,5 [123,4;138,7]*	130,4 [126,5;137,2]*	138,5 [132,1; 148,3]	0,04
ДАД, мм рт.ст.	Исходно	88,3 [82,6; 91,4]	93,1 [78,6; 93,5]	91,6 [81,3; 92,7]	0,72
	Через 12 мес	84,2 [79,4; 89,6]	76,4 [73,2; 91,3]*	89,7 [82,4; 92,3]	0,09
ИМТ кг/м ²	Исходно	28,7 ± 4,4	29,7 ± 4,6	28,9 ± 4,1	0,85
	Через 12 мес	27,4 ± 4,4	28,6 ± 3,6	28,1 ± 4,2	0,8
Курение	Исходно	41 (42,7%)	44 (46,3%)	44 (50%)	0,36
	Через 12 мес	32 (33,3%)	30 (31,6%)*	41 (46,6%)	0,05

Данные представлены как абсолютное число (%), медианы и интерквартильный размах (для распределений, не соответствующих нормальному закону), либо как среднее ± стандартное отклонение в случае нормального распределения

**p<0,05 в сравнении с исходным значением внутри группы*

3.3.1 Дозы статинов, принимаемые пациентами различных групп на протяжении периода наблюдения

Дозы статинов, принимаемые больными, включенными в исследование, были определены как максимальная, средняя и минимальная. Максимальная доза соответствовала максимально допустимой дозе препарата: 80 мг для аторвастатина, 40 мг для розувастатина либо 4 мг для питавастатина. Средняя доза соответствовала 40 мг аторвастатина, 20 мг розувастатина либо 2 мг питавастатина.

Низкая доза соответствовала 20 мгаторвастатина, 10 мгрозувастатина, 1 мгпитавастатина либо меньшим дозам этих препаратов.

Распределение пациентов в группах по принимаемым дозам статинов в различные сроки наблюдения представлено в таблице 22. Исходно группы были сопоставимы по принимаемым дозам статина, при этом низкую дозу статина в каждой группе получали более 30% пациентов, а высокую – менее 20%. К 12 месяцам наблюдения количество пациентов, принимавших низкую дозу статина в группах 1 и 2 составило менее 30%, а количество пациентов, принимавших максимальную дозу статинов, наоборот, возросло и составило более 30% от общего числа пациентов в этих группах. Количество пациентов, принимавших максимальную дозу статина за период наблюдения возросло с 14 до 30 в группе 1 ($p < 0,05$) и с 17 до 30 ($p < 0,05$) в группе 2. Таким образом, в группах пациентов, находившихся под активным либо дистанционным наблюдением за период исследования отмечено значимое увеличение принимаемых доз статинов. В группе 3 значимого изменения принимаемых доз статинов через 12 месяцев после стентирования не отмечено, пациенты в этой группе исходно принимали низкую дозу статинов в 48,9% случаев, а через год после вмешательства – в 51,1% случаев.

Таблица 22 – Соотношение высоких, средних и низких доз статинов, которые принимали пациенты различных групп на протяжении наблюдения

Группа	Доза статина	Исходно	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
1	низкая	43 (44,8%)	35(36,5%)	31 (32,3%)	31(32,3%)	27 (28,1%)*
	средняя	39 (40,6%)	38 (39,6%)	37 (38,5%)	34 (35,4%)	39 (40,6%)
	максимальная	14 (14,6%)	23 (24,0%)	28 (29,2%)*	31 (32,3%)*	30 (31,3%)*
2	низкая	32 (33,7%)	23 (24,2%)	16 (16,8%)*	15 (15,8%)*	22 (23,2%)
	средняя	46 (48,4%)	42 (44,2%)	50 (52,6%)	48 (50,5%)	43 (45,3%)
	максимальная	17 (17,9%)	30 (31,6%)*	29 (30,5%)	32 (33,7%)*	30 (31,6%)*
3	низкая	43 (48,9%)	-	-	-	45 (51,1%)
	средняя	30 (34,1%)	-	-	-	26 (29,5%)
	максимальная	15 (17,0%)	-	-	-	17 (19,3%)

*Представлено количество пациентов, принимающих указанную дозу статина, а также процент от общего количества пациентов в группе
* $p < 0,05$ в сравнении с исходным значением*

3.3.2 Соотношение принимаемой дозы статина и уровня ХС ЛНП в исследуемых группах больных

Содержание ХС ЛНП в крови пациентов перед проведением коронарного стентирования зависело от принимаемой дозы статинов (Рисунок 4). У пациентов, принимавших максимальную дозу статина (80 мг аторвастатина либо 40 мг розувастатина в сутки), содержание ХС ЛНП в крови было значимо ниже, чем у пациентов, принимавших низкую дозу статина (20 мг аторвастатина либо 10 мг розувастатина): 2,06 [1,55;2,96] против 2,43 [1,83;3,23] ммоль/л ($p < 0,05$). Спустя 12 месяцев после стентирования у пациентов, включенных в исследование, не

обнаруживалось отчетливой зависимости между принимаемой дозой статинов и уровнем ХС ЛНП в крови: концентрация ХС ЛНП в крови пациентов, принимавших максимальную дозу статина, составляла 1,80 [1,59; 2,12], а минимальную – 1,90 [1,64; 2,56] ммоль/л. При этом количество пациентов, принимавших среднюю и максимальную дозу статинов существенно возросло к 12 месяцам наблюдения.

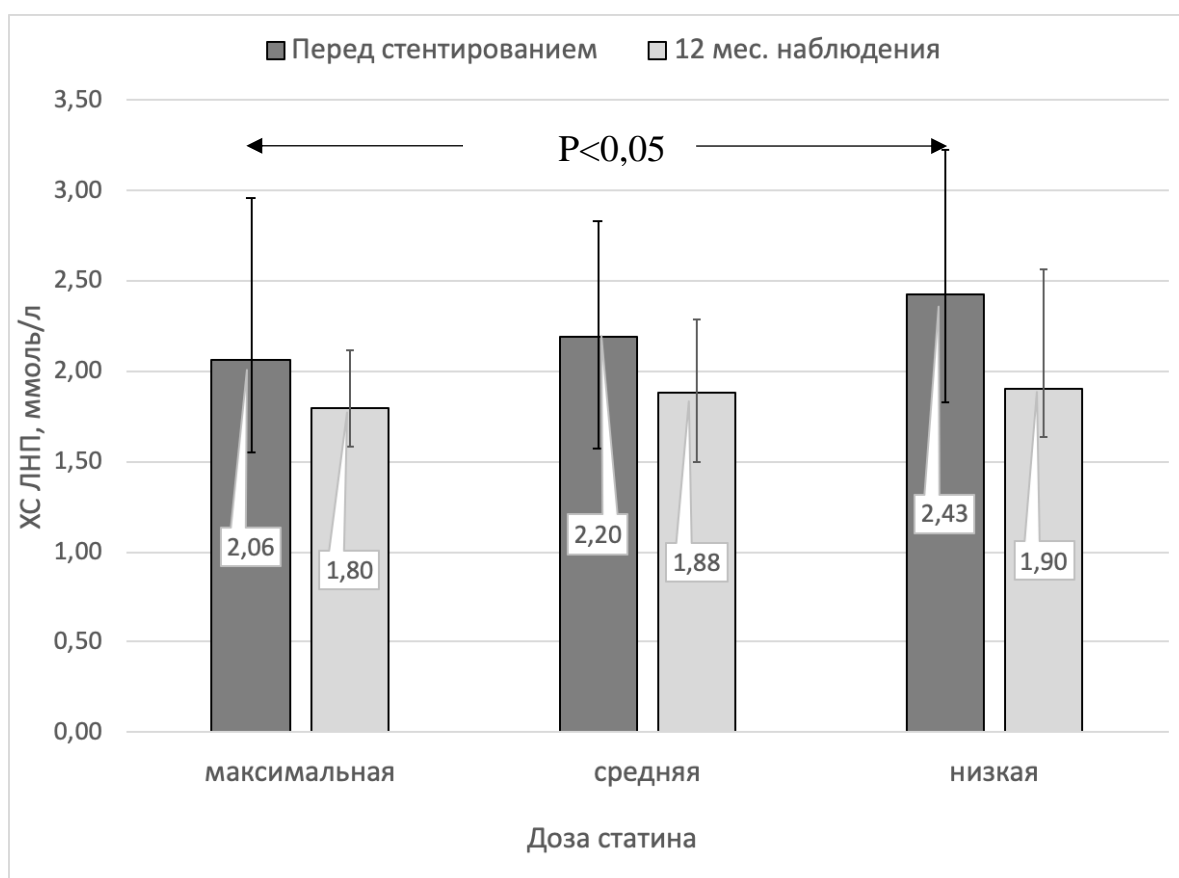


Рисунок 4 – Распределение значений ХЛ ЛНП крови у пациентов, принимающих максимальную, среднюю либо низкую дозу статинов при включении в исследование (перед стентированием) и через 12 месяцев после эндоваскулярного лечения

3.3.3 Частота достижения пациентами целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л у пациентов различных групп

На протяжении всего периода наблюдения в каждой из групп оценивалось количество пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л. Итоговые данные для пациентов различных групп представлены в таблице 23.

Исходно группы пациентов были сопоставимы по доли больных, достигших целевого ХС ЛНП, частота достижения целевого уровня составляла в различных группах от 25,5 до 35,8%. В дальнейшем отмечено значимое увеличение частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л в группе 1 - с исходных 26,9% до 41,3% через 12 месяцев активного наблюдения. В группе 2 значимое увеличение частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП отмечено начиная с 6 месяца наблюдения (51,6% от количества пациентов в группе), с формированием к 12 месяцу 57,9% пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП. В группе 3 динамики количества пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, через 12 месяцев наблюдения отмечено не было: исходно этот показатель составил 25,5% от общего количества пациентов в группе, через 12 месяцев – 28,2%. Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП в группе 3 через год после стентирования была значительно меньше, чем в группе 2.

Таблица 23 – Количество пациентов, достигших целевого уровня холестерина ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л (% от общего количества пациентов в группе)

	Исходно	1 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Группа 1	28 (26,9%)	38 (36,5%)	33 (31,7%)	39 (37,4%)	43 (41,3%)*
Группа 2	34 (35,8%)	35 (36,8%)	38 (40%)	49 (51,6%)*	55 (57,9%)*#
Группа 3	29 (25,5%)	-	-	-	32 (28,2%)

* $p < 0,05$ в сравнении с исходным количеством достигших целевого ХС ЛНП внутри группы

$p < 0,05$ в сравнении с данными группы 3 в указанной временной точке

3.3.4 Концентрация ХС ЛНП в крови пациентов с выявленным прогрессирующим коронарным атеросклерозом и без такового

По данным контрольной КАГ, прогрессирование атеросклероза коронарных артерий через год после стентирования было выявлено у 38 из 96 больных, подвергшихся контрольной КАГ. Исходная концентрация в крови ХС ЛНП у пациентов с отмеченным впоследствии прогрессирующим коронарным атеросклерозом достоверно не отличалась по сравнению с больными, у которых коронарных событий не возникло: 2,8 [1,9;3,4] ммоль/л против 2,3 [1,6;2,9] ммоль/л, $p = 0,09$. Через 12 месяцев после вмешательства концентрация ХС ЛНП в крови пациентов с прогрессирующим атеросклерозом была значимо выше, чем у пациентов, у которых прогрессирования отмечено не было: 2,03 [1,5;2,4] ммоль/л против 2,6 [2,1;2,8] ммоль/л, $p = 0,01$ (Рисунок 5).

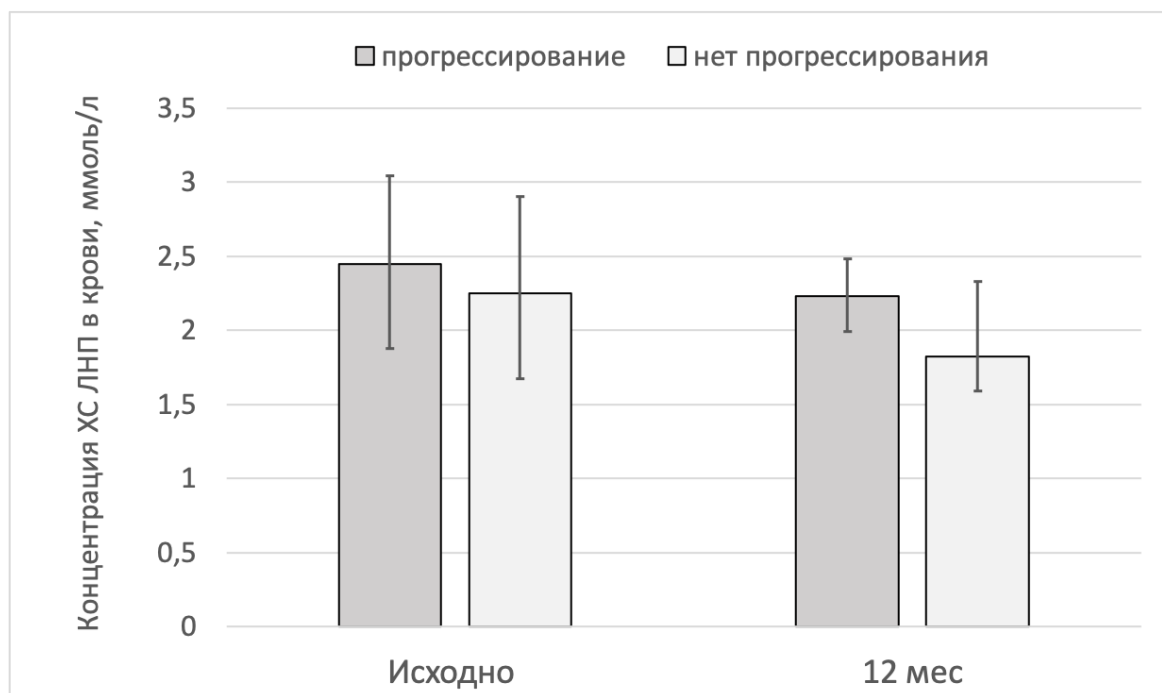


Рисунок 5 – Концентрация ХС ЛНП в крови пациентов с выявленным прогрессирующим коронарным атеросклерозом и у пациентов без прогрессирования атеросклероза

Анализ с применением бинарной лог-регрессии подтверждает зависимость между концентрацией ХС ЛНП через 12 месяцев после стентирования и прогрессированием коронарного атеросклероза, отношение шансов 1,63, доверительный интервал (1,02-2,60), $p=0,04$. В то же время, данные ROC – анализа свидетельствуют о том, что уровень ХС ЛНП в крови не позволяет с достаточной чувствительностью и специфичностью предсказывать прогрессирование коронарного атеросклероза через год после стентирования: площадь под ROC – кривой составила 0,66 (Рисунок 6).

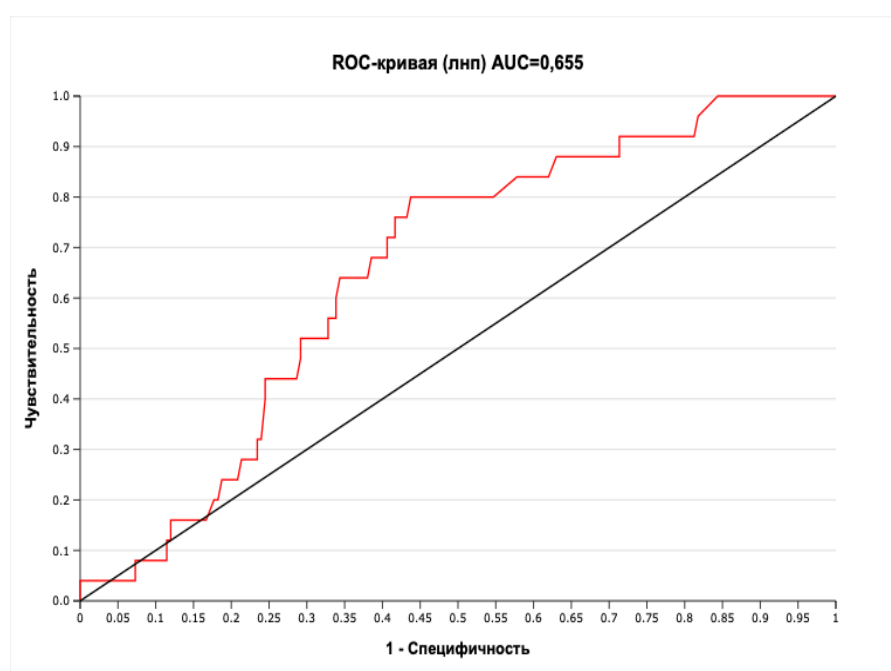


Рисунок 6 – ROC- анализ для чувствительности и специфичности концентрации ХС ЛНП в крови в отношении предсказания прогрессирования коронарного атеросклероза

Среди 38 пациентов, у которых по данным контрольной КАГ отмечено прогрессирование коронарного атеросклероза, исходно уровень ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л был отмечен у 8 (19%), в то время как у пациентов без выявленного прогрессирования атеросклероза исходный уровень ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л отмечен в 60 из 237 случаев (25,3 %) – различия между группами незначимы. Через 12

месяцев после стентирования среди пациентов с выявленным при повторной КАГ прогрессированием коронарного атеросклероза 10 (23,8%) достигли ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л, а среди пациентов без выявленного прогрессирования атеросклероза количество лиц, достигших ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л, составило 120 (50,6%), $p < 0,01$. Таким образом, в группе больных без значимого прогрессирования коронарного атеросклероза процент достижения целевых уровней ХС ЛНП был значительно выше (Рисунок 7 и 8).

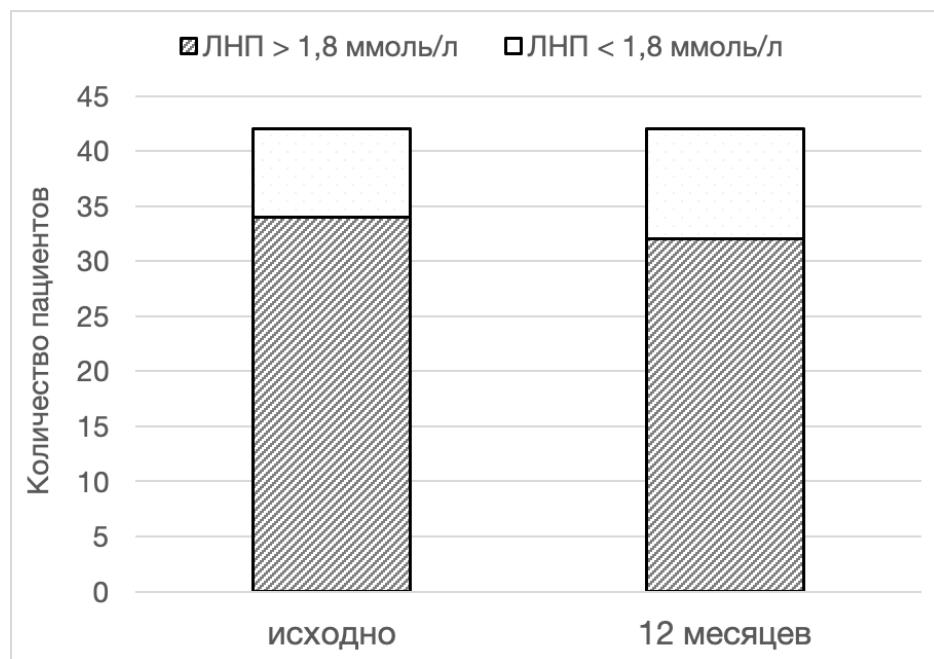


Рисунок 7 – Частота достижения целевого ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л среди пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза

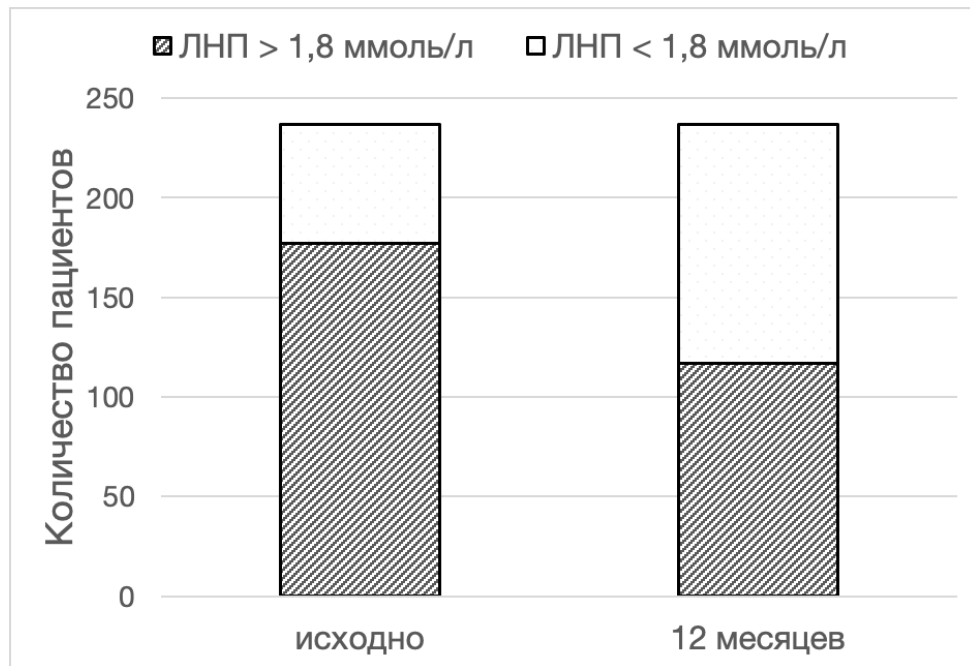


Рисунок 8 – Частота достижения целевого ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л среди пациентов, не продемонстрировавших признаков значимой прогрессии коронарного атеросклероза через 12 месяцев после эндоваскулярного лечения

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время одним из основных методов лечения ИБС является реваскуляризация коронарных артерий. Положительное прогностическое влияние своевременно выполненного ЧКВ при остром коронарном синдроме не вызывает сомнений, однако при стабильной стенокардии напряжения в случае соблюдения оптимальной медикаментозной терапии ЧКВ не уменьшает риск сердечно-сосудистых событий, оказывая положительное влияние на качество жизни [239; 252]. Вне зависимости от формы ИБС, приведшей к необходимости ЧКВ, больные, перенесшие вмешательство, относятся к категории высокого сердечно-сосудистого риска, и нуждается в активном диспансерном наблюдении.

Значительное количество пациентов, перенесших операцию коронарного стентирования, проживают в удаленных районах и не имеют возможности регулярно контактировать с кардиологом, что влечет за собой снижение приверженности к лечению и увеличение риска ССО [173]. Для категорий больных, имеющих затруднения в своевременном контакте с кардиологом, разрабатываются алгоритмы терапевтического наблюдения, подкрепленного консультативной кардиологической помощью с применением технологий дистанционного взаимодействия [240].

В данной работе оценивалась эффективность дистанционного наблюдения кардиологом за пациентом, перенесшим плановое коронарное стентирование.

Одной из задач данного исследования была оценка сердечно-сосудистых событий, произошедших в течение года после коронарного стентирования. За период наблюдения 12 месяцев инфаркта миокарда, инсульта, смерти у включенных в исследование больных зарегистрировано не было. При анализе неблагоприятных сердечно-сосудистых событий первое место занимало прогрессирование коронарного атеросклероза, встречающееся в 13,6%, также оно чаще – в 88,9% - служило причиной повторных реваскуляризаций. Наши результаты согласуются с результатами работы Cutlip D. С соавт. в которой

показано более частое развитие прогрессирования коронарного атеросклероза (в 12,4%) в сравнении с тромбозами стента и рестенозированием в первый год после эндоваскулярного лечения [108]. Прогрессирование коронарного атеросклероза является в настоящее время наиболее частой причиной повторных эндоваскулярных вмешательств [3; 56; 66]. Активное наблюдение за пациентом, перенесшим коронарное событие, позволяет существенно снизить последующие риски [101]. Пациенты групп непосредственного (группа 1) и дистанционного наблюдения кардиологом (группа 2) не различались по частоте выявленного прогрессирования коронарного атеросклероза (10,4% и 9,5% - для групп 1 и 2 соответственно ($p > 0,05$)). У пациентов, за которыми активное наблюдение кардиологом не осуществлялось (группа 3), прогрессирование коронарного атеросклероза отмечалось в два раза чаще, нежели в группах 1 и 2 (21,6%, $p < 0,05$).

Известно, что активная модификация факторов риска позволяет затормозить прогрессирование коронарного атеросклероза [125]. В соответствии с полученными нами результатами, активное наблюдение кардиолога за пациентами позволяет значительно снизить содержание ХС ЛНП в крови пациентов, достичь снижения артериального давления и снизить частоту курения среди пациентов. Результаты нашей работы свидетельствуют о том, что активное взаимодействие кардиолога с пациентом позволяет значимо замедлить прогрессирование коронарного атеросклероза в течение года после коронарного стентирования.

Клинические реестры и рандомизированные исследования оценивают вероятность тромбоза стента от 1 до 5% в течение года после проведенного коронарного стентирования [150]. Основой профилактики тромбоза стента после ЧКВ с имплантацией СЛП является соблюдение ДААТ. Продолжительность ДАТТ в течение 12 месяцев снижает вероятность тромбоза стента до 0,4% (по сравнению с 6 месячным приемом), при этом отказ от приема ДАТТ при использовании СЛП увеличивает вероятность данного осложнения в 90 раз [93;150].

В настоящем исследовании тромбозов стента за весь период наблюдения зарегистрировано не было. Отсутствие случаев тромбоза стента среди пациентов,

включенных в наше исследование, можно связать с общей низкой вероятностью тромбоза стента у пациентов, принимающих ДААТ. Подавляющее большинство пациентов, включенных в исследование, принимали ДААТ, и абсолютно все пациенты принимали хотя бы один антиагрегант в течение года после вмешательства. Следует отметить, что тромбозы стента при долгосрочном наблюдении регистрируются не во всех исследованиях. Так, в исследовании STOPDAPT, включившем 1525 пациентов, перенесших стентирование, определенный либо вероятный тромбоз стента не был отмечен ни в одном случае в течение года [203].

У пациентов, включенных в исследование, не было отмечено развития значимых кровотечений. В значительной степени это может быть связано с тем, что из исследования исключались пациенты, принимавшие антикоагулянты, кроме того, все пациенты перед проведением стентирования подвергались гастроскопии.

Частота развития рестеноза в нашем исследовании значимо не различалась у пациентов различных групп и составила от 2,1% до 3,5%. Результаты исследований, направленных на оценку частоты коронарного рестенозирования, свидетельствуют о развитии коронарного рестенозирования у 20-30% пациентов при имплантации ГМС [112; 243; 280] и о рестенозировании у 4-20% пациентов, которым были имплантированы СЛП. В исследовании STRESSED частота рестенозирования после прямой имплантации стентов с антипролиферативным покрытием составила 3,4%. [279]. В значительной степени частота рестенозирования, выявляемого после коронарного стентирования, зависит от частоты проводимого ангиографического контроля. До 50% случаев рестеноза, выявляемых при ангиографии, являются бессимптомными [234]. В большинстве исследований, направленных на оценку частоты коронарного рестенозирования, контрольная КАГ проводилась в 60-70% случаев. В настоящее время целесообразность рутинного проведения контрольной КАГ после коронарного стентирования подвергается сомнению, поскольку лечение бессимптомных рестенозов может привести к отдаленным осложнениям [201]. В нашем

исследовании контрольная КАГ выполнялась только при наличии проявлений ишемии миокарда и была выполнена у 34% пациентов и, соответственно, рестенозы выявлялись реже, чем во многих других работах с более активным использованием ангиографического контроля.

Исследования с ангиографическим контролем показывают, что рестеноз после имплантации СЛП может развиваться в сроки от 6 месяцев до нескольких лет после вмешательства [108]. В нашей работе развитие рестеноза послужило причиной досрочной госпитализации у 2 пациентов, у большинства же он был выявлен через год после выполненного вмешательства. Вероятно, при более длительном наблюдении количество пациентов с выявленным рестенозом могло бы быть значительно бóльшим. Для оценки частоты рестенозирования в отсроченном периоде требуется дальнейшее наблюдение за пациентами.

Помимо непосредственной оценки коронарного русла нами подтвержден факт положительного влияния активного наблюдения за факторами риска ССЗ. А также сопоставимой эффективности дистанционного наблюдения и непосредственного взаимодействия с пациентом при влиянии на АД. По результатам данного исследования снижение среднего САД в группах активного наблюдения составило -20 мм рт.ст. (группа непосредственного наблюдения) и -18 мм рт.ст. (группа дистанционного наблюдения) через 12 месяцев, в то время как в группе неактивного наблюдения существенного снижения САД не произошло (среднее снижение САД составило 5 мм рт.ст.). Данные сопоставимы с работой Magid D.J., в которой демонстрируется снижение САД на 21 мм рт.ст. при дистанционном наблюдении, против 8 мм рт.ст. при неактивном контроле [185].

Другой задачей нашей работы было выделение наиболее важных лабораторных показателей и определение оптимальных сроков для их контроля у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий.

По данным литературы активный контроль уровня ХС ЛНП у пациентов после коронарного стентирования позволяет более чем на 10% снизить вероятность смерти, инфаркта миокарда, а также необходимость в повторных вмешательствах

[93; 108; 130]. Результаты годовичного наблюдения за пациентами в нашей работе подтверждают зависимость между снижением уровня ХС ЛНП и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Через 12 месяцев после вмешательства концентрация ХС ЛНП в крови пациентов с прогрессированием атеросклероза была значимо выше, чем у пациентов, у которых прогрессирования отмечено не было: 2,03 [1,5;2,4] ммоль/л против 2,6 [2,1;2,8] ммоль/л ($p=0,01$). Анализ с применением бинарной лог-регрессии подтверждает зависимость между концентрацией ХС ЛНП через год после стентирования и прогрессированием коронарного атеросклероза, отношение шансов 1,63, доверительный интервал (1,02-2,60), $p=0,04$. В то же время, данные ROC – анализа свидетельствуют о том, что уровень ХС ЛНП в крови не позволяет с достаточной чувствительностью и специфичностью предсказывать прогрессирование коронарного атеросклероза через год после стентирования.

Пациенты, которые проживают вдали от города и не имеют возможности наблюдаться у кардиолога реже достигают снижения уровней ХС, ХС ЛНП и других показателей липидного спектра. Для такой категории больных дистанционное наблюдение может быть средством выбора при взаимодействии с кардиологом. Нами не было выявлено различий по эффективности снижения уровней ХС, ХС ЛНП, повышения ХС ЛВП между непосредственным и удаленным наблюдением кардиолога за пациентами, перенесшими коронарностентирование. Данные подтверждают исследование Neubeck L. с соавт., в котором с помощью обзвонков, электронной почты, видеоконференции по необходимости, у больных было значимое снижение уровня ХС ЛНП, повышение ХС ЛВП [204].

Рекомендованный алгоритм сдачи анализа крови с определением ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ у пациентов после перенесенного ЧКВ – через 1, 6 и 12 месяцев. Для пациентов с нарушением липидного обмена дополнительно через 3 месяца. При коррекции терапии контрольный анализ проводится через 4-6 недель [372].

Снижение ХС, ХС ЛНП достигается в большей степени за счет приема статинов. Мышечные эффекты, как упоминалось ранее, являются самыми

распространенными при приеме статинов [86; 244]. Симптомы, как правило, начинают проявляться спустя месяц приема препарата [228]. Мы проанализировали жалобы на мышечные боли связанные и не связанные с повышением КФК. Начиная с 1 месяца наблюдения мышечные боли были отмечены в среднем в 5% случаев (5,2% для группы 1 и 4,8% для группы 2) и достигли своего максимума к 3 месяцу – 9% (8,3% для группы 1 и 9,5% для группы 2). Наши результаты соответствуют результатам многочисленных исследований, в которых боли в мышцах и повышение КФК встречаются в среднем в 10% [86], однако нами не получен дозозависимый эффект повышения КФК. В то же время есть исследования, в которых зависимость между дозой и побочными эффектами с влиянием на мышцы не наблюдалась [83; 205]. Миалгия без повышения КФК была рассчитана в объединенной группе активного наблюдения и максимально достигла 14,1% к 12 месяцу, что также подтверждает работу Davidson M.H., в которой 16,7% жаловались на дискомфорт в отсутствии лечения статинами [113]. В итоге практически 50% случаев при жалобах на боли в мышцах отражают повышение КФК и часто требуют коррекции терапии. КФК рекомендован для контроля при возникновении мышечных болей у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий [44].

Повышение АЛТ и АСТ встречалось у 1,4% и 0,3% пациентов, соответственно. Все случаи были единичные, возникающие перед проведение коронарного стентирования и через 1 месяц после него. По данным литературы повышение печеночных трансаминаз встречается от 0,5% до 2,0% [96; 102; 267], пик роста приходится на 3 месяца, также описан дозозависимый эффект [91], чего в нашей работе мы не увидели. Контроль показателей, отражающих функцию печени важен, так как боязнь за разрушение клеток печени является одной из лидирующих причин отказа от приема статинов или приема меньшей дозы, чем рекомендованная.

Хроническое низкоинтенсивное воспаление играет одну из ключевых ролей в прогрессировании атеросклеротического поражения и развитии рестенозных

осложнений [256]. Среди маркеров воспалительной реакции наиболее изученным является вч-СРБ, являющийся прогностическим фактором риска ССО, соответственно мнению Европейского общества кардиологов. В 2003г. Американской ассоциацией кардиологов (АНА) было предложено разделение значений вч-СРБ для оценки риска ССО: <1 мг/л – низкий риск, 1-3 мг/л – средний риск, > 3 мг/л – высокий риск[222].

По данным большинства работ показано, что повышенный уровень вч-СРБ перед проведением коронарного стентирования ассоциирован с повышенным риском ССО [214]. По нашим результатам у пациентов с выявленным впоследствии прогрессированием коронарного атеросклероза перед проведением стентирования отмечалась тенденция к более высокому содержанию вч-СРБ в крови по сравнению с пациентами без прогрессирования: 1,4 [0,8;4,2] мг/л против 1,3 [0,8;2,6] мг/л, однако статистической достоверности не выявлено ($p=0,07$).

Через 12 месяцев после вмешательства также была отмечена тенденция к более высокому содержанию С-реактивного белка в крови пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза, однако, различия не достигли статистически значимого уровня: 1,5 [1,1;4,3] против 0,6[1,3;2,6] ммоль/л, $p=0,09$. Отсутствие связи между сердечно-сосудистыми событиями и вч-СРБ, какв нашей работе, все же нашло отражение в анализе 4 рандомизированных исследований, проведенных Park с соавт. [215].

Одним из полученных результатов нашего исследования следует отметить связь между принимаемой дозой статина и изменением концентрации СРБ в крови в течение периода наблюдения. У пациентов, принимавших на момент окончания наблюдения высокую дозу статина (50-100% от максимальной дозы), содержание вч-СРБ в крови через 12 месяцев после стентирования значимо снизилось в сравнении с исходным: 1,3 [0,7;2,5] мг/л против исходных 1,5 [0,9;3,8] мг/л, $p=0,05$. У пациентов, получавших низкие дозы статинов на момент окончания наблюдения (менее 50% от максимальной дозы), значимой динамики содержания вч-СРБ в крови не отмечалось: исходный уровень составлял 1,4 [0,7;4,2] мг/л; через 12

месяцев 1,7 [0,9;3,4] мг/л, $p > 0,05$. На этот счет в литературе приводятся противоречивые результаты, в ряде работ показано снижение уровня СРБ от 15% до 40% [222; 270] при приеме высокодозовой терапии статинами, в других [97; 215] достоверного снижения уровня СРБ достичь не удалось.

К обстоятельствам, лимитирующим настоящее исследование, следует отнести недостаточную возможность точного количественного определения уровня вч-СРБ в лабораториях отдаленных регионов, что сделало невозможным анализ динамики вч-СРБ у больных, находящихся под дистанционным наблюдением.

Следующей задачей нашей работы было определение приверженности пациентов к терапии. Препараты, относящиеся преимущественно к препаратам, улучшающим качество жизни, в основном гипотензивные и антиаритмические препараты, также наблюдалась высокая приверженность, показательно, что в группах активного наблюдения произошло достижение целевых уровней АД через 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства. С приверженностью к лекарственным средствам, влияющими на прогноз (ДААТ и статины), ситуация противоположная. Приверженность ДААТ во всех группах исследования достигла 100%, однако статины оказались группой препаратов с неоднозначной приверженностью, в большей степени, связанной с боязнью за развитие побочных эффектов.

При анализе комплаентности к терапии использовалась модифицированная шкала Мориски – Грина [197]. Низкая приверженность к терапии включает в себя: плохой режим дозирования (пропуск дозы или меньшая доза) и прекращение приема препарата [23; 142]. Через 12 месяцев после коронарного стентирования 32,3% пациентов группы непосредственного наблюдения были не приверженными к назначенной терапии статинами, данные сопоставимы с исследованием Mc Ginnis В.Д. (20-35% пациентов из-за боязни развития нежелательных эффектов препарата регулярно не принимают статины) [192]. Надо отметить, что группа дистанционного наблюдения нашей работы показала аналогичный результат – 29,5% больных спустя 12 год после эндоваскулярного вмешательства не соблюдали

предписанный лекарственный режим. В то время как в группе неактивного контроля 57,9% пациентов были низко/ либо неприверженными к терапии статинами ($p < 0,05$). По данным исследований от 15 [75; 244] – 75 % [140] полностью прекращают прием статинов, в нашей работе процент пациентов, полностью прекративших прием статинов гораздо меньше (2,1%, 1,1%, 10,2%, в группах непосредственного, дистанционного и наблюдению по месту жительства, соответственно).

Помимо отмены или снижения дозы препарата для оценки комплаентности к терапии следует отметить рост числа пациентов принимающих более высокую дозу статинов. В группах 1 и 2 за период наблюдения 12 месяцев отмечено значимое увеличение доз статинов, количество пациентов, принимавших максимальную дозу статина возросло с 13 до 30 в группе 1 ($p = 0,01$) и с 17 до 30 ($p < 0,05$), в группе 3 значимого изменения не наблюдалось. Повышение дозы статинов проводилось в соответствии с действующими рекомендациями [157] с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП. Увеличение числа пациентов, принимающих максимальную дозу статинов, и снижение уровней ХС ЛНП по истечении 12 месяцев в группах 1 и 2 свидетельствуют о приверженности пациентов к терапии, которая, как мы считаем, осуществлялась благодаря постоянному контакту врача и пациента, разъяснению в необходимости приема более высокой дозы, контроле за побочными эффектами и общим состоянием больного.

Приверженность к терапии статинами в большей степени отражается на показателях ХС ЛНП [76;132;181]. В группе непосредственного наблюдения 41,3% пациентов достигли установленного на тот момент целевого уровня ХС ЛНП – 1,8 ммоль/л. Аналогичные результаты представлены в исследованиях PATIENTCARE (Германия) – 41,9% [153] и Тихоокеанском исследовании DYSIS II – 41,7% [220; 220], включавшими до 5 тысяч пациентов, целевой уровень ХС ЛНП составлял $\leq 1,8$ ммоль/л. Схожие цифры в достижении целевого уровня ХС ЛНП мы наблюдали в группе дистанционного наблюдения – 57,9%. Таким образом, можно отметить аналогичную эффективность в контроле и достижении целевых уровней ХС ЛНП

как при непосредственном наблюдении, так и при отдаленном мониторинговании. Что же касается пациентов контрольной группы (группа 3 в нашей работе), только 2,7% больных достигли необходимого уровня ХС ЛНП по сравнению с данными перед КАГ, что даже ниже по сравнению с данными литературы, DIVERSY Study (483 пациента) опубликовало сведения, что лишь 7,7% пациентов могут достичь целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л через 12 месяцев, при этом в течение года контактов с врачом без необходимости по поводу ухудшения состояния не наблюдалось [186]. Что еще раз подчеркивает необходимость в постоянном контроле врачом-кардиологом.

Достижение целевого уровня ХС ЛНП непосредственно связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями. При анализе пациентов с прогрессированием коронарного атеросклероза и достижении уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л, количество больных, достигших целевого уровня ХС ЛНП было ниже, по сравнению с пациентами без прогрессирования атеросклероза: по истечении 12 месяцев 23,8% достигших были с прогрессированием атеросклероза, без прогрессирования 50,6%, $p < 0,01$. Данные результаты свидетельствуют о том, что ХС ЛНП является необходимым параметром для контроля у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, контроль по снижению и достижению целевых показателей необходим, дистанционный мониторинг равно, как и непосредственное наблюдение может с аналогичной эффективностью осуществить эти задачи.

Говоря в среднем о сроках приема статинов – чаще приверженность сохраняется в течение 3 месяцев [111], в периоде от 1 до 3 месяцев комплаентность начинает снижаться. Лучшая приверженность к статинам также отражает соблюдение и немедикаментозного лечения – здоровый образ жизни – физическая активность, отказ от курения, диета [111; 144]. В нашем исследовании приверженность к терапии начинала снижаться после 6 месяца наблюдения для групп активного наблюдения, что может быть связано с большим окном в

наблюдении за пациентом (по нашему протоколу наблюдение осуществлялось через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения).

В вопросе приверженности к терапии важно отметить, что группа активного наблюдения и группа дистанционного мониторинга в нашей работе значительно не отличаются, таким образом, отдаленный мониторинг может быть полезен и для контроля комплаентности терапии у пациентов с ИБС после перенесенного коронарного стентирования. Подтверждение эффективности дистанционного наблюдения в зарубежных источниках у пациентов после эндоваскулярного лечения оценивалось в работе Rinfret S. по контролю за ДААТ с помощью только телефонных звонков – напоминаний и информированности пациента по приему препаратов, приверженность увеличилась до 99,2%, без надлежащего контроля через 12 месяцев после стентирования лишь 43,1% пациентов принимали необходимые препарат. Остальные существующие исследования касаются пациентов с ГБ и контролю цифр АД, например, исследование Friedman R.H. по результатам 6 месячного наблюдения, в которое было включено 267 пациентов с АГ, при регулярных созвонах с доктором 17% больных улучшили приверженность к приему гипотензивной терапии [127].

По данным многочисленных зарубежных исследований, показывающих эффективность дистанционного наблюдения за пациентами кардиологическими заболеваниями в общем, данными нашей работы в отношении больных со стабильной стенокардией, перенесших коронарное стентирование, отдаленный мониторинг может помочь во вторичной профилактике и контролем за факторами риска, лабораторными показателями, особенно у тех, кто не имеет возможность постоянного наблюдения у кардиолога.

Полученные нами результаты могут послужить основой для последующих перспективных исследований

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий, относятся к группе высокого риска ССО и нуждаются в динамическом наблюдении кардиологом. Альтернативой непосредственного наблюдения может служить дистанционное мониторирование кардиологом для пациентов, проживающих в регионах с недостаточным количеством специалистов узкого профиля, в том числе кардиологов.

Дистанционное наблюдение показало свою эффективность в отношении контроля показателей липидного спектра в крови, факторов риска, снижении вероятности прогрессирования коронарного атеросклероза, а также повышении приверженности пациентов к терапии.

ВЫВОДЫ

1. Повторное возникновение ишемии миокарда в течение года после коронарного стентирования у пациентов со стабильной стенокардией отмечается в 9,5 - 34,1% случаев в зависимости от формы наблюдения за пациентом. У пациентов, находящихся под непосредственным либо дистанционным наблюдением кардиолога рецидив ишемии миокарда после коронарного стентирования отмечается достоверно реже, чем у пациентов, не находящихся под наблюдением кардиолога.

2. У пациентов, перенесших плановое коронарное стентирование, наиболее частым коронарным событием является прогрессирование коронарного атеросклероза, которое отмечается в 13,6% случаев через 12 месяцев после вмешательства. Рестеноз стентированного участка коронарной артерии выявляется в 2,9% случаев, сочетание рестеноза и прогрессирование коронарного атеросклероза – в 1,4% случаев.

3. У пациентов, находящихся под непосредственным либо дистанционным наблюдением кардиолога после планового коронарного стентирования, прогрессирование коронарного атеросклероза в течение 12 месяцев после вмешательства по данным повторной КАГ отмечается реже (в 10% случаев) в сравнении с группой больных, не находящихся под наблюдением кардиолога (22% случаев).

4. У пациентов, за которыми осуществлялось наблюдение кардиологом, отмечалось повышение содержания глюкозы в крови через 1 месяц после стентирования, повышение содержание креатинина через 12 месяцев после стентирования, снижение содержания лейкоцитов и гемоглобина в крови в первые 3 месяца после стентирования, снижение содержания тромбоцитов в крови через 1 месяц после стентирования. Перечисленные изменения лабораторных показателей не потребовали дополнительных лечебных мероприятий или коррекции проводимой терапии ни у одного из пациентов.

5. Повышение АЛТ и/или АСТ выше 3-х референсных пределов, послужившее причиной коррекции назначенной дозы статинов, у пациентов, находившихся под активным наблюдением кардиолога, было отмечено в 1,6% случаев через 1 месяц после ЧКВ.

6. Прогрессирование коронарного атеросклероза через 12 месяцев после стентирования коронарных артерий у пациентов со стабильной стенокардией сопряжено с концентрацией в крови ХС ЛНП через 12 месяцев после вмешательства. Пациенты с содержанием ХС ЛНП в крови ниже 1,8 ммоль/л через 12 месяцев после стентирования достоверно реже демонстрируют прогрессирование коронарного атеросклероза в сравнении с пациентами, имеющими более высокое содержание ХС ЛНП в крови.

7. Пациенты, находящиеся под активным наблюдением кардиолога в течение 12 месяцев после коронарного стентирования, демонстрируют большую приверженность к приему медикаментозной терапии, достигают более низкого уровня холестерина ЛНП в сравнении с пациентами, не находящимися под активным наблюдением кардиолога, чаще достигают целевого уровня артериального давления и чаще отказываются от курения в сравнении с пациентами, не находящимися под активным наблюдением кардиолога.

8. Частота достижения целевых уровней ХС ЛНП, приверженность к приему назначенной медикаментозной терапии и частота прогрессирования коронарного атеросклероза через 12 месяцев после коронарного стентирования значимо не отличаются в группах непосредственного и дистанционного наблюдения кардиологом.

Практические рекомендации

1. Пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий и не имеющие возможности лично посещать кардиолога, могут наблюдаться кардиологом дистанционно.

2. При организации дистанционного наблюдения кардиолога за пациентом, перенесшим коронарное стентирование, необходимо обеспечить телефонную связь либо проведение видеоконференций между пациентом и врачом, а также передачу результатов лабораторных анализов от пациента к врачу, осуществляющему наблюдение.

3. Для снижения вероятности прогрессирования коронарного атеросклероза в течение 12 месяцев после коронарного стентирования следует обеспечивать достижение пациентами содержания ХС ЛНП в крови не выше 1,8 ммоль/л.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович, С.Г.. Немедикаментозное лечения и профилактики ИБС: проблемы и перспективы / С.Г. Абрамович // Сибирский медицинский журнал. - 2005. - том 58. - №8. - С. 91-97.
2. Алекян, Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год / Б.Г. Алекян, А.М. Григорьян, А.В. Стафёров, Н.Г. Карапетян // Эндоваскулярная хирургия. – 2018. - Т.5.- №2. - С. 93-240.
3. Берштейн, Л.Л. ISCHEMIA - крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра / Л.Л. Берштейн, Е.В. Збышевская, Н.О. Катамадзе, А.М. Кузьмина-Крутецкая, А.В. Волков, А.Е. Андреева, В.Е. Гумерова, Ф.И. Битакова, С.А. Сайганов // Кардиология. - 2017. - 57(10). - С.12-19.
4. Бойцов, С.А. Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией / С.А. Бойцов // Терапевтический архив. – 2018. - № 1.- С.4-8.
5. Бойцов, С.А. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики / С.А. Бойцов, С.И. Проваторов // Вестник Росздравнадзора. – 2018. - №5.- С. 7-18.
6. Бойцов, С.А. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С.А. Бойцов // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 201. - № 89(9).- С.53-59.
7. Бокерия, О.Л. Мониторинг ХСН на дому / О.Л. Бокерия, А.Ю. Испирян // Анналы аритмологии. - 2012. - №2. - С.14-22.
8. Владзимирский, А.В.. Учебно-методическое пособие. «Применение телемедицинских технологий в кардиологии» / А.В. Владзимирский, С.П. Морозов,

И.А. Урванцева, Л.В. Коваленко, А.В. Воробьев. - Сургут. Изд-во СурГУ, 2019 – 115с.

9. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Основные факты. 17.05.2017г. [электронный ресурс]. [Who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://Who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

10. Возможности профилактики прогрессирования атеросклероза у больных ИБС после стентирования коронарных артерий. Тема диссертации и автореферата по ВАК РФ 14.00.06, кандидат медицинских наук Кипиани, Русудан Васильевна; - 2006. – с. 96.

11. Дашян, М.С.. Право информационных магистралей. Вопросы правового регулирования в сфере Интернет / Дашян, М.С. - Учебник. М.: ВолтерсКлувер; - 2007. – с.288.

12. Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца. Обновленная версия 2017 года / Рабочая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS). // Российский кардиологический журнал. - 2018; - 23(8). – с.113–163

13. Диссертация д.м.н. Тишко В.В.. Эфферентная терапия в профилактике и лечении рестеноза коронарных артерий. Санкт–Петербург. - 2015г. – с.379.

14. Меркулов, Е. В.. Коронарная ангиография, вентрикулография, шунтография. В иллюстрациях и схемах / Е. В. Меркулов, В. М. Миронов, А. Н. Самко М. - Медиа-Медика. - 2011.– с.100.

15. Ежов, М.В, Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Соболева Г.Н., Сорокин Е.В..Клинические рекомендации «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (утв. Минздравом России) / Российский кардиологический журнал. - 2016г. – 25 (11). – с. 201-250.

16. Емельянов С. И.. Общая хирургия — М.: Медицинское информационное агентство. - 2003. - с 47 — 74.

17. Казюлин, А.Н. Статины и печень: взгляд гастроэнтеролога / А.Н. Казюлин // *Consilium Medicum*. – 2017. - №19(10). - С.89-95.
18. Кобалава, Ж.Д. Безопасность статинов: реальное и надуманное / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, Е.К. Шаварова // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2007. - № 6(2). - С.105-111.
19. Комков, Д.С. Применение дистанционных технологий в диспансерном наблюдении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Москва, 2015г [электронный ресурс] <https://portal.egisz.rosminzdrav.ru/files/Комков.pdf>
20. Комков, Д.С. Эффективность наблюдения пациентов с артериальной гипертензией в отделениях (кабинетах) медицинской профилактики / Д.С. Комков, О.Б. Швабская, Р.М. Линчак // *Cardio Соматика*. – 2015. - № S1. - С. 51.
21. Концевая, А.В. Моделирование как метод оценки экономического целесообразия дистанционного мониторинга артериального давления на региональном уровне / А.В. Концевая, Д.С. Комков, С.А. Бойцов // *Здравоохранение Российской Федерации*. - 2017. - Том 61. - № 1. - С. 10-16.
22. Котин В.В. Проект телемедицины в России. к.ф-м.н., доцент кафедры БМТ2. - 2017г. – с.48.
23. Кретов, Е. И. Проблема приверженности к терапии в кардиологии / Е.И. Кретов, А.Р. Таркова, В.Д. Анисимова, К.В. Козырь, И.О. Гражданкин, В.И. Байструков, Д.Д. Зубарев, Р.У. Ибрагимов, О.В. Крестьянинов, Д.А. Хелимский, Р.А. Найденов и др. // *Кардиология*. – 2018. - №58(9). – с.89-95.
24. Шульженко, Л.В.. Контраст-индуцированная нефропатия / Л.В. Шульженко, И.В. Першуков, Т.А. Батыралиев // *Фокус на профилактику*. – 2010. - №20. - с.47-58.
25. Лупанов, В.П. Реальна ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием / В.П. Лупанов, С.Н. Самко, Г.Н. Бакашвили // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. - № 8(5). - С.80-91.

26. Лупанов, В.П. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца / В.П. Лупанов // РМЖ. 2005. - №11. - С. 747.
27. Мониторинг Министерства Здравоохранения РФ. [электронный ресурс].
28. Никишин, А.Г. Влияние чрескожного коронарного вмешательства на приверженность пациентов к лечению с многососудистым поражением коронарного русла / А.Г. Никишин, С.Я. Абдуллаева, М.М. Пирназаров, Н.Т. Якуббенков, М.С. Хасанов, Н.П. Юлдашев, А.А. Ганиев, Н.У. Агзамходжаева, Д.А. Каримова // Медицинские новости. – 2016. - № 5. - С. 80-84.
29. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний – основа улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. - 4 (3, ч.1). С.4-9.
30. Оганов, Р.Г.. Исследование РЕЛИФ / Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2007. - №5. - С.11.
31. Огнерубов, Д.В. Анализ частоты осложнений при раннем удалении компрессионной повязки после коронарной ангиографии трансрадиальным доступом / Д.В. Огнерубов, С.И. Проваторов, А.С. Терещенко, И.В. Ромасов, О.А. Погорелова, М.И. Трипотень, Т.В. Балахонова, Е.В. Меркулов, А.Н. Самко // Кардиология. – 2019. - 59(1). С.79-83.
32. Огрызко, Е.В. Динамика заболеваемости взрослого населения острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них в Российской Федерации в 2012—2017 гг. / Е.В. Огрызко, М.А. Иванова, А.В. Одинец, Д.В. Ваньков, В.В. Люцко // Профилактическая медицина. – 2019. - №22(5). - С.23-26.
33. Олейник, А.О. Отдаленные клинические результаты баллонной коронарной ангиопластики у больных ИБС с двухсосудистым поражением коронарного русла / А.О. Олейник, П.Я. Довгалевский, И.В. Шитиков, И.В. Титков // Российский кардиологический журнал. - 2003. - №6. - С.29-32.

34. Осокина, А.К. Телемедицина: истории и перспективы развития / А.К. Осокина, А.М. Щинова, А.В. Потехина, А.Ю. Филатова, Е.А. Ноева, Е.А. Барабанова, С.И. Проваторов // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2019. - №2. - С.111-120.
35. Панченко, Е.П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е.П. Панченко, А.Б Добровольский – М.: Издательство Спорт и культура, 1999. – 462 с.
36. Погосова, Г.В. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца - ключевое условие снижение сердечно-сосудистой смертности / Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов, А.Е. Рославцева // Кардиология. - 2007. - т.47. - № 3. – С.79-84.
37. Посненкова, О.М. Оценка эффективности технологии дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертонией на основе показателей выполнения клинических рекомендаций / О.М. Посненкова, А.С. Коротин, А.Р. Киселев, В.И. Гриднев // Качество в кардиологии. – 2015. - №2. - С.1-5.
38. Приказ "Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий" от 30 ноября 2017 г. N 965н Министерства здравоохранения РФ / Российская газета. – 2018. – с. 14.
39. Приказ «ОБ УТВЕРЖДЕНИИ НОМЕНКЛАТУРЫ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ» от 13 октября 2017 г. №804Н Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) / Российская газета. 2017. – с. 345.
40. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. No 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями" [электронный ресурс]. - <http://base.garant.ru/70299174/>

41. Приказ Минздрава России от 23.03.2019N 173н "Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми" [электронный ресурс]. - <http://zdravalt.ru/upload/iblock/8b0/173n.pdf>

42. Ганюков, В.И. Причины тромбозов стентов коронарных артерий / В.И. Ганюков, А.А. Шилов, Н.С. Бохан, Г.В. Моисеенков, Л.С. Барбараш // Интервенционная кардиология. - 2012. - №28. - С.29-34.

43. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий При участии: Европейской ассоциации профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации (ЕАСРР) / Авторы/члены рабочей группы: Alberico L. Catapano* (Председатель) (Италия), IanGraham* (Председатель) (Ирландия), GuyDeBacker (Бельгия), OlovWiklund (Швеция), M. JohnChapman (Франция), HeinzDrexel (Австрия), Arno W. Hoes (Нидерланды), Catriona S. Jennings (Англия), UlfLandmesser (Германия), Terje R. Pedersen (Норвегия), ŽeljkoReiner (Хорватия), GabrieleRiccardi (Италия), Marja-RiittaTaskinen (Финляндия), LaleTokgozoglu (Турция), W. M. MoniqueVerschuren (Нидерланды), CharalambosVlachopoulos (Греция), David A. Wood (Англия), JoseLuisZamorano (Испания) // Российский кардиологический журнал. – 2017. - №5. – с.7-77.

44. Рекомендации по диспансерному наблюдению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями под руководством Чазова Е.И. // Евразийский кардиологический журнал. – 2015. - №1. – с.7-17.

45. Романовский Г.Б. Правовые аспекты телемедицины // Управление качеством в здравоохранении / Г.Б. Романовский. - 2018, том 4, с. 28-33.

46. Николаев, Н.А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) / Н.А. Николаев, Ю.П. Скирденко // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – 1.

47. Тайманулы, О. Тромбоз стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца: классификация, причины и методы лечения. Систематический обзор / О.

Тайманулы, И.Е. Сагатов, Е.С. Утеулиев, А.О. Мырзагулова, Т.В. Маслов // Вестник КазНМУ. - 2017. - №4. - С.52-56.

48. Тепляков, А.Т. Рецидивы стенокардии после стентирования коронарных артерий: влияние дислипидемии / А.Т. Тепляков // Бюллетень СО РАМН. 2006. - №1 (119). - С.13-18.

49. Терещенко, А.С. Поздние и очень поздние тромбозы стентов с лекарственным покрытием / А.С. Терещенко, В.М. Миронов, Е.В. Меркулов, И.В. Левицкий, А.Н. Самко // Атеросклероз и дислипидемия. - 2014. - №1. - С.9-16.

50. Томилова, Д.И. Долгосрочная приверженность терапии статинами после планового коронарного стентирования при стабильной стенокардии / Д.И. Томилова, Ю.А. Карпов, В.В. Лопухова // Кардиология. - 2018. - 5. - С.5-10.

51. Тайманулы, О. Тромбоз стентов у пациентов с ишемической болезнью сердца: классификация, причины и методы лечения. Систематический обзор / О. Тайманулы, И.Е. Сагатов, Е.С. Утеулиев, А.О. Мырзагулова, Т.В. Маслов // Вестник КазНМУ. - 2017. - №4. - С.52-55.

52. Сторожаков Г.И.. Учебное пособие в 3 т. Первичная и вторичная профилактика атеросклеротических заболеваний. - 2008. - Т.1, Глава 12. - с.672.

53. Федеральная служба государственной статистики. [Электронный ресурс] www.gks.ru

54. Федеральный закон о телемедицине от 29.07.2017 №242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере здравоохранения». Российская газета - Федеральный выпуск № 172(7338) 4 августа 2017 г. – с.1-18.

55. Федеральный закон о телемедицине от 29.07.2017 №242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере здравоохранения». – Российская газета. – 2017. - №172. С. 1-18.

56. Филатова, А.Ю. Анализ причин повторного стенозирования коронарных артерий после плановых стентирований у пациентов со стабильной стенокардией

напряжения по данным одноцентрового регистра / А.Ю. Филатова, А.В. Потехина, И.В. Ромасов, А.К. Осокина, А.М. Щинова, Е.А. Ноева, Е.А. Жарова, Е.В. Меркулов, А.Н. Самко, С.И. Проваторов // Российский национальный конгресс кардиологов 2018 (с международным участием). - 2018. - С.594.

57. Филатова, А.Ю. Сроки возникновения и возможные предикторы коронарного рестеноза / А.Ю. Филатова, И.В. Ромасов, А.В. Потехина, А.К. Осокина, Е.А. Ноева, Т.И. Арефьева, Е.А. Барабанова, Е.В. Меркулов, А.Н. Самко А.Н., С.И. Проваторов // Кардиология. – 2020. - т.60. - №2. - С.10-16.

58. Фофанова, Т.В. Отечественный опросник приверженности к терапии: апробация и применение в амбулаторной практике / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова, О.Н. Свирида, А.Е. Кузьмина, А.Ш. Тхостов, А.С. Нелюбина // Системные гипертензии. - 2014. - Т.11. - №2. - С.13-16.

59. Фофанова, Т.В. Длительная комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний (снижение сердечно-сосудистого риска: гиполипидемическая и антигипертензивная терапия). Комбинированные препараты как способ повышения приверженности терапии / Т.В. Фофанова, Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова // Фарматека. - 2017. - №18(351). - С.63-70.

60. Хасанов, И.Ш.. Телемониторинг кардиопациентов как основа развития дистанционного контроля состояния больных. Фонд медицинской техники им. Макса Шальдаха, Университет Эрланген-Нюрнберг им. Фридриха-Александра, Эрланген, Германия [электронный ресурс]. - <http://www.healthnation.ru/84>

61. Шальнова, С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. - №6. - т.10. - С.5–10.

62. Шальнова, С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С.А. Шальнова, А.О. Конради, А.Ю. Карпов, А.В. Концевая, А.Д. Деев, А.В.

Капустина, М.Б. Худяков, Е.В. Шляхто, С.А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. - 2012. - №5(97). - С.6-11.

63. Щинова, А.М. Снижение концентрации С-реактивного белка, измеренного высокочувствительным методом, на фоне высокоинтенсивной терапии статинами перед коронарным стентированием: возможная связь с последующим прогрессированием атеросклероза / А.М. Щинова, Г.В. Шлевкова, А.Ю. Филатова, А.В. Потехина, А.К. Осокина, И.В. Ромасов, Е.А. Жарова, Е.А. Ноева, А.Н. Самко, В.П. Масенко, Т.И. Арефьева, С.И. Проваторов // Терапевтический архив. - 2019. - 91(9). - С.10–15.

64. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur Heart J. – 2018. - №14; 39 (3). – с. 2013-260.

65. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur Heart J. – 2020. - №41 (1). – с.111-188.

66. Adlam, D. Repeat Percutaneous Coronary Revascularization: Indications and Outcomes in a “Real World” Cohort / D. Adlam, B.A. Evans, N. Malhotra, A. Midha, D. Rowley, F. Hutchings, D. Shin, M. Mole, G. Stockenhuber, A. Lumb, M. Wordsworth, J. Frantal, S. Forfar // Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2012. - 80(4). - p.539-45.

67. Agarwal, R. Effects of statins on renal function / R. Agarwal // The American Journal of Cardiology. - 2006. - N97. - p.748-755.

68. Agarwal, R. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis / R. Agarwal, J.E. Bills, T.W. Hecht, R.P. Light // Hypertension. - 2011. - 57. - p.29–38.

69. Ajami, S. Features and application of wearable biosensors in medical care / S. Ajami, F. Teimouri // *J Res Med Sci.* - 2015. - 20(12). - p.1208–15.
70. Albert, M.A. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai, P.M. Ridker // *JAMA.* - 2001. - 286. - p.64-70.
71. Am, J. Published in final edited form as / *J. Am // Geriatr Pharmacother.* 2012. - 10(4). - p.264–271.
72. Arefieva, T.I. Immunotropic effects and proposed mechanism of action for 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A reductase inhibitors (statins) / T.I. Arefieva, , A.Yu Filatova, A.V. Potekhina, A.M. Shchinova // *Biochemistry.* - 2018. - 83(8). - p.874-889.
73. Aronow, H.D. CREDO investigators. Bleeding risk associated with 1 year of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: Insights from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial / H.D. Aronow, S.R. Steinhubl, D.M. Brennan et al. // *Am Heart J.* - 2009. - Vol.157. - №2. - p.369–74.
74. Arroyo, R.C.. Association of Remote Monitoring With Survival in Heart Failure Patients Undergoing Cardiac Resynchronization Therapy: Retrospective Observational Study / R.C. Arroyo, E. van der Velde, P. Bogyi, et al.. // *J Med Internet.* – 2019. - №21(7). - e14142.
75. Avorn, J. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study / J. Avorn, J. Monette, A. Lacour, R.L. Bohn, M. Monane, H. Mogun, J. LeLorier // *JAMA.* - 1998. - 279. - p.1458–62.
76. Baigent, C. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson et al. // *Lancet.* - 2010. - 13;376(9753). - p.1670-81.
77. Ballantyne, C.M. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind

trial / C.M. Ballantyne, J. Hour, A. Notarbartolo, L. Melani, L.J. Lipka, R. Suresh et al. // *Circulation*. - 2003. - 107. - p.2409-15.

78. Bansal, A.B., Cassagnol M. [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearls Publishing; 2020-2019 Nov 27.

79. Barth, J.D.. Progression and regression of atherosclerosis, what roles for LDL-cholesterol and HDL-cholesterol: a perspective / J.D. Barth, A.C. Arntzenius // *EurHeartJ*. – 1991. - №12(8). P.952-7.

80. Bedi, O. Pleiotropic Effects of Statins: New Therapeutic Targets in Drug Design / O. Bedi, V. Dhawan, P.L. Sharma, P. Kumar // *NaunynSchmiedebergs Arch Pharmacol*. - 2016. - 389(7). - p.695-712.

81. Beer, F.C. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction / Beer, F.C., et al. // *Br. Heart J*. - 1982. - 47. - p.239-243.

82. Berger, P.B. Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial / P.B. Berger, D.L. Bhatt, V. Fuster et al. // *Circulation*. - 2010. - Vol. 121. - p.2575 - 2583.

83. Beth, A. Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management / A. Beth, P. Taylor, D. Thompson // *Neurotherapeutics*. - 2018. - 15. - p.1006–1017.

84. Bhatt, D.L. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events / D.L. Bhatt, K.A. Fox, W. Hacke et al. // *N Engl J Med*. - 2006. - Vol.354. - №16. - p.1706–17.

85. Brady, A.J. Angioplasty and restenosis / A.J. Brady, J.B. Warren // *BMJ*. - 1991. - 303(6805). - p.729–730.

86. Bucsa, C. Drug-drug interactions of statins potentially leading to muscle-related side effects in hospitalized patients / C. Bucsa, A. Farcas, D. Leucuta, C. Mogosan,

M. Bojita, D.L. Dumitrascu // Romanian Journal of Internal Medicine. - 2015. - 53(4). - p.329-35.

87. Bundy, J.D. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis / J.D. Bundy, C. Li, P. Stuchlik, X. Bu, T.N. Kelly, K.T. Mills et al. // JAMA Cardiology. - 2017. - 2. - p.775–81.

88. Byrne, R.A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? / R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // European Heart Journal. - 2015. - 36(47). - p.511.

89. Byrne, R.A.. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? / R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014 European Heart Journal. – 2015. – Vol.36. – P.3320–3331.

90. Cuevas, C.. Psychometric properties of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in a psychiatric outpatient setting / C. Cuevas, W. Peñate // International Journal of Clinical and Health Psychology. 2015. - №18(2). - p.121-9.

91. Camargo, G.C. Factors Associated With Coronary Artery Disease Progression Assessed By Serial Coronary Computed Tomography Angiography / G.C. Camargo, T. Rothstein, M.E. Derenne et al. // Arq Bras Cardiol. - 2017. - 108(5). - p.396-404.

92. Cassese, S. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography / S. Cassese, R.A. Byrne, T. Tada, S. Piniček, M. Joner, T. Ibrahim, L.A. King, M. Fusaro, K.L. Laugwitz, A. Kastrati // Heart. - 2014. - 100(2). - p.153-9.

93. Cassese, S. Prolonged dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: meta-analysis of randomized trials / S. Cassese, R.A. Byrne, G. Ndrepepa, H. Schunkert, M. Fusaro, A. Kastrati // Clin Res Cardiol 2015. - 104-10.

94. Casula, M. Statin use and risk of new-onset diabetes: A meta-analysis of observational studies / M. Casula, F. Mozzanica, L. Scotti, E. Tragni, A. Pirillo, G.

Corrao, A.L. Catapano // Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. - 2017. - 27(5). - p.396-406.

95. Caterina, A.R. Incidence, predictors and management of left main coronary artery stent restenosis: a comprehensive review in the era of drug-eluting stent / A.R. Caterina, F. Cuculi, A.P. Banning // EuroIntervention. - 2013. - 8. - p.1326-1334.

96. Chalasani, N. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity / N. Chalasani, H. Aljadhey, J. Kesterson, M.D. Murray, S.D. Hall // Gastroenterology. - 2004. - 126. - p.1287–1292.

97. Chang, J.W. Effects of simvastatin on high- sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients / J.W. Chang, W.S. Yang, W.K. Min, S.K. Lee, J.S. Park, S.B. Kim // Am J Kidney Dis. - 2002. - 39. - p.1213-7.

98. Chhatriwalla, A.K. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis / A.K. Chhatriwalla, S.J. Nicholls, T.H. Wang et al. // J Am Coll Cardiol. - 2009. - 53(13). - p. 1110-5.

99. Choi, W.S. Effects of Remote Monitoring of Blood Pressure in Management of Urban Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / W.S. Choi, J.H. Choi, J. Oh, I.S. Shin, J.S. Yang // Telemedicine and e-Health. - 2020. - 26(6). - p.744-759.

100. Chou, R. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / R. Chou, T. Dana, I. Blazina, M. Daeges, T.L. Jeanne // JAMA. - 2016. - 316(19). - p.2008-2024.

101. Clark, A.M. Meta-analysis: Secondary prevention programs for patients with coronary artery disease / A.M. Clark, L. Hartling, B. Vandermeer, F.A. McAlister // Ann Intern Med. - 2005. - 143. - p.659-72.

102. Clarke, A.T. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD cohort / A.T. Clarke, P.C. Johnson, G.C. Hall, I. Ford, P.R. Mills // Public Library of Science. - 2016. - p.1-13.

103. Colivicchi, F. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke / F. Colivicchi, A. Bassi, M. Santini, C. Caltagirone // *Stroke*. - 2007. - №38. - p.2652-7.

104. Consensus Document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: Long-term Antiplatelet Therapy in Patients with Coronary Artery Disease approved also by: Italian Council of Cardiovascular Societies - CSC ANMCO - ATBV - GICR-IACPR - GIEC – GISE - ITAHFA - SICOA - SICP - SIT - ANCE - ARCA Michele Massimo Gulizia, MD, FACC, FESC (Chair)¹ , Furio Colivicchi, MD, FACC, FESC (Co-Chair)² , Maurizio Giuseppe Abrignani, MD³ , Marco Ambrosetti, MD⁴ , Nadia Aspromonte, MD, FACC, FESC⁵ , Gabriella Barile, MD⁶ , Roberto Caporale, MD⁷ , Giancarlo Casolo, MD, FACC, FESC⁸ , Emilia Chiuini, MD⁹ , Andrea Di Lenarda, MD, FACC, FESC¹⁰ , Pompilio Faggiano, MD¹¹ , Domenico Gabrielli, MD¹² , Giovanna Geraci, MD¹³ , Alessio Gaetano La Manna, MD¹⁴ , Aldo Pietro Maggioni, MD, FESC¹⁵ , Alfredo Marchese, MD¹⁶ , Ferdinando Maria Massari, MD¹⁷ , Gian Francesco Mureddu, MD¹⁸ , Giuseppe Musumeci, MD, FESC¹⁹ , Federico Nardi // *Eur Heart J Suppl*. -2018. - s1-74.

105. Contreras, M.E.. Effectiveness of an intervention to provide information to patients with hypertension as short text messages and reminders sent to their mobile phone (HTA-Alert) / M.E. Contreras, M. de la Figuera von Wichmann , G.V. Guillén, et al. // *Aten Primaria*. – 2004. - №34(8). – p.399-405.

106. Crawford, M.H. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). Developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology / M.H. Crawford, S.J. Bernstein, P.C. Deedwania et al. // *J Am Coll Cardiol* 1999. - №34(3). - p.912–48.

107. Crea, F. Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization / F. Crea, Cathleen Noel

Bairey Merz, J.F. Beltrame et al. // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol.40. – P. 2455–2462.

108. Cutlip, D.E. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials / D.E. Cutlip, A.G. Chhabra, D.S. Baim, M.S. Chauhan, S. Marulkar, J. Massaro et al. // *Circulation*. - 2004. - №110(10). - p.1226-1230.

109. Dabek, J. Percutaneous coronary intervention effectiveness in acute coronary syndromes in patients over 80 years old--follow-up study / J. Dabek, D. Jakubowski, Z. Gasior // *PolMerkurLekarski*. - 2010. - №28(164). - p.97-102.

110. Daly, C.A. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study / C.A. Daly, B. De Stavola, J.L. Sendon, et al // *BMJ*. - 2006. - №332(7536). - p.262-267.

111. Daskalopoulou, S.S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study / S.S. Daskalopoulou, J.A. Delaney, K.B. Filion, J.M. Brophy, N.E. Mayo, S. Suissa // *Eur Heart J*. - 2008. - №29. - p.2083–91.

112. David, L. Stent Restenosis Study Investigators. A Randomized Comparison of Coronary-Stent Placement and Balloon Angioplasty in the Treatment of Coronary Artery Disease / L. David, M. Fischman, B. Leon, S. Donald, et al. // *N Engl J Med* - 1994. - №331. - p.496-501.

113. Davidson, M.H. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system / M.H. Davidson, J.A. Clark, L.M. Glass, A. Kanumalla // *Am J Cardiol*. - 2006. - 97. - p.32-43.

114. Dawber, T.R. Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study / T.R. Dawber, W.B. Kannel, N. Revotskie et. al // *American Journal of Public Health and the Nation's Health*. - 1959. - №49. - p.1349-56.

115. De la Torre-Diez, I. Cost-utility and cost-effectiveness studies of telemedicine, electronic, and mobile health systems in the literature: a systematic review / I. De la Torre-Diez, M. Lopez-Coronado, C. Vaca, J.S. Aquado, C. de Castro // *Telemedicine and e-Health*. - 2015. - 21(2). - p.81-85.

116. Duan, Y. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies / Y. Duan, Z. Xie, F. Dong, Z. Wu, Z. Lin, N. Sun et al. // *Journal of Human Hypertension*. - 2017. - №31. - p.427–37.
117. Ducrocq, G. REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis / G. Ducrocq, J.S. Wallace, G. Baron et al. // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol.31, № 10. – p.1257–65.
118. Dylan, M. Cuff-Less Methods for Blood Pressure Telemonitoring / M. Dylan, I. Jeffrey // *Frontiers Cardiovascular Medicine*. - 2019. - №6. - p.40.
119. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. [электронный ресурс] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5319164/>
120. FAME STUDY: 2-year Follow-Up & CLINICAL SUBGROUP ANALYSIS Educational Training Program ESC European Heart House, april 7th – 9th 2011 / Nico H.J.Pijls, MD, PhD, Catharina Hospital, Eindhoven, The Netherlands. [электронный ресурс] <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/education/live-events/courses/education-resource/209-PIJLS.pdf>
121. FDA DrugSafety Communications:Narrative Review and Clinical Considerations for Older Adults. Zachary A. Marcum, Joseph P. Vande Griend, Sunny A. Linnebur. [электронный ресурс] <https://europepmc.org/article/pmc/pmc3413741>
122. Ferrer-Roca, O. Handbook of Telemedicine / O. Ferrer-Roca, M. Sosa-Iudicissa // IOS Press. - 1998. – p.297.
123. Flodgren, G. Interactive telemedicine: effects on professional practice and health care outcomes / G. Flodgren, A. Rachas, A.J. Farmer, M. Inzitari, S. Shepperd // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. - P.9.
124. FoodandDrugAdministration. CirculatorySystemDevicesPanelMeeting. 2006[электронный ресурс].

125. Franklin, B.A. Delayed progression or regression of coronary atherosclerosis with intensive risk factor modification. Effects of diet, drugs, and exercise / B.A. Franklin, J.K. Kahn // *Sports Med.* – 1996. - №22(5). – p.306-20.
126. Free, C. Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (txt2stop): a single-blind, randomised trial / Free, C., Knight R., Robertson S. et al // *Lancet.* - 2011. - №378 (9785). P.49-55.
127. Friedman, R.H. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control / R.H. Friedman, L.E. Kazis, A. Jette et al. // *Am J Hypert.* – 1996. - №9. – p.285–292.
128. Garcia, E. BENESTENT-II trial: final results of visit II & III: a 7 month follow-up / E. Garcia, P.W. Serruys, K. Dawkins et al. // *The European Heart Journal.* – 1997. – p.350.
129. Gaspardone, A. Coronary stenting and inflammation / A. Gaspardone, F. Versaci // *Am J Cardiol.* - 2005. - 19; 96(12A). - p.65-70.
130. Glaser, R. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention / R. Glaser, F. Selzer, D.P. Faxon, W.K. Laskey, H.A. Cohen, J. Slater et al. // *Circulation.* – 2005. - №111(2). P.143–149.
131. Gluba, A. Statins in patients with chronic kidney disease: why, who and when? / A. Gluba, J. Rysz, M. Banach // *Expert Opin Pharmacother.* - 2010. - 11(16). - p.2665-74.
132. Gotto, A.M. Relation Between Baseline and On–Treatment Lipid Parameters and First Acute Major Coronary Events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) / A.M. Gotto et al. // *Circulation.* – 2000. - №101. –p.477.
133. Gruntzig, A.R. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transradial coronary angioplasty / A.R. Gruntzig, A. Senning, W.E. Siegenthaler // *N Engl J Med.* – 1979. - №301. – p. 61–8.

134. Haider, R. Effect of lifestyle focused text messaging on risk factor modification in patients with diabetes and coronary heart disease: A sub-analysis of the TEXT ME study / R. Haider, K. Hyun, N.W. Cheung, J. Redfern, A. Thiagalingam, C.K. Chow // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2019. - №153. – p.184-190.
135. Hansson, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G.K. Hansson // *The New England Journal of Medicine*. – 2005. - №352(16). – p.1685–95.
136. Hansson, G.K. The immune system in atherosclerosis / G.K. Hansson, A. Hermansson // *Nature Immunology*. – 2011. - №12(3). – p.204-12.
137. Harrison, D.G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction / D.G. Harrison // *The Journal of Clinical Investigation*. 1997. - №100. - p.2153–57.
138. Hauptman, P.J.. Medication adherence in heart failure / P.J. Hauptman // *Heart Fail*. – 2008. - №13. – p.99–106.
139. Haverkate, F. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina / F. Haverkate, S.G. Thompson, S.M. Pyke, J.R. Gallimore, M.B. Pepys // *Lancet*. - 1997. – №349. – p.462-466.
140. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet* 2002; 360: 7–22
141. Hernandez-Perera, O.. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells / O. Hernandez-Perera, D. Perez-Sala, J. Navarro-Antolin et al. // *The Journal of Clinical Investigation*. – 1998. - №101. – P. 2711–19.
142. Ho, P.M.. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction / P.M. Ho, J.A. Spertus, F.A. Masoudi et al // *Arch Intern Med*. – 2006. - №166. – p.1842–1847.

143. Ho, P.M.. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction / P.M. Ho, J.A. Spertus, F.A. Masoudi, K.J. Reid, E.D. Peterson, D.J. Magid, H.M. Krumholz, J.S. Rumsfeld // *Arch Intern Med* 2006. - №166.- p.1842–7.
144. Ho, P.M.. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease / P.M Ho, D.J. Magid, S.M. Shetterly, K.L. Olson, T.M. Maddox, P.N. Peterson, F.A. Masoudi, J. Rumsfeld // *Am Heart J* 2008. - №155. – p.772–9.
145. Holmes, D.. Analysis of 1-Year Clinical Outcomes in the SIRIUS Trial / D. Holmes, M. Leon et al. // *Circulation*. – 2004. - Vol.109. - p.634-640.
146. Holmes, D.R. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute / D.R. Holmes, R.E. Vlietstra, H.C. Smith, G.W. Vetrovec, K.M. Kent, M.J. Cowley, D.P. Faxon, A.R. Gruentzig, S.F. Kelsey, K.M. Detre et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 1998. - №53(12). - P.77-81.
147. Hsieh, I.C. Comparison of the Acute and Long-Term Outcomes of Patients With Multivessel Coronary Artery Disease After Angiographic Complete and Incomplete Revascularization With Drug-Eluting Stents / I.C. Hsieh et al. // *Circ J*. - 2018. - 82(4). - p.992-998.
148. [электронный ресурс]. <https://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>
149. [электронный ресурс]. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2533.htm
150. Iakovou, I.. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drugeluting stents / I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzoni et al. // *JAMA*. – 2005. - №293. – p.2126–2130.
151. Ishikawa, K.. Management of drug-eluting stent restenosis / K. Ishikawa, Y. Aoyama, H. Hirayama // *The Journal of invasive cardiology*. – 2012. - Vol.24. - №4. – p.178-182.

152. Issam, M.. Long-term Angiographic and Clinical Outcome of Patients Undergoing Multivessel Coronary Stenting / M. Issam, B. Reimers, J. Moses et al // *Circulation*. - 1997. - Vol.96. - P.3873-3879.
153. Jahn, E. Pasientesorɡ-Die Opgeleide Verpleegster. Patientcare-the trained nurse / E. Jahn // *SA Nurs J*. – 1970. - №36(5). - P.10-12.
154. Jamieson, S. Likert scales: how to (ab)use them / S. Jamieson // *Medical Education*. - №38 (12). – p.1217-1218.
155. Jernberg, T.. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease / T. Jernberg, C.D. Payne, K.J. Winters et al. // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27, № 10. – P. 1166–73.
156. Joner, M.. Pathology of Drug-Eluting Stents in Humans: Delayed Healing and Late Thrombotic Risk / M. Joner, A.V. Finn, A. Farb, E.K. Mont, F.D. Kolodgie, E. Ladich, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. - №48. – p.193-202.
157. Juhani Knuuti. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / Juhani Knuuti (Finland) (Chairperson), William Wijns* (Ireland) (Chairperson), Antti Saraste (Finland), Davide Capodanno (Italy), Emanuele Barbato (Italy), Christian Funck-Brentano (France), Eva Prescott (Denmark), Robert F. Storey (United Kingdom), Christi Deaton (United Kingdom), Thomas Cuisset (France), Stefan Agewall (Norway), Kenneth Dickstein (Norway), Thor Edvardsen (Norway), Javier Escaned (Spain), Bernard J. Gersh (United States of America) // *European Heart Journal*. 2019. – S.1-71.
158. Kadish, A.H.. ACC/AHA clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography. A report of the ACC/AHA/ACP-ASIM Task force on clinical competence (ACC/AHA Committee to develop a clinical competence statement on electrocardiography and ambulatory electrocardiography) endorsed by the International Society for Holter and noninvasive

electrocardiology / A.H. Kadish, A.E. Buxton, H.L. Kennedy, et al. // *J Am Circulation* 2001. - №104(25). – p.3169–78.

159. Kalashnikova, M.F.. Adherence to treatment with type 2 diabetes: the definition, the modern methods of assessing patient treatment / M.F. Kalashnikova, I.B. Bondarev, N.V. Lihodey // *LechashchiyVrach.* – 2015. - №3. – p.27-33.

160. Kaski, J.C.. Rapid angiographic progression of "target" and "nontarget" stenoses in patients a waiting coronary angioplasty / J.C. Kaski, L. Chen, M. Chester // *J AmCollCardiol.* – 1995. - №26(2). – p.416-21.

161. Kastrati, A.. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement / A. Kastrati, A. Schömig, S. Elezi, H. Schühlen, J. Dirschinger, M. Hadamitzky, A. Wehinger, J. Hausleiter, H. Walter, F.J. Neumann // *Journal of the American College of Cardiology.* – 1997. - №30(6). – p.1428-36.

162. Kastrati, A.. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials / A. Kastrati, A. Dibra, S. Eberle et al. // *JAMA.* – 2005. - №294. – p.819–25.

163. Kastrati, A.. Time course of restenosis during the first year after emergency coronarystenting / A. Kastrati, A. Schömig, R. Dietz, F.J. Neumann, G. Richardt // *Circulation.* – 1993. - №87(5). – p.1498-505.

164. Kelly, J.T.. Telehealth methods to deliver dietary interventions in adults with chronic disease: a systematic review and meta-analysis / J.T. Kelly et al. // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2016. - №104(6). – p.1693-1702.

165. Khaled, M.Z.. Safety of an abbreviated duration of dual antiplatelet therapy (≤ 6 months) following second-generation drug-eluting stents for coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials / M.Z. Khaled, K.A. Abdel-Latif, R. Charnigo, D.J. Moliterno // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2016. - №87(4). – P.722-732.

166. Kim, Y.H.. Five-year major clinical outcomes between first-generation and second-generation drug-eluting stents in acute myocardial infarction patients underwent

percutaneous coronary intervention / Y.H. Kim, A.Y. Her, S.W. Rha, B.G. Choi, J.K. Byun, J.Y. Baek et al. // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2018. - №15(8). - P.523-533.

167. Kim, M.T.. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale / M.T. Kim, M.N. Hill, L.R. Bone, D.M. Levine // *Prog Cardiovasc Nurs*. – 2000. - №15(3). – p.90-96.

168. Kim, Y.H.. Comparison of sirolimus-eluting stent, paclitaxel-eluting stent, and bare metal stent in the treatment of long coronary lesions / Y.H. Kim, S.W. Park, C.W. Lee, et al. // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2006. - №67(2). – p.181-187.

169. Kimura, T.. Longterm clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries / T. Kimura, K. Abe, S. Shizuta, K. Odashiro, Y. Yoshida, K. Sakai, K. Kaitani, K. Inoue, Y. Nakagawa, H. Yokoi, M. Iwabuchi, N. Hamasaki, H. Nosaka, M. Nobuyoshi // *Circulation*. – 2002. - №105. P.2986–2991.

170. Ko, D.T.. Patterns of use of thienopyridine therapy after percutaneous coronary interventions with drug-eluting stents and bare-metal stents / D.T. Ko, M. Chiu, H. Guo, P.C. Austin, Jean-François Marquis, J.V. Tu // *Am Heart J*. - 2009. - №158(4). - p.592-598.

171. Koenig, W.. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 / W. Koenig et al. // *Circulation*. - 1999. - №99. – p.237-242.

172. Kotseva, K.. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries / K. Kotseva, D. Wood, G. De Backer et al. // *Lancet*. – 2009. - №373. – p.929—940.

173. Kruse, C.S.. Telehealth and patients satisfaction: a systematic review and narrative analysis / C.S. Kruse, N. Krowski, B. Rodriguez, L. Tran, J. Vela, M. Brooks // *BMJ Open*. – 2017. - №7(8). – p.242.

174. Lee, C.H.. Beneficial effects of fluvastatin following percutaneous coronary intervention in patients with unstable and stable angina: results from the Lescol

intervention prevention study (LIPS) / C.H. Lee, P. de Feyter, et al. // *Heart*. – 2004. - №90(10). – p.1156-1161.

175. Lee, K.S.. Temporal Trends in Strut-Level Optical Coherence Tomography Evaluation of Coronary Stent Coverage: A Systematic Review and Meta-Analysis / K.S. Lee, J.Z. Lee, C.H Hsu., M. Husnain, H. Riaz, I.B. Riaz, H. Thai, S. Cassese, A. Finn, H. Samady, R.A. Byrne // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2016. - №88(7). – p.1083-1093.

176. Lefevre, T.. TIME Investigators. Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): A randomised trial / T. Lefevre, M.C. Morice et al. // *Lancet*. – 2001. - №358. – p.951–957.

177. Lefler, L.L.. Evaluating the Use of Mobile Health Technology in Older Adults With Heart Failure: Mixed-Methods Study / L.L. Lefler, S.J. Rhoads, M. Harris, A.E. Funderburg, S.A. Lubin, I.D. Martel, J.L. Faulkner, J.L. Rooker, D.K. Bell, H. Marshall, C.J. Beverly // *JMIR aging*. – 2018. – Vol.1. – p. 1-20.

178. Leventhan, M.J.. Negotiating compliance in heart failure: remaining issues and questions / M.J. Leventhan, B. Riegel, B. Carlson, S. De Geest // *Eur J CardiovascNurs*. – 2005. - №4. – p.298–307.

179. Li, J.J.. Impact of C-reactive Protein on In-Stent Restenosis: A Meta-Analysis / J.J. Li, Y. Ren, K.J. Chen, A.C. Yeung, B. Xu, X.M. Ruan, Y.J. Yang, J.L. Chen, R.L. Gao // *The Texas Heart Institute Journal*. – 2010. - №37(1). – p.49-57.

180. Lindahl, B.. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease / B. Lindahl, H. Toss, A. Siegbahn, P. Venge, L. Wallentin // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. - №343. – p.1139–47.

181. Liu, J.. Lowering the repeat unplanned revascularization rate after coronary stenting by focusing on the long-term stable control of low-density lipoprotein cholesterol / J. Liu, C. Zhong-Ying, B. Zhang et al. // *Chin Med J*. – 2019. - №132(16). – p. 1993–1994.

182. Lobodzinski, S.S.. ECG patch monitors for assessment of cardiac rhythm abnormalities / S.S. Lobodzinski // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2013. - №56(2). – p.224–9.
183. Lu, X. Impact of Physician-Patient Communication in Online Health Communities on Patient Compliance: Cross-Sectional Questionnaire Study / X. Lu, R. Zhang // *JMIR.* - 2019. – Vol.21. - No 5.
184. Mach, F. Weight Loss Interventions in Older Adults with Obesity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Since 2005 / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, K.C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M.J. Chapman, G.G. Backer, V. Delgado, B.A. Ference // *European Heart Journal.* – Vol. 41. – P.111–188.
185. Magid, D.J.. A pharmacist-led, American Heart Association Heart360 Web-enabled home blood pressure monitoring program / D.J. Magid, K.L Olson, S.J. Billups, N.M. Wagner, E.E. Lyons, B.A. Kroner // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2013. - №6(2). P.157—63.
186. Malhotra, N.. Demographic Assessment and Evaluation of Degree of Lipid Control in High Risk Indian Dyslipidemia Patients (DIVERSE Study) / N. Malhotra, M.K. Keshan, A. Agarwal, R.A. Kumar, A. Trailokya, K. Dalvi, S. Talele // *J Assoc Physicians India.* – 2016. - №64(4). - P.38-46.
187. Marcelo, A.. Guideline of the Brazilian Society of Cardiology on Telemedicine in Cardiology – 2019 / A. Marcelo, C.Q. Lopes, G.M. Moraes de Oliveira, A. Luiz Pinho Ribeiro et. al. // *Arq Bras Cardiol.* – 2019. - №113(5). P.1006-1056.
188. Mauri, L.. DAPT Study Investigators. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents / L. Mauri, D.J. Kereiakes, et al. // *New England Journal of Medicine.* – 2014. - №371(23).
189. Mauri, L.. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents / L. Mauri, W.H. Hsieh, J.M. Massaro, K.K. Ho, R. D'Agostino, D.E. Cutlip // *The New England Journal of Medicine.* – 2007. - №356. – p.1020–1029.
190. Mausner-Fainberg, K.. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T-cell / K. Mausner-Fainberg, et al. // *Atherosclerosis.* – 2008. - №197. – p.829-39.

191. Mc Cullough, P.A.. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality / P.A. McCullough, R. Wolyn, L.L. Rocher, et al. // *Am. J. Med.*. – 1997. - №103. – P.368-375.
192. Mc Ginnis, B.D.. Statin adherence and mortality in patients enrolled in a secondary prevention program / B.D. McGinnis, K.L. Olson, T.M. Delate, R.S. Stolcpart // *Am J Manag Care.* – 2009. - №15. – p.689–95.
193. Mihaylova, B.. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials / B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell, A. Keech, J. Simes, et al. // *Lancet.* – 2012. - №380. – p.581–90.
194. Morice, M.C.. A randomized comparison of a sirolimuseluting stent with a standart stent for coronary revascularization / M.C. Morice, P.W. Serrues, et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 2002. - №346. – p.1773-80.
195. Morice, M.C.. RAVEL Study Group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization / M.C. Morice, P.W. Serruys, J.E. Sousa, et. al. // *N Engl J Med.* – 2002. - №6;346(23). – p.1773-80.
196. Morisky, D.E.. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Med Care.* – 1986. - №24(1). – p.67-74.
197. Morisky, D.E.. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H.J. Ward // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2008. - №10(5). – p.348-54.
198. Moriya, M.. Characteristics and trends of POBA in current DES Era / M. Moriya, S. Ishiwata, Y. Fujimoto, et al. // *CardiovascIntervandTher.* – 2015. - №30. – p.315–319.
199. [Электронный ресурс] My BP Lab Available online at: <https://mybplab.com/>.

200. Nair, D.. The use of ambulatory tonometric radial arterial wave capture to measure ambulatory blood pressure: the validation of a novel wrist-bound device in adults / D. Nair, S.Y. Tan, H.W. Gan, S.F. Lim, J. Tan, M. Zhu, et al // *Journal of Human Hypertension*. – 2008. - №22. – p.220–2.
201. Naoki, M.. The role of angiographic follow-up after percutaneous coronary intervention / M. Naoki, A. Shunsuke, S. Madeeha, et al. // *Int J Cardiol*. – 2016. -№222. – p.911-920.
202. National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*, 1994; 89(3):1333-445.
203. Natsuaki, M.. STOPDAPT trial investigators. One-year clinical outcomes of patients with versus without acute coronary syndrome with 3-month duration of dual antiplatelet therapy after everolimus-eluting stent implantation / M. Natsuaki, T. Morimoto, E. Yamamoto, et al. // *PLoS One*. – 2020. - №15(3). – c.1-19.
204. Neubeck, L.. Telehealth Interventions for the Secondary Prevention of Coronary Heart Disease: A Systematic Review. L. Neubeck, J. Redfern, R. Fernandez, T. Briffa, A. Bauman, S.B.Freedman // *EurJCardiovascPrevRehabil*. – 2009. - №16(3). – p.281-9.
205. Newman, C.. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14, 236 patients / C. Newman, J. Tsai, M. Szarek, D. Luo, E. Gibson // *Am J Cardiol* 2006. - №97. – p.61–67.
206. Ngan, C.. Diabetes and poor glycaemic control in rural patients with coronary artery disease / C. Ngan, Y.C. Tsai, D. Palasubramaniam, A. Wilson-O'Brien, J. Layland, R. Whitbourn, A. Wilson // *Int J Cardiol*. – 2015. - №180. – p.264-9.

207. Oesterle, A.. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System / A. Oesterle, U. Laufs, J.K. Liao // *Circulation Research*. – 2017. - №120(1). – p.229-243.
208. Office of Health Policy, Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation. Report to Congress: E-health and telemedicine. Washington, DC: Department of Health and Human Services. 2016. –S.1-15.
209. Okazaki, S.. LIPID study group. Titles (a) Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris (b) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. References (a) / S. Okazaki, et al. // *The American Journal of Cardiology*. – 1995. - №76. – p.474–479 (b); *The New England Journal of Medicine* (a). – 1998. - №339. – p.1349–1357.
210. Omboni, S.. Clinical usefulness and cost-effectiveness of home blood pressure telemonitoring: metaanalysis of randomized controlled studies / S. Omboni, G. Tiziana, G. Carabelli // *J. Hypertens*. – 2013. - №31. – p.455—68.
211. Omeh D.J., Shlofmitz E.. Restenosis. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Nov 25.
212. Omoigui, N.A.. Peripheral vascular complications in the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT"1) / N.A. Omoigui, R.M. Califf, K. Pieper, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1995. - №26. – p.922–930.
213. Palmerini, T.. Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients / T. Palmerini, D. Della Riva, U. Benedetto, et al. // *EurHeartJ*. – 2017. – Vol. 38, № 14. – P.1034– 1043.

214. Park, D.W.. C-reactive protein and the risk of stent thrombosis and cardiovascular events after drug-eluting stent implantation / D.W. Park, S.C. Yun, J.Y. Lee, et al. // *Circulation*. – 2009. - №120(20). – p.1987-95.
215. Park, D.W.. Prognostic impact of preprocedural C reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation / D.W. Park, C.W. Lee, S.C. Yun, et al. // *Heart*. – 2007. - №93(9). – p.1087-92.
216. Park, S.J.. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis / S.J. Park, W.H. Shim, D.S. Ho, et al. // *N Engl J Med*. – 2003. - №17. -348(16). - p.1537-1545.
217. Pedersen, T.R.. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / T.R. Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg, T. Haghfelt, O. Faergeman, G. Faergeman, K. Pyörälä, T. Miettinen, L. Wilhelmsen, A.G. Olsson, H. Wedel // *Lancet*. – 1994. – 344. P.1383–1389.
218. Pinnarelli, L.. Adherence to antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: a population study in a region of Italy / L. Pinnarelli, F. Mayer, L. Bauleo, N. Agabiti, U. Kirchmayer, V. Belleudi, M. Di Martino, C. Autore, R. Ricci, R. Violini, D. Fusco, M. Davoli, C.A. Perucci // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2015. - 16(3). –p.230-7.
219. Pleva, L.. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review / L. Pleva, P. Kukla, O. Hlinomaz // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2018. -№15(2). – p.173-184.
220. Poh, K.K.. Low-density lipoprotein cholesterol target attainment in patients with stable or acute coronary heart disease in the Asia-Pacific region: results from the Dyslipidemia International Study II / K.K. Poh, B. Ambegaonkar, C.A. Baxter, P. Brudi, W. Buddhari, F.T. Chiang, M. Horack, Y. Jang, B. Johnson, D. Lautsch, J. Sawhney, A. Vyas, B.P. Yan, A.K. Gitt // *Eur J PrevCardiol*. – 2018. - №25(18). – p.1950-1963.

221. Polinski, J.M.. Patients' satisfaction with and preference for telehealth visits / J.M. Polinski, T. Barker, N. Gagliano, A. Sussman, T.A. Brennan, W.H. Shrank // *The Journal of General Internal Medicine*. – 2016. - №31(3). – p.269-275.
222. Rader, D.J.. Inflammatory markers of coronary risk / D.J. Rader // *N Eng J Med*. – 2000. - №343(16). – p.1179-82.
223. Ramkumar, S.. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects / S. Ramkumar, A. Raghunath, S. Raghunath // *Acta Cardiologica Sinica*. -2016. -№32(6). – p.631-639.
224. Rasmussen, J.N.. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction / J.N. Rasmussen, A. Chong, D.A. Alter // *JAMA*. – 2007. - №297. –p.177–86.
225. Rhee, M.Y.. Ezetimibe and Rosuvastatin Combination Treatment Can Reduce the Dose of Rosuvastatin Without Compromising Its Lipid-lowering Efficacy / M.Y. Rhee, K.J. Kim, S.H. Kim, Y.W. Yoon, S.W. Rha, S.J. Hong, C.H. Kwak, W. Kim, C.W. Nam, T.H. Park, T.J. Hong, S. Park, Y. Ahn, N. Lee, H.K. Jeon, D.W. Jeon, K.R. Han, K.W. Moon, I.H. Chae, H.Y. Kim, H.S. Kim // *Clin Ther*. – 2019. - №41(12). – p.2571-2592.
226. Richardson, K.. Statins and cognitive function: a systematic review / K. Richardson, M. Schoen, B. French, C.A. Umscheid, M.D. Mitchell, S.E. Arnold, et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2013. - №159. – p.688–97.
227. Rihal, C.S.. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention / C.S. Rihal, S.C. Textor, D.E. Grill, et al // *Circulation*. – 2002. - №105. – p.2259-2264.
228. Roger, C.B. Prevalence of Musculoskeletal Pain and Statin Use Division of General Medicine and Primary Care / C.B. Roger, B. Davis, S.G. Leveille, M.A. Mittleman, K.J. Mukamal // *J Gen Intern Med*. - 2008. - 23(8). - p.1182-6.
229. Ross, R.. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease / *N Engl J Med*. – 1999. - №340. – p.115-126.

230. Rowe, R.. Repeat coronary angiography with previously normal arteries: a futile exercise? / R. Rowe, P. Yasir, J. Iqbal, J. Heppenstall, D. Teare, J. Gunn // *Catheter Cardiovasc Interv.* - 2015. - №85(3). – p.401-5.
231. Roy, P.. Impact of "nuisance" bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation / P. Roy, L. Bonello, R. Torguson, et al. // *Am J Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 12. – P. 1614–7.
232. Ruggeri, Z.M. Mechanisms initiating platelet thrombus formation / Z.M. Ruggeri // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 1997. – Vol. 78. – P.611 - 616.
233. Runtong Zhang, School of Economics and Management, Beijing Jiaotong University, Shangyuancun No 3, Haidian District, Beijing, 100044, China [электронный ресурс].
234. Ruygrok, P.N.. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention / P.N. Ruygrok, M.W. Webster, V. de Valk, et al. // *Circulation.* – 2001. - №104(19). – p.2289-94.
235. Sacks, F.M..The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators / F.M. Sacks, M.A. Pfeffer, L.A. Moye, et al. // *The New England Journal of Medicine.* - 1996. - 335. - p.1001–1009.
236. Sakthong, P.. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes / P. Sakthong, R. Chabunthom, R. Charoevisuthiwongs // *Annals of Pharmacotherapy.* – 2009. - №43. – p.950-7.
237. Sánchez-Recaldea, A. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva Espactual y futura / A. Sánchez-Recaldea, J.C. Kaskia // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2001. - 54(6). p.751-63.
238. Schwartz, S.M.. The Intima. Soil for Atherosclerosis and Restenosis / S.M. Schwartz, D. de Blois, R.M. Edward O'Brien // *Circulation Research.* – 1995. - №77. - p.445-465.

239. Sculpher, M.. RITA-2 Trial Participants Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: The second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA2 trial participants / M. Sculpher, D. Smith, T. Clayton, R. Henderson, et al. // *Lancet*. – 1997. - №350. – p.461–468.
240. Sedlis, S.P.. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease / S.P. Sedlis, P.M. Hartigan, K.K. Teo, et al. // *N Engl J Med*. – 2015. - №373(20). – p.1937–1946.
241. Sedlis, S.P.. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease / S.P. Sedlis, P.M. Hartigan, K.K. Teo, et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. - №373(20). – p.1937–1946.
242. Serruys, P.W.. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent / P.W. Serruys, B.H. Strauss, K.J. Beatt, et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 1991. - №324. - p.13-17.
243. Serruys, P.W.. Benestent Study Group A. Comparison of Balloon-Expandable-Stent Implantation with Balloon Angioplasty in Patients with Coronary Artery Disease / P.W. Serruys, P. de Jaegere, F. Kiemeneij, et al. // *N Engl J Med*. – 1994. - №331. - p.489-495.
244. Shepherd, J.. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group / J. Shepherd, S.M. Cobbe, I. Ford, C.G. Isles, A.R. Lorimer, P.W. Mac Farlane, J.H. McKillop, C.J. Packard // *N Engl J Med*. – 1995. - №333. - P.1301–1307.
245. Shufelt, C.. A protocol integrating remote patient monitoring patient reported outcomes and cardiovascular biomarkers / C. Shufelt, E. Dzibur, S. Joung, G. Fuller, et al. // *Digital Medicine*. – 2019. – Vol.2. – p. 84.
246. Sidaway, J.E.. Inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase reduce receptor-mediated endocytosis in opossum kidney cells / J.E. Sidaway, R.G. Davidson, F. McTaggart, T.C. Orton, R.C. Scott, G.J. Smith, N.J. Brunskill // *Journals of the American Society of Nephrology*. – 2004. -№15. –p.2258-2265.

247. Šimić, I.. Adverse effects of statins - myths and reality / I. Šimić, Ž. Reiner // *Current Pharmaceutical Design*. – 2015. -№21(9). – p.1220-6.
248. Simpson, S.H.. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / S.H. Simpson, D.T. Eurich, S.R. Majumdar, et al. // *Br. Med. J.* — 2006. — Vol. 333, № 7557. — P. 15.
249. Smartwatch Ownership Expected to Increase Nearly 60 Percent Into 2019. <https://www.npd.com/wps/portal/npd/us/news/press-releases/2017/us-smartwatch-ownership-expected-to-increase-nearly-60-percent-into-2019/>[Internet].
250. Smith, J.. AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Practice Guidelines, 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention / J. Smith, J.W. Hirshfeld, A.K. Jacobs, D.A. Morrison, D. Writing // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. - №51. –p.172–209.
251. Smits, P.C.. Final 5-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus- and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice: the COMPARE trial (A Trila of Everolimus-Eluting Stents and Paclitaxel Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice) / P.C. Smits, G.J. Vlachojannis, E.P. McFadden, K.J. Royards, K.S. Wassing, K.S. Joesoef, et al. // *JACC Cardiovascular Intervention*. – 2015. - №8(9). – p.1157-1165.
252. Spertus, J.. Ischemia trial update / J. Spertus, D. Mark // *The American Heart Journal*. – 2018. - №218(8).
253. Speyer, R.. Effects of telehealth by allied health professionals and nurses in rural and remote areas: a systematic review and meta-analysis / R. Speyer, D. Denman, S. Wilkes-Gillan, Y.W. Chen, H. Bogaardt, J.H. Kim, et al. // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2018. - №50(3). – p.225-235.
254. Stanley, J.O. Protecting our profession through telemedicine / J.O. Stanley // *Mo Med*. – 2015. - №112(5). – p.344-345.

255. Steg, P.G.. Prevalence of Anginal Symptoms and Myocardial Ischemia and Their Effect on Clinical Outcomes in Outpatients With Stable Coronary Artery Disease: Data From the International Observational CLARIFY Registry / P.G. Steg, N. Greenlaw, M. Tendera, et al. // *JAMA Internal Medicine*. – 2014. - №174(10). – p.1651—1659.
256. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruentzig Lecture ESC 2014 Robert A. Byrne¹, Michael Joner¹, and Adnan Kastrati^{1,2}. *European Heart Journal* (2015) 36, 3320–3331.
257. Stephan Gielen, Alessandro Mezzani, Rainer Hambrecht и Hugo Saner Реабилитация в кардиологии. Константин Моканов [электронный ресурс], ГЛАВА 25. РЕАБИЛИТАЦИЯ В КАРДИОЛОГИИ (rosmedlib.ru)
258. Stolker, J.M.. Repeat Revascularization After Contemporary Percutaneous Coronary Intervention An Evaluation of Staged, Target Lesion, and Other Unplanned Revascularization Procedures During the First Year / J.M. Stolker, D.J. Cohen, K.F. Kennedy, M.J. Pencina, J.B. Lindsey, L. Mauri, D.E. Cutlip, N.S. Kleiman // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2012. - №5. – p.772–782.
259. Szalai, A.J.. C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function / A.J. Szalai, A. Agrawal, T.J. Greenhough, J.E. Volanakis // *Immunol Res*. – 1997. -№16. – p.127-36.
260. Takemoto, M.. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors / M. Takemoto, J.K. Liao // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2001. - №21. –p.1712-9.
261. Taniwaki, M.. 4-year clinical outcomes / M. Taniwaki, G. Stefanini, S. Silber, et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2014. - Vol. 63. – №16. - p.1617-1625.
262. Taylor, B.A.. Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management / B.A. Taylor, P.D. Thompson // *Neurotherapeutics*. – 2018. - №15(4). – p.1006–1017.

263. Taylor, F.. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease / F. Taylor, M.D. Huffman, A.F. Macedo, T.H. Moore, M. Burke, G.D. Smith, K. Ward, S. Ebrahim // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – c.1-80.
264. Thakker, D.. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis / D. Thakker, S. Nair, A. Pagada, V. Jamdade, A. Malik // *Pharmaco epidemiol Drug Saf*. – 2016. - №25(10). – p.1131-49.
265. Thompson, D.. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine / D. Thompson, M.B. Pepys, S.P. Wood // *Structure*. - 1999. - №7. P.169-177.
266. Tian, J.. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis / J. Tian, G. Xia, S. Yanli, et al. // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2012. – p.12-70.
267. Tolman, K.G.. The liver and lovastatin / K.G. Tolman // *Am J Cardiol*. – 2002. - №89. – p.1374–1380.
268. Valgimigli, M.. ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / M. Valgimigli, H. Bueno, R.A. Byrne, J.P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Juni, A. Kastrati, et al. // *The European Heart Journal*. – 2018. - №39. – p.213-260.
269. Valqimiqli, M.. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study) / M. Valqimiqli, M. Tebaldi, M. Borghesi, P. Vranckx, G. Campo, C. Tumscitz, et al.. // *JACC Cardiovascular Intervention*. – 2014. -№7(1). – p.20-28.
270. Walter, D.H.. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation / D.H. Walter, S. Fichtlschere, M. Sellwig, et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. - №37. – p.839-46.

271. Wang, T.T.. Assessment of utilization and costeffectiveness of telemedicine program in western regions of China: A 12-year study of 249 hospitals across 112 cities / Wang, T.T., Li J.M., Zhu C.R., Hong Z., Hong-Yu Yang DMA, Ren J.C., et al. // *Telemedicine and e-Health*. 2016. - №22(11). – p.1-12.
272. Waters, D. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis / D. Waters, T.E. Craven, J. Lespérance // *Circulation*. - 1993. - №87(4). - p.1067-75.
273. Wang, Y. Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin / Y. Wang, M.C. Kong, Y. Ko // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2012. - 108. - p.789-95.
274. Whittaker R, McRobbie H., Bullen C., Borland R., Rodgers A., Gu Y.. Mobile phone-based interventions for smoking cessation // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD006611.
275. Widmer, R.J.. Digital health intervention as an adjunct to cardiac rehabilitation reduces cardiovascular risk factors and rehospitalizations / R.J. Widmer, T.G. Allison, L.O. Lerman, A. Lerman // *J Cardiovasc Transl Res*. – 2015. - №8(5). – p.283–92.
276. Wijeyesundera, H.C.. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief / H.C. Wijeyesundera, B.K. Nallamotheu, H.M. Krumholz, J.V. Tu, D.T. Ko // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. - №152(6). - P.370-9.
277. Wolf, D. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis / D. Wolf, L. Klaus // *Circulation Research* // 2019. - №124. - p.315-327.
278. World Health Organization (2003). Adherence to long-term therapies: evidence for action .Geneva: WorldHealthOrganisation. ISBN 978-92-4-154599-0
[электронный ресурс]
https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
279. Wouter, S.R.. Direct drug-eluting stenting to reduce stent restenosis: a randomized comparison of direct stent implantation to conventional stenting with pre-

dilation or provisional stenting in elective PCI patients / S.R. Wouter, S. Somi, V. Roolvink, et al. // *JACC Cardiovasc Interv.* – 2014. - №7(7). – p.751-8.

280. Yamaji, K.. Very long-term (15 to 20 years) clinical and angiographic outcome after coronary bare metal stent implantation / K. Yamaji, T. Kimura, T. Morimoto, Y. Nakagawa, K. Inoue, Y. Soga, T. Arita, S. Shirai, K. Ando, K. Kondo, K. Sakai, M. Goya, M. Iwabuchi, H. Yokoi, H. Nosaka, M. Nobuyoshi // *CircCardiovascInterv.* – 2010. - №3. – p.468–475.

281. Yan, J.. Translation and validation of a Chinese version of the 8item Morisky medication adherence scale in myocardial infarction patients / J. Yan, L.M. You, Q. Yang, et al. Morisky // *Journal of Evaluation in Clinical Practice.* – 2014. - №20. – p.311-7.

282. Yanqiang, Wu.. Comprehensive analysis of predictive factors for rapid angiographic stenotic progression and restenosis risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents implantation / W. Yanqiang, F. Xianghua // *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* – 2019. -№33(2). – p.226-66.

283. Yun, X.. Effect of High-Dose Statin Pretreatment for Myocardial Perfusion in Patients Receiving Percutaneous Coronary Intervention (PCI): A Meta-Analysis of 15 Randomized Studies / X.Yun, H. Shuyi, Z. Zhiwei, F. Hongjian, C. Sini, W. Jun // *Medical Science Monitor.* – 2018. - №24. – p.9166–9176.

284. Zhao, L.P.. Influence of insulin resistance on in-stent restenosis in patients undergoing coronary drug-eluting stent implantation after long-term angiographic follow-up / L.P. Zhao, W.T. Xu, L. Wang, H. Li, C.L. Shao, H.B. Gu, S.P. Chan, H.F. Xu, X.J. Yang // *Coron. Artery Dis.* – 2015. - №26(1). – p.5-10.