

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА “НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
“ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д.СТРАЖЕСКА”
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ДОВГАНЬ НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.127-005.8:616.127-005.4-036-072.7]”45=03”

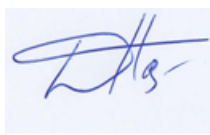
ДИСЕРТАЦІЯ

**МАРКЕРИ ХАРАКТЕРУ ПЕРЕБІГУ ІХС У ХВОРИХ З ГОСТРИМ
КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПІДЙОМУ СЕГМЕНТА ST ЗА ДАНИМИ
КОРОТКО - ТА ДОВГОТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня **кандидата медичних наук**

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Довгань Н.В.

Науковий керівник Пархоменко Олександр Миколайович, член-кореспондент
НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Довгань Н.В. Маркери характеру перебігу ІХС у хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST за даними коротко- та довготривалого спостереження. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «кардіологія» Національна академія медичних наук України ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска», Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена вивченню перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС) без підйому сегмента ST на ЕКГ, факторів ризику ускладненого перебігу, дослідженню короткострокового та довгострокового прогнозу.

В роботі пропонується вивчення питання комплексного використання даних анамнезу, інструментальних та лабораторних результатів обстежень для виявлення маркерів несприятливого перебігу ГКС без підйому сегмента ST на протязі госпітального періоду та при тривалому спостереженні.

Метою дослідження було виявлення маркерів ускладненого перебігу ГКС без підйому сегмента ST на ЕКГ з метою стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень і виявлення пацієнтів високого ризику.

В основу дисертаційного дослідження покладено результати комплексного обстеження та аналізу 490 пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST протягом госпітального періоду та при тривалому спостереженні (в строки 1, 3 та 5 років).

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та наукове обґрунтування для вирішення важливої для практичної медицини задачі - стратифікації прогнозу захворювання, що полягає в оцінці анамнезу хворого, оцінці клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень на момент госпіталізації до стаціонару, протягом госпітального періоду по впливу на коротко- та довготривале виживання хворих.

В дослідженні були застосовані сучасні загальноприйняті кінцеві точки, такі як серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, інсульт, гостра лівошлуночкова недостатність (протягом госпітального періоду) та комбіновані кінцеві точки, які включали вище наведені критерії.

У дисертації для точного співставлення груп порівняння та валідного статистичного аналізу застосовано автоматизований алгоритм підбору порівнянних пар «Case-match-Control»), який надав можливість провести аналіз віддаленого спостереження у відносно невеликої вибірки пацієнтів з високою статистичною потужністю.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що предикторами ішемічних ускладнень і ССС є використання наркотичного анальгетика, ШЕС високих градацій при надходженні, прогресуюча стенокардія в анамнезі, ішемія на ЕКГ. Суттєвий вплив на розвиток ІМ або його рецидиву має також старший вік і дисерліпідемія, на розвиток стійкої ШЕС - аневризми ЛШ в анамнезі, а на відсутність стабілізації стану - сімейний анамнез ІХС. Зі всіх клініко-лабораторних ФР ішемічних подій найбільшою чутливістю і високою специфічністю мали фактор старшого віку, підвищення рівня ліганду CD 40, підвищення рівня ФФВ та ЧСС. Так само лабораторні маркери, зокрема ШОЕ, рівень глюкози та ШКФ, мають суттєвий вплив на настання ССС в терміни 3 роки. Також встановлено, що достовірний вплив на настання ССС мали такі показники як ФВ ЛШ, товщина МШП та показник DT, зокрема в терміни 3 роки. Отже використання рутинних клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень та застосування сучасних статистичних методів (однофакторний, багатфакторний регресійний аналіз Кокса, дослідження кінцевих точок за допомогою аналізу Каплана-Мейера, лог-ранк тесту та ін.) дало можливість виявити маркери несприятливого перебігу ГКС без стійкої елевації сегмента ST. Це дає можливість спрогнозувати подальший перебіг захворювання. Шляхом вибору методів лікування, «агресивних» підходів до контролю адекватності медикаментозних стратегій, впливу на фактори ризику,

які піддаються модифікації, можливо покращити якість і тривалість життя пацієнтів.

Застосування аналізу з підбором порівнянних груп («Case-match-Control») виявило, що найбільша ефективність ПАТТ відзначається щодо попередження КТ CCC/ІМ/НС/СН та КТ CCC/ІМ/НС/СН /інсульт в період з 3 міс після перенесеного ГКСбеST.

Застосування «Case-match-Control» показало, що проведення ЧКВ у даної категорії хворих на тлі сучасної фармакологічної терапії призводить до помірного поліпшення прогнозу.

Проведено розробку та оцінку прогностичних властивостей шкали ризику розвитку КТ CCC/ІМ/НС протягом 1-го, 3-х та 5-і років після ГКСбпST. Визначення найбільш прогностично значимого рівня окремих кількісних показників та оцінка інформативності шкали ризику в прогнозуванні настання КТ проводилося за допомогою логістичної регресії та створення ROC-кривих. На першому етапі аналізу було використано метод побудови однофакторних моделей логістичної регресії для виявлення зв'язку факторних ознак з ризиком досягнення КТ. Далі для відбору значимих ознак було використано метод покрокового відкидання/включення ознак. На основі такого аналізу розроблялися шкали оцінки ризику досягнення КТ.

Проведений аналіз інформативності моделей в строки 1, 3 та 5 років показав, що за чутливістю та специфічністю застосування моделі для прогнозування несприятливих подій протягом 1, 3 та 5 років є прийнятними. В основу моделі ризику настання комбінованої КТ (CCC/ІМ/НС) у хворих, які перенесли ГКС без підйому сегмента ST через 12 міс спостереження складали відомості про прийом до госпіталізації нітратів, кількість балів за шкалою TIMI, ШОЕ (на час госпіталізації), розрахункова ШКФ. Площа під кривою у 4-х факторної моделі ($AUC=0,76\pm0,03$) свідчить про дуже хорошу якість отриманої моделі. Площа під кривою операційних характеристик 4-х факторної моделі логістичної регресії перевищує площу під кривою операційних характеристик за шкалою TIMI і GRACE. Таким чином, врахування рівня ШОЕ в 1-у добу

госпіталізації, ШКФ і прийому нітратів до госпіталізації до індексу за шкалою ТІМІ дозволяє суттєво поліпшити якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКС без підйому сегмента ST на ЕКГ. Запропонована 4-х факторна модель може бути використана для цього прогнозу. Всі перераховані ФР, що включені в 4-х факторну модель, можуть бути легко отримані і оцінені в 1-у добу госпіталізації пацієнта з ГКС.

Доказано, що врахування таких ФР, як дисліпідемія та прийом нітратів до госпіталізації, ШОЕ в 1-у добу госпіталізації та ШКФ, до рахунку за шкалою ТІМІ дозволило суттєво поліпшити якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс. після перенесеного ГКСбпST. Чутливість 5-и факторної моделі прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST склала 62,2%, специфічність – 70,2%.

Показано, що предикторами, що погіршують віддалений прогноз через 60 міс спостереження після перенесеного ГКСбпST є дисліпідемія та прийом нітратів в анамнезі, рецидив болю, кількість балів за шкалою GRACE і ШОЕ в 1-у добу госпіталізації. Інверсія зубця Т та збережена функція нирок (за показником ШКФ) поліпшує прогноз хворого. Чутливість 7-и факторної моделі склала 52,5%, специфічність – 86,8%.

Використання моделей оцінки ризику несприятливого перебігу ГКС після виписки зі стаціонару надає можливість виділяти хворих з високим ризиком настання подій, та індивідуалізовано визначати тактику лікування.

Ключові слова: гострий коронарний синдром без підйому сегменту ST, нестабільна стенокардія, фактори ризику, маркери ускладненого перебігу, тривале спостереження, прогноз.

SUMMARY

Dovgan N.V. Relevant prognosis markers of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation according to the short- and long-term observation.

Qualifying scientific work on the rights of the manuscripts.

Dissertation for a scientific degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.11 "Cardiology". – State Institution "National Scientific Center "The M.D.Strazhesko Institute of Cardiology" National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to the study of the management of acute coronary syndrome (ACS) without ST segment elevation on the ECG, determination the risk factors of cardiovascular complications, the study of short-term and long-term prognosis.

By the using complex method that included study data such as history, instrumental and laboratory results of examinations main goal is to detect markers of pure prognosis patients with ACS without ST segment elevation during the hospital stay and long-term observation.

The aim of the study was to identify markers of complicated ACS without ST segment elevation on the ECG in order to stratify the risk of cardiovascular complications and identify high-risk patients.

The dissertation research is based on the results of a comprehensive examination and analysis of 490 patients with ACS without ST elevation (non Q wave MI and unstable angina) during the hospital stay and long-term follow-up (1, 3 and 5 years).

The dissertation provides a theoretical and scientific justification for solving an important problem for practical medicine, cardiology – risk stratification of prognosis patients with persisten ST elevation ACS, which consists in assessing the patient's history, clinical data, laboratory and instrumental examinations at the time of hospitalization, during the hospital stay and the impact on short and long-term

survival of patients.

The study used modern common endpoints, such as cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, unstable angina, stroke, acute left ventricular heart failure (during the hospital stay), and combined endpoints, which included the above criteria.

The dissertation used an automated algorithm for selecting comparable pairs (Case-match-Control) for accurate comparison of groups and valid statistical analysis, which made it possible to analyze remote observation in a relatively small sample of patients with high statistical power.

As a result of the research it was found that the predictors of ischemic complication and cardiovascular death are using of a narcotic analgesic, arrhythmias of high gradations on admission, history progressive angina pectoris before admission, sign of ischemia on ECG. Older age and hyperlipidemia also have a significant effect on the development of MI or recurrence MI, a history of LV aneurysm on the development of persistent arrhythmias, and a family history of coronary heart disease on the lack of stabilization.

Of all clinical and laboratory risk factors of ischemic events, the most sensitive and high specificity were the factor of older age, increased levels of ligand CD 40, increased levels of VWF and heart rate. Similarly, laboratory markers, including ESR, glucose and GFR, have a significant effect on the onset of cardiovascular death within 3 years. It was also found that such indicators as LV EF, IVS thickness and DT index had a significant effect on the onset of cardiovascular death, in particular within 3 years.

Thus, the use of routine clinical, laboratory and instrumental examinations and the use of modern statistical methods (single-factor, multifactorial Cox regression analysis, endpoint studies using Kaplan-Meyer analysis, log-rank test, etc.) made it possible to identify markers of adverse prognosis patients with non ST elevation ACS. This makes it possible to predict the further outcomes of the disease. By choosing treatment methods, "aggressive" approaches to monitoring the adequacy of drug strategies, the impact on risk factors that can be modified, it is possible to

improve the quality and life expectancy of patients.

The use of analysis with the selection of comparable groups ("Case-match-Control") found that the greatest effectiveness of dual antipatellet therapy is observed in the prevention of composite endpoint CVD/MI/UA/CHF and composite endpoint CVD/MI/UA/CHF/Stroke in the period from 3 months after ACS.

The use of "Case-match-Control" method showed that PCI in this category of patients on the basis of modern pharmacological therapy leads to a moderate improvement in quality of life (due to lower frequency of episodes of cardiac ischemia), without having a significant impact on the annual prognosis.

The prognostic properties of the risk scale of composite endpoint CVD/MI/UA during the 1st, 3rd and 5th years after non ST elevation ACS were developed and evaluated. Determining the most predictively significant level of individual quantitative indicators and assessing the informativeness of the risk scale in predicting the onset of endpoints was performed using logistic regression and the creation of ROC-curves.

In the first stage of the analysis, a method of constructing one-factor models of logistic regression was used to identify the relationship between factor characteristics and the risk of achieving endpoint. Next, the stepwise rejection/inclusion method was used to select significant factors. Based on this analysis, scales for assessing the risk of reaching endpoint were developed.

The analysis of informativeness of models in terms of 1, 3 and 5 years showed that the sensitivity and specificity of the model for cardiovascular adverse events during 1, 3, 5 years follow up are acceptable. The risk model of combined endpoint (CVD/MI/UA) in patients who underwent ACS without ST elevation after 12 months of follow-up was based on data about use nitrates, the number of points on the TIMI scale, ESR (at the time of hospitalization), calculated GFR (4-factor model). The area under the curve in model ($AUC = 0.76 \pm 0.03$) indicates a very good quality of the obtained model. The area under the operating characteristics curve of the 4-factor model of logistic regression exceeds the area under the operating characteristics curve on the TIMI and GRACE scale.

Thus, taking into account the level of ESR on the time of hospitalization, eGFR and nitrate intake before hospitalization to the index on the TIMI scale can significantly improve the quality of the prognosis of the risk of composite endpoint CVD/MI/UA 12 months after non ST elevation ACS. The proposed 4-factor model can be used for stratification high risk patients. All of these risk factors included in the 4-factor model can be easily obtained and evaluated on the 1st day of hospitalization.

It has been proven that such risk factors, such as lipidemia and use nitrates before the hospitalization, ESR on time of hospitalization and GFR, and number of points by TIMI scale allow to predict the accuracy of the risk assessment composite endpoints after ACS. The sensitivity of the 5-factor model of predicting the risk of composite endpoint CVD/MI/UA during 36 months after the ACS was 62,2%, the specificity – 70,2%.

It was shown that the predictors cardiac complications in term 60 month after ACS were history of dislipidemia, use nitrates, recurrence of angina pectoris, number of points by TIMI scale and ESR on time of hospitalization. chest pain. The inversion of the T wave and the normal renal function (by eGFR) also important for predict prognosis. The sensitivity of the 7-factor model was 52,5%, the specificity was 86,8%.

The use of models for assessing the risk of adverse events after discharge from the hospital provides an opportunity to identify patients at high risk of events, and individually determine treatment strategy.

Key words: acute coronary syndrome without ST segment elevation, unstable angina, risk factors, markers of complications, long-term outcomes, prognosis.

Список публікацій за темою дисертації

1. Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST. Український медичний часопис. 2020; 3 (137), Т. 2: 42-47. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.137.182548.
2. Рыжкова Н.А., Гавриленко Т.И., Пархоменко А.Н., Ломаковский А.Н., Довгань Н.В. Сравнительная характеристика функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Часть I. Относительные величины. Український кардіологічний журнал. 2006; 5: 30-34.
3. Parkhomenko A., Dovgan N., Lutay Y., Kozhukhov S. Markers of Poor Prognosis in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Without Revascularization: A 3-Year Survival Analysis. J Med Res Innov. 2018;2(2):e000139. DOI: 10.15419/jmri.139.
4. Довгань Н.В., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клинико-анамнестические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода. Український кардіологічний журнал. 2018;4:48-56.
5. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Заика В.И. Оценка вариабельности ритма сердца и электрофизиологических свойств миокарда у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST: значение для определения ближайшего и отдаленного прогноза. Український кардіологічний журнал 2003; 1: 22-25.
6. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Пархоменко О.М., Довгань Н.В. Роль фактора росту ендотелію судин при гострих формах ішемічної хвороби серця. Фізіологічний журнал. 2019, Т.65, №5: 33-39. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz65.05.033>.
7. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Подгайная Е.А., Пархоменко А.Н.,

Овчаренко Е.В., Довгань Н.В. Изменения показателей гуморального иммунного ответа при ишемической болезни сердца. Лабораторная диагностика. 2014; 2(10): 93-101.

8. Довгань Н.В., Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Гур'єва О.С. Незалежні маркери розвитку ускладнень у хворих з ГКС без стійкої елевації сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2012; (Додаток 1, Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України 2012 вересень 26-28; Київ): 111-112.

9. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Довгань Н.В., Якушко Л.В., Мигалина О.А. Участие иммунных факторов в патогенезе острого коронарного синдрома. Український кардіологічний журнал, 2009; (Додаток 1, Матеріали X Національного конгресу кардіологів України 2009 вересень 23-23; Київ): 24.

10. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення супероксиданіону в нейтрофільних гранулоцитах. Патент на корисну модель UA102129U, публікація 26.10.2015, бюл. №20.

11. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення активності мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів. Патент на корисну модель UA102130U, публікація 26.10.2015, бюл. №20.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
SUMMARY	6
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	13
ВСТУП	16
РОЗДІЛ 1. Сучасний стан проблеми гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST на ЕКГ. Огляд літератури.	21
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи досліджень.	49
РОЗДІЛ 3. Клініко-біохімічні та інструментальні маркери ускладненого перебігу госпітального періоду у хворих з ГКСбпST на ЕКГ.	57
РОЗДІЛ 4. Дослідження впливу маркерів ускладненого перебігу госпітального періоду ГКСбпST на перебіг ІХС	73
РОЗДІЛ 5. Дослідження віддаленого прогнозу у хворих з ГКСбпST на ЕКГ в залежності від вибору тактики лікування.	92
РОЗДІЛ 6. Зв'язок факторних ознак з ризиком досягнення КТчк ССС/ІМ/НС при тривалому спостереженні після перенесеного ГКСбпST.	113
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	154
ВИСНОВКИ	173
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	175
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ	176
ДОДАТОК А	217
ДОДАТОК Б	220
ДОДАТОК В	221
ДОДАТОК Д	223
ДОДАТОК Ж	253

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ

АВК - Антагоніст вітаміну К

АГ - Артеріальна гіпертензія

АДФ - Аденозину дифосфат

АК - Антикоагулянти

АКШ - Аортокоронарне шунтування

АПФ - Ангіотензинперетворюючий фермент

АС – Атеросклероз, атеросклеротичний

АСК - Ацетилсаліцилова кислота

АЧЗ - Активований час згортання

АЧТЧ - Активований частковий тромбопластиновий час

БАБ - Бета-адреноблокатори

БКК - Блокатори кальцієвих каналів

БЛНПГ - Блокада лівої ніжки пучка Гіса

БПНПГ - Блокада правої ніжки пучка Гіса

БРА - Блокатор рецепторів ангіотензину

ВР - Відношення ризиків (чи не одне й те саме?)

ВШ - Відношення шансів

ГІМ - Гострий інфаркт міокарду

ГКС - Гострий коронарний синдром

ГКСбпST - Гострий коронарний синдром без стійкого підйому сегмента ST

ГЛШН - Гостра лівошлуночкова недостатність

ГСН - Гостра серцева недостатність

ДАТ - Діастолічний артеріальний тиск

ДІ - Довірчий інтервал

ЕКГ - Електрокардіограма

ЗС - Зворотна стенокардія

ІМ - Інфаркт міокарда

ІМТ - Індекс маси тіла
ІЛ-6 - Інтерлейкін 6
ІХС - Ішемічна хвороба серця
КА - Коронарна артерія
КАГ - Коронарна ангіографія
КДО - Кінцево-діастолічний об'єм
КК - Кліренс креатиніну
КТ - Комп'ютерна томографія
КТчк - Кінцева точка
ЛНПГ - Ліва ніжка пучка Гіса
ЛПНЩ - Ліпопротеїди низької щільності
ЛуноКГ - Лунокардіографія
ЛШ - Лівий шлуночок
МШП - Міжшлуночкова перегородка
МНВ - Міжнародне нормалізоване відношення
МНП - Мозковий натрійуретичний пептид
НМГ - Низькомолекулярний гепарин
НС - Нестабільна стенокардія
НФГ - Нефракціонований гепарин
ПАТТ - Подвійна антитромбоцитарна терапія
ПТКА - Перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика
ПІК - Постінфарктний кардіосклероз
РКД - Рандомізоване контрольоване дослідження
САТ - Систолічний артеріальний тиск
СРБ - С-реактивний білок
ССЗ – Серцево-судинне захворювання
ССС - Серцево-судинна смерть
ССУ - Серцево-судинні ускладнення
ТІА - Транзиторна ішемічна атака
УКПМ - Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги

ФВ - Фракція викиду

ФНП-альфа - Фактор некрозу пухлин - альфа

ФП - Фібриляція передсердь

ФР - Фактор ризику

ФШ - Фібриляція шлуночків

ФФВ - Фактор фон Віллебранда

ХЗН - Хронічне захворювання нирок

ХС - Холестерин

ХС ЛПВЩ - Холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ - Холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ХСН -Хронічна серцева недостатність

ЦД - Цукровий діабет

ЧКВ - Черезшкірне коронарне втручання

ШЕС - Шлуночкова екстрасистолія

ШКФ - Швидкість клубочкової фільтрації

ШТ - Шлуночкова тахікардія

BMS - Металевий стент без покриття

DES - Стент з медикаментозним покриттям

ESC - Європейське товариство кардіологів

FFR - Фракційний резервний кровото

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Серцево-судинні захворювання є найбільш частою причиною смерті в Україні та світі [1]. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є одним з найбільш поширених серцево-судинних захворювань і характеризується високими показниками захворюваності та смертності. Клінічні прояви ІХС включають безбольову ішемію, стабільну та нестабільну стенокардію, інфаркт міокарда, серцеву недостатність (ішемічну кардіопатію) та раптову смерть. Виявлення пацієнтів з ГКС серед усіх випадків серцевих захворювань є складним завданням діагностики, особливо якщо вони не мають чітких симптомів та змін на електрокардіограмі (ЕКГ), а смертність, частота розвитку ІМ та повторної госпіталізації у цій групі хворих залишаються високими незважаючи на сучасне лікування. Патологоанатомічні, візуалізуючі та біологічні дослідження показали, що у більшості випадків причиною ГКС є розрив або ерозія атеросклеротичної бляшки з тромбозом різного ступеню та дистальною емболізацією, що призводить до недостатньої перфузії міокарду.

Основним симптомом при ГКС є біль у грудях, однак класифікацію пацієнтів проводять на основі даних ЕКГ. Виділяють дві категорії пацієнтів: пацієнти з гострим болем у грудях без елевації сегмента ST та пацієнти з гострим болем у грудях та стійкою підйомом сегмента ST. У першій категорії пацієнтів спостерігають достатньо стійку або мінущу депресію сегмента ST, інверсію, сплющення або псевдонормалізацію зубця Т, чи взагалі жодних змін при дослідженні ЕКГ. Початкова стратегія для таких пацієнтів полягає у зменшенні ішемії та симптомів, моніторингу ЕКГ, а також повторному вимірюванні рівня маркерів некрозу міокарда. Робочий діагноз ГКСбпST в залежності від визначеного рівня тропонінів змінюється на НС або ІМ. Госпітальна летальність у хворих з ГКСбпST менша, проте у віддаленому періоді такі пацієнти помирають частіше і випереджають хворих з елевацією ST, тому стратифікація ризику у таких пацієнтів є одним з найважливіших завдань сучасної кардіології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Дисертаційна робота виконана в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України згідно з планом науково-дослідної роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії «Вивчити детермінанти короткотривалого та довгострокового прогнозу у хворих з гострим коронарним синдромом при проведенні сучасної патогенетичної терапії» (№ держреєстрації 0104U003665) здобувач є співвиконавцем цього дослідження.

Мета дослідження: визначити клінічні, інструментальні та лабораторні (біохімічні, імунологічні) маркери ризику розвитку ускладнень госпітального та післягоспітального перебігу ІХС у хворих з ГКСбпST на ЕКГ та розробити кількісну шкалу оцінки індивідуального ризику для покращення результатів лікування.

Для досягнення поставленої мети сформульовано наступні **завдання дослідження:**

1. Оцінити клініко-анамнестичні дані, які впливають на розвиток ускладнень протягом госпітального періоду у хворих з ГКСбпST
2. Вивчити значимість лабораторних маркерів та даних інструментальних методів дослідження для прогнозування ускладнень у хворих з ГКСбпST
3. Дослідити 12-ти місячний прогноз у хворих з ГКСбпST на ЕКГ в залежності від вибору тактики лікування
4. Дослідити розвиток ускладнень ІХС у хворих з ГКСбпST за даними 3-х та 5-річного спостереження
5. Розробити кількісну шкалу оцінки індивідуального ризику розвитку ускладнень хворих на основі клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних даних

Об'єкт дослідження: ГКСбпST на ЕКГ.

Предмет дослідження: Клінічні, інструментальні, лабораторні дані та частота серцево-судинних ускладнень у хворих з ГКС без підйому сегмента ST.

Методи дослідження: загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальні методи обстеження, антропометричні дані); двомірна

трансторакальна ехокардіографія; коронаровентрикулографія; лабораторні: дослідження загального та біохімічного аналізів крові, С-реактивний білок (СРБ), Фактор фон Віллебранда (ФФВ), Фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-альфа), Інтерлейкін 6 (ІЛ-6), ліганду СД40, СЕФР.

Наукова новизна: Отримало подальший розвиток вивчення можливостей стратифікації ризику ССУ у хворих з ГКСбпST, з метою виділення хворих високого ризику ускладненого перебігу, як протягом короткострокового так і довгострокового спостереження. Удосконалено оцінювання, як загальноприйнятих маркерів ускладненого перебігу (на основі оцінки анамнезу хворого, клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень на момент госпіталізації до стаціонару, протягом госпітального періоду), так і нових, таких як СРБ, ФФВ, ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-10, ліганд СД40, СЕФР.

Розроблено і науково обґрунтовано, на основі клінічного, лабораторного і інструментального обстеження та ретроспективно-проспективного аналізу хворих, високоінформаційні моделі ризику розвитку несприятливих подій після виписки їх зі стаціонару в строки 1, 3 та 5 років. Моделі створені за допомогою регресійних методик із включенням найбільш вагомих ФР, визначенням найбільш прогностично значимих рівнів окремих кількісних показників, та доведена їх інформативність на основі ROC-кривих.

Запропоновано для використання в клінічній практиці моделі ризику настання комбінованої КТ (ССС/ІМ/НС) через 12, 36 та 60 місяців у хворих, які перенесли ГКСбпST, з чутливістю – (72,2%, 62,2%, 52,5%) та специфічністю - 71,0%, 70,2%, 86,8%) відповідно.

Практичне значення отриманих результатів. Методом регресійного багатфакторного аналізу визначені вагомі клініко-анамнестичні та лабораторні ФР розвитку ускладнень протягом госпітального періоду.

На основі дослідження із використанням простих клінічних даних розроблено шкали прогнозування ССУ в строки 12, 36 та 60 місяців, які можна використовувати для виявлення пацієнтів високого ризику.

Підтверджена ефективність (незалежно від анамнестичних, лабораторних даних і супутнього лікування) подвійної антитромбоцитарної терапії (зниження частоти розвитку подій на 47,1%, $p < 0,046$) та інтервенційних втручань (на 33,3%, $p < 0,08$) щодо попередження ССС/ІМ/НС протягом першого року спостереження.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення реанімації та інтенсивної терапії, інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, відділення терапевтичного стаціонару з інфарктними ліжками ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, відділення інтенсивної терапії загального профілю КНП «Київська міська клінічна лікарня №1», відділення гострої коронарної недостатності та порушень ритму Черкаського обласного кардіологічного центру, відділення хворих на гострий інфаркт міокарда з палатами інтенсивної терапії КНП «Київська міська клінічна лікарня №5», відділення рентгеноваскулярної хірургії з кардіологічними ліжками КНП «Олександрівська клінічна лікарня м.Києва» Виконавчого органу КМДА, кардіологічне відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

Особистий внесок дисертанта. Тема наукової роботи, мета і завдання дослідження сформульовані дисертантом спільно із науковим керівником. Робота виконана особисто автором, самостійно визначена актуальність теми, проведено огляд сучасної літератури, виконано патентний пошук за тематикою роботи, встановлено обсяг необхідних досліджень. Дослідження проводились на клінічній базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України. На основі обстеження 490 стаціонарних хворих, які проходили лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, здобувачем створено та заповнено комп'ютерну базу даних. Дисертант брав участь в комплексному обстеженні переважної більшості тематичних хворих. Здійснено проспективне спостереження хворих. Автором особисто проведено обробку статистичних даних та

проаналізовано і узагальнено отримані результати, разом із науковим керівником сформульовано положення дисертаційної роботи, висновки та практичні рекомендації. Особисто автором відображено отримані дані в наукових публікаціях та доповідях.

Апробація результатів дисертації Основні положення дисертаційного дослідження були представлені на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України (2021 р.) та на наступних наукових форумах: підсумкових наукових конференціях ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України «Актуальні питання сучасної кардіології», присвячених пам'яті М.Д. Стражеска (м. Київ, 2012 р.); VII, XIII національних конгресах кардіологів України (21-24 вересня 2004, м. Дніпропетровськ, 26-28 вересня 2012 р., м. Київ), «Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень» (24-26 вересня 2003 р., м. Київ).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць: з них 7 статей (у тому числі 7 статей в журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), зокрема 5 статей - у наукових виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, 2 статті – у закордонних наукових виданнях; 2 тез наукових доповідей. Отримано 2 деклараційні патенти.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 260 сторінках друкованого тексту і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів, 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку використаної літератури, додатків. Дисертацію ілюстровано 22 таблицями та 27 рисунками. Бібліографічний список літератури включає 273 джерел, з них 10 кирилицею та 263 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ БЕЗ ПІДЙОМУ СЕГМЕНТА ST НА ЕКГ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологічні дані поширеності ГКС без підйому сегмента ST на ЕКГ

За даними міжнародних реєстрів, ГКС без підйому сегмента ST (ГКСбеST) спостерігають частіше, порівняно з ГКС з елевацією сегмента ST [1], а щорічна кількість випадків захворювання становить приблизно 3 випадки на 1000 мешканців. Госпітальна летальність пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST вища, ніж у пацієнтів з ГКСбпST (7 проти 3 - 5% відповідно). Однак через 6 місяців вірогідність летальних наслідків від СС причин вирівнюються в обох категоріях хворих і становить відповідно 12 і 13% [1, 2]. При тривалому спостереженні виявилося, що через 4 роки смертність у пацієнтів з ГКСбпST була удвічі вищою, ніж у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST. Таку різницю пояснюють особливостями хворих з ГКСбпST, оскільки вони, як правило, більш старшого віку, мають супутні захворювання, такі як цукровий діабет (ЦД) та ниркова недостатність [3]. Тому, стратегія ведення пацієнтів з ГКСбпST полягає не тільки в лікуванні в гостру фазу захворювання, а й в зменшенні ризику СС ускладнень у віддаленому періоді.

Хоча в Україні немає статистики хворих на ГКСбпST, однак дані багатоцентрових реєстрів свідчать про співставність кількості хворих на ГКС з елевацією та ГКСбпST, нестабільною стенокардією (НС) до закордонних даних. За даними реєстру GRACE серед всіх хворих на ГКС кількість хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST становить 32%, кількість хворих на ГКСбпST – 29%, на НС – 32% [4]. Виходячи з загальної статистики, в Україні щорічно реєструється понад 50 тисяч хворих на ГІМ, зокрема з ГІМ з елевацією сегмента ST (32%) та біля 60% ГКС без підйому сегмента ST. Тому питання діагностики, лікування та тривалого спостереження хворих з ГКСбпST є

надзвичайно актуальним.

1.2 Загальна характеристика та клінічні прояви ГКСбпST

1.2.1 Патогенез ГКС

ГКС є небезпечним для життя проявом зазвичай атеросклерозу. Як правило, його причиною є гострий тромбоз, викликаний розривом або ерозією атеросклеротичної (АС) бляшки, зі звуженням коронарної артерії (КА) або без стенозу, що призводить до критичного зниження кровотоку. Процес руйнування бляшки в цілому є основою патофізіологічних зрушень. В деяких випадках ГКС може мати неатеросклеротичну природу, наприклад, при артеріїтах, травмах, розшаруванні, тромбоемболіях, вроджених аномаліях, зловживанні кокаїном, або як ускладнення катетеризації серця. Ураження КА, що є предикторами ГКС, як правило, ангіографічно невиражені і характеризуються тонкостінною фіброатеромою, великою бляшкою або малим просвітом судини, або їх комбінацією [1, 2].

Слід відрізнити гострий дисбаланс між потребою міокарда у кисні та його постачанням, що виникають внаслідок некоронарних причин (прояви симптомів зазвичай такі самі як при ГКС внаслідок атеросклерозу КА), і тактика лікування такого ГКС може дещо відрізнитися. Тому для диференційної діагностики були розроблені спеціальні дифеніції, де детально дано визначення та алгоритми діагностики різних форм ІМ [5].

1.2.2 Клінічні критерії діагностики ГКС

Термін «гострий інфаркт міокарда» слід застосовувати, якщо є ознаки некрозу міокарда прямо пов'язані з гострою ішемією міокарда. За цих умов наступні критерії відповідають діагнозу ІМ [2, 5, 6]:

типове підвищення і/або зниження концентрації серцевих біомаркерів (переважно серцевого тропоніну), якщо принаймні одне значення перевищує 99-й перцентиль верхньої межі норми, в поєднанні з однією з перерахованих ознак:

- симптоми ішемії міокарда;
- поява на ЕКГ змін сегмента ST – зубця Т (ST-T), що свідчить про появу нового вогнища ішемії або блокада лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ);

- поява патологічних зубців Q на ЕКГ;
- візуалізація ознак втрати ділянки життєздатного міокарда або порушення регіонарної скоротливості міокарда;
- виявлення внутрішньокоронарного тромбозу на ангіографії або аутопсії.
- серцева смерть із симптомами, характерними для ішемії міокарда, а також поява нових змін на ЕКГ або нова блокада ЛНПГ, але смерть настала до того, як було отримано показники серцевих біомаркерів, або до того, як їх рівень збільшився.

ІМ, пов'язаний з проведенням черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), діагностується, якщо є підвищення рівня серцевих тропонінів (перевищення верхньої межі норми у 5 разів) у пацієнтів з нормальними його вихідним рівнем, або збільшення вмісту серцевих тропонінів на 20% і більше від вихідного рівня. Крім того, необхідні також симптоми, що вказують на ішемію міокарда, або зміни на ЕКГ, що свідчать про появу нового вогнища ішемії, або дані коронарної ангіографії (КАГ), що вказують на ускладнення, викликані втручанням, або візуалізаційні ознаки втрати ділянки життєздатного міокарда або порушення регіонарної скоротливості міокарда.

ІМ, пов'язаний з тромбозом стента, виявлений за допомогою КАГ або аутопсії, за умви ішемії міокарда та підвищення рівня серцевих біомаркерів.

ІМ, пов'язаний з аортокоронарним шунтуванням (АКШ), визначається за підвищенням рівня серцевих біомаркерів у 10-разів - у пацієнтів з нормальними вихідними рівнями. Крім того, на ЕКГ може спостерігатись новий патологічний зубець Q, або нова блокада ЛНПГ, або виявляють нову оклюзію КА на КАГ, або спостерігаються ознаки втрати ділянки життєздатного міокарда або порушення регіонарної скоротливості міокарда.

1.2.3 Діагностичні критерії різних форм ГКС

Основним симптомом ГКС є біль у грудях. Робочий діагноз ГКС без підйому сегмента ST на ЕКГ, як правило, встановлюють на основі ЕКГ (відсутність стійкого підйому сегмента ST). Подальша діагностика базується на вимірюванні вмісту біомаркерів (в першу чергу тропонінів). Встановлення

діагнозу ГКС і стратифікація ризику тісно пов'язані.

Клінічні прояви ГКСбпСТ охоплюють велику кількість симптомів. Традиційно виділяють такі основні симптоми:

- тривалий (більше 20 хв.) ангінозний біль у стані спокою.
 - стенокардія, що вперше виникла, II чи III класу за класифікацією Canadian Cardiovascular Society [7].
- нещодавня дестабілізація раніше стабільної стенокардії з характеристиками стенокардії класу III за класифікацією Canadian Cardiovascular Society (прогресуюча стенокардія).
- постінфарктна стенокардія.

Тривалий біль спостерігають у 80% пацієнтів, у той час як вперше виникла або прогресуюча стенокардія – у решти хворих (20%). Типові клінічні симптоми – відчуття здавлювання і тяжкості за грудиною з іррадіацією у ліву руку, шию або щелепу, що можуть бути переривчастими (як правило, тривають кілька хвилин), або постійними. Ці скарги можуть супроводжуватися іншими симптомами, такими як пітливість, нудота, біль у животі, задишка і неприємність. Проте нерідко зустрічаються атипові прояви, такі як епігастральний біль, диспепсія, пронизуючий біль у грудях, біль у грудях з характерними ознаками ураження плеври або посилення задишки. Атипові скарги частіше спостерігають у пацієнтів віком понад 75 років, жінок та у пацієнтів з ЦД, хронічною нирковою недостатністю або деменцією [8-13].

Важливим є питання вивчення клінічних обставин, що можуть загострити або прискорити ГКСбпСТ, такі як анемія, інфекції, запалення, гіпертермія, порушення обміну речовин або ендокринної системи (зокрема, щитоподібної залози) [14-19].

Якщо у пацієнта є симптоми, деякі фактори можуть підвищити ймовірність діагностування ІХС і, отже, ГКСбпСТ. Такими факторами є похилий вік, чоловіча стать, спадковість, наявність АС в периферичних артеріях або в сонній артерії. Наявність ФР, зокрема ЦД і ниркової недостатності, а також попередні прояви ІХС (ІМ, ЧКВ або АКШ),

підвищують ймовірність виявлення ГКСбпST [1, 2, 6].

1.2.4 Сучасні методи діагностики ГКС без підйому сегмента ST, їх переваги та недоліки.

Електрокардіограма. ЕКГ у 12 відведеннях є методом вибору у діагностиці пацієнтів з підозрою на ГКСбпST. Характерними порушеннями ЕКГ при ГКСбпST є депресія або транзиторна елевація сегмента ST і/або зміни зубця Т [19-23]. ЕКГ слід порівняти з попередніми. Реєструвати ЕКГ потрібно повторно щонайменше через 3 год., 6-9 год., 24 год. після першого прояву, та негайно у випадку рецидиву болі у грудях або інших симптомів [24, 25]. Повністю нормальна ЕКГ не виключає ймовірності ГКСбпST. Зокрема ішемія в ділянці огинаючої лівої КА або ізольована ішемія в басейні правої КА часто «вислизає» від звичайної ЕКГ у 12 відведеннях, але може бути виявлена відповідно у відведеннях V7-V9 та V3R і V4R [5]. Майже дві третини всіх епізодів ішемії у фазі нестабільності є клінічно невираженими, тому їх не завжди виявляють на звичайній ЕКГ. В таких випадках тривале моніторування ЕКГ у 12 відведеннях за динамікою сегмента ST є важливим інструментом діагностики [5, 24, 25, 26].

Біомаркери. Серцеві тропоніни відіграють провідну роль у встановленні діагнозу й оцінці ризику, а також дають можливість встановити діагноз ІМ без підйому сегмента ST або ж НС. Тропоніни мають більшу специфічність і чутливість, ніж традиційні серцеві ензими, такі як креатинкіназа, її ізофермент MB і міоглобін [27-30]. При діагностуванні ішемії міокарда (біль у грудях, зміни на ЕКГ, нові зони порушення локальної скоротливості міокарда ЛШ) підвищення рівня тропонінів свідчить про наявність ІМ [2].

У пацієнтів з ІМ початкове підвищення рівня тропонінів виникає у період до 4 год. після появи симптомів. Рівень тропонінів може залишатися підвищеним протягом 2 тижнів, що пов'язано з протеолізом скорочувального апарата кардіоміоцитів. При ГКСбпST мінімальне підвищення рівня тропонінів спостерігається протягом 48-72 год. Суттєвої різниці між

тропоніном Т і тропоніном І немає [27-32].

Нещодавно були впроваджені в клінічну практику високочутливі тропоніни, які мають нижній рівень вимірювання від 10 до 100 разів менший за існуючі, і задовольняють вимоги аналітичної точності. При проведенні другого тесту з високочутливим тропоніном проби через 3 год. після появи симптомів, чутливість щодо ІМ становить 100% [33-36].

Інші небезпечні для життя стани, які супроводжуються больовим синдромом у грудній клітці, такі як аневризма аорти, або легенева емболія, можуть супроводжуватися підвищенням рівня серцевих тропонінів, тому потребують диференціальної діагностики з ГКС [8, 37].

1.2.5 Методи візуалізації

Неінвазивні технології візуалізації. Серед неінвазивних технологій візуалізації при гострих станах ехокардіографія (ЕхоКГ) є найбільш доступним і швидким методом. У хворих з ІХС систолічна функція ЛШ є дуже важливим прогностичним маркером. Її можна легко і точно оцінити за допомогою ЕхоКГ. Також можна виявити під час ішемії минущу перехідну гіпокінезію або акінезію. Більше того можна швидко провести диференційний діагноз між розшаруванням аорти, легеневою емболією, аортальним стенозом, гіпертрофічною кардіоміопатією або перикардитом [38,39].

Чисельні дослідження показали користь магнітно-резонансної томографії (МРТ) для виявлення або виключення діагнозу ГКС [40], а також з метою оцінки життєздатності міокарда або для виявлення міокардиту [41]. Сцинтиграфії міокарда у спокої корисна для початкового розподілу пацієнтів з наявністю болю у грудях без змін на ЕКГ або ішемією, або ІМ [41].

Мультидетекторна комп'ютерна томографія КА може бути корисною для виключення діагнозу ГКС або інших причин болю в грудях. Деякі дослідження показали високу негативну прогностичну цінність методу щодо ІХС, при наявності нормальних результатів обстеження [42].

Інвазивні методи візуалізації. Коронаровентрикулографія (КВГ) забезпечує унікальну інформацію про наявність та тяжкість ІХС, і тому

залишається золотим стандартом [43]. Результати досліджень TIMI-3B [43, 44] і FRISC-2 [45] показали, що у 30-38% пацієнтів з ГКСбпST виявляють ураження однієї КА, у 44-59% – ураження багатьох КА (стеноз >50%). Звуження стовбуру лівої КА виявляють у 4–8% випадків. Типовими ангіографічними знахідками при ГКС є ексцентричне розташування ураження, нечіткість його границі, виразки або дефекти заповнення, що вказують на наявність внутрішньокоронарного тромбу. У випадках, коли серйозність ураження важко оцінити, доцільно проводити внутрішньосудинне ультразвукове дослідження, або дослідження фракційного резервного кровотоку (FFR), що може бути корисними для визначення стратегії лікування [1, 2, 6, 43, 46-49].

1.2.6 Оцінка прогнозу хворих з ГКС без елевації сегмента ST.

Оцінка ризику СС ускладнень – це безперервний процес, що триває від першого контакту з хворим до виписки зі стаціонару. З огляду на оцінку ризику, стратегія лікування може змінитися в будь-який момент. Навіть після виписки у пацієнта з ГКСбпST зберігається підвищений ризик, і він потребує ретельного ведення пацієнта.

Клінічна оцінка. Додатково до деяких загальноприйнятих клінічних маркерів ризику, таких як похилий вік, ЦД, ниркова недостатність, або інші супутні захворювання, для раннього прогнозу використовують висхідні клінічні прояви. Симптоми у стані спокою свідчать про гірший прогноз, ніж симптоми, що виникають тільки при фізичному навантаженні. Наявність тахікардії, гіпотонії, СН погіршує прогноз і потребує швидкого встановлення діагнозу та вживання відповідних заходів [50-53]. У пацієнтів молодого віку, у яких ГКС спровокований вживанням кокаїну, часто виявляють велике ураження міокарда і більшу частоту розвитку ускладнень [51].

ЕКГ показники. Пацієнти з нормальною ЕКГ при надходженні до стаціонару мають кращий прогноз, ніж пацієнти з негативними зубцями Т на ЕКГ. Прогноз для пацієнтів з депресією сегмента ST на ЕКГ ще гірший [54, 55]. Кількість відведень, в яких реєструють депресію сегмента ST та її величину, вказують на ступінь і тяжкість ішемії і корелюють з прогнозом

[54]. Депресія сегмента ST $>0,05$ мВ в двох чи більше послідовних відведеннях у відповідному клінічному контексті свідчить про ГКСбпST і враховується при прогнозуванні. Депресія сегмента ST $>0,1$ мВ пов'язана з ризиком смерті/ІМ на рівні 11% протягом 1 року. Депресія сегмента ST $>0,2$ мВ призводить до збільшення рівня смертності в 6 разів [55]. Депресія сегмента ST у поєднанні з його транзиторною елевацією відносить пацієнта до групи ще більш високого ризику. Так елевація ($>0,1$ мВ) у відведенні aVR, пов'язана з високою ймовірністю ураження стовбура лівої КА або трьох коронарних артерій [55]. Декілька досліджень з використанням тривалого моніторингу ЕКГ виявили, що 15-30% пацієнтів з ГКСбеST мають нестійкі зміни сегмента ST, депресію сегмента ST, що підвищує ризик подальших серцевих подій, у тому числі СС смерті [56].

Біомаркери. Тропоніни Т або І є кращими біомаркерами для визначення ризику ІМ або смерті протягом перших 30 днів, а також для довгострокового періоду (1 рік і більше). [29, 34, 57]. Проте не можна спиратися лише на рівень тропоніну, оскільки летальність у певних тропонін-негативних підгрупах може становити до 12,7% [29].

Натрійуретичні пептиди, такі як МНП або його N-термінальний фрагмент (NT-проМНП), є високочутливими і досить специфічними маркерами для виявлення дисфункції ЛШ, проте вони мають обмежену прогностичну цінність для початкової оцінки ризиків, а тому і для вибору початкової терапевтичної стратегії при ГКСбпST [58-60]. Існують переконливі докази, що серед пацієнтів з тропонін-негативним ГКСбпST підвищення рівня СРБ (>10 мг/л) є предиктором довгострокової смерті (від 6 місяців до 4 років) [61]. Порушення функції нирок (зменшення кліренсу креатиніну і/або швидкості клубочкової фільтрації) є незалежним предиктором довгострокової смертності у хворих на ГКС [62-64].

Гіперглікемія при госпіталізації є предиктором смертності і СН, навіть у пацієнтів без ЦД [65, 66]. Рівень глюкози натщесерце в перші дні госпіталізації може бути предиктором летального випадку навіть кращим, ніж рівень при надходженні до стаціонару [66]. Коливання рівня глюкози

натщесерце протягом усього періоду перебування в лікарні визначають поганий прогноз [66,67]. Відхилення низки звичайних гематологічних показників також є предикторами поганого прогнозу [68, 69]. Так у пацієнтів з анемією зберігається підвищений ризик [70, 71]. Так само підвищена кількість лейкоцитів або зниження рівня тромбоцитів при надходженні до стаціонару пов'язані з гіршими результатами [72-74].

1.3. Основні характеристики методів лікування ГКС

1.3.1 Медикаментозне лікування

Антиішемічні препарати можуть або зменшувати потребу міокарда в кисні (за рахунок зменшення ЧСС, зниження АТ, зменшення кінцево-діастолічного тиску або скорочення міокарда) або підвищувати надходження кисню до міокарда (за рахунок дилатації КА).

Бета-адреноблокатори (БАБ) конкурентно блокують вплив циркулюючих катехоламінів на міокард і знижують споживання кисню міокардом шляхом зменшення ЧСС, АТ та скоротливості. Позитивний вплив БАБ доведено у ранніх дослідженнях, що включали пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та стабільною стенокардією [75]. У двох подвійних сліпих дослідженнях порівнювали призначення БАБ та плацебо при НС [76, 77]. За даними мета-аналізу, при застосуванні БАБ відносний ризик прогресування НС до ІМ з елевацією сегмента ST зменшувався на 13% [78]. Хоча у цих відносно невеликих КВ не було показано впливу на рівень смертності при ГКСбпST, результати можуть бути екстрапольовані на більші РКВ ефективності БАБ у пацієнтів з ІМ [79]. У реєстрі CRUSADE, в якому були зібрані дані щодо лікування пацієнтів з ІМ без елевації сегмента ST/НС у 509 госпіталях США з 2001 до 2004 р.р., у пацієнтів, які лікувалися БАБ, спостерігали зменшення внутрішньогоспітальної смертності на 34% (3,9% проти 6,9%, $P < 0,001$) [80].

Головна терапевтична дія нітратів визначається ефектами вазодилатації, що сприяє зменшенню переднавантаження та КДО ЛШ і впливає на споживання кисню міокардом. Крім того, нітрати розширюють інтактні та атеросклеротично змінені КА, збільшують коронарний

колатеральний кровотік. Не проводилися рандомізовані плацебо-контрольовані КВ, в яких була б доведена ефективність нітратів щодо зменшення ризику розвитку тяжких СС подій. Хоча за результатами дослідження TIMI-7 не виявлено протекторного ефекту постійного перорального застосування нітратів при НС або ІМ [81], дані реєстру GRACE показали, що постійний прийом нітратів асоціюється із переходом від ІМ з елевацією сегмента ST до ГКСбпST і зниженням вивільнення маркерів некрозу міокарда [82]. У пацієнтів з ГКСбпST, що потребували госпіталізації, внутрішньовенне введення нітратів було більш ефективним, ніж сублінгвальне, щодо зменшення симптомів і депресії сегмента ST [83].

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) є судинорозширювальними препаратами. Крім того, вони безпосередньо впливають на атріовентрикулярну провідність і ЧСС. Виділяють три підкласи блокаторів: дигідропіридини (похідні ніфедипіну), бензотіазепіни (похідні дилтіазему) і фенілалкіламіни (похідні верапамілу). Препарати усіх підкласів викликають подібну коронарну вазодилатацію. Дилтіазем та верапаміл мають схожу ефективність щодо полегшення симптомів і є еквівалентними БАБ [84].

Вплив БКК на прогноз у пацієнтів із ГКСбпST вивчали у невеликих РКВ. Більшість досліджень щодо вивчення ефективності застосування дигідропіридинів проводили з використанням ніфедипіну. Дослідження не показали суттєвих переваг у запобіганні ІМ або повторного ІМ. Дослідження HINT, в якому порівнювали ефективність ніфедипіну і метопрололу було згорнуто через тенденцію до підвищення частоти розвитку повторних інфарктів [85]. Дослідження DAVIT-I і DAVIT-II, в яких вивчали ефективність верапамілу, навпаки, продемонстрували значне зниження частоти виникнення раптової смерті, повторних інфарктів і загальної смертності. Найбільший прогрес спостерігали у пацієнтів із збереженою ФВ ЛШ [86, 87]. Схожі тенденції були відзначені і у дослідженнях з дилтіаземом [88, 89].

Активатор калієвих каналів нікорандил не досліджувався у хворих на ГКС [90]. Івабрадин селективно інгібує канали синусового вузла серця і може

використовуватися у пацієнтів з протипоказаннями до БАБ [91].

Антиангінальний ефект ранолазину полягає в інгібуванні пізнього натрієвого току. Він не був ефективним у зниженні рівня основних ССЗ у дослідженні (MERLIN)-TIMI 36, однак при цьому зменшувалася частота рецидивів ішемії [92].

Антитромбоцитарні засоби. Активацію тромбоцитів можна блокувати за допомогою трьох класів препаратів, у кожного з яких свій механізм дії. Ацетилсаліцилова кислота (АСК) діє на циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1), що блокує формування тромбоксану А₂ і викликає пригнічення функції тромбоцитів. Приєднання АДФ до P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів відіграє важливу роль в активації та агрегації тромбоцитів, тому антагоністи P2Y₁₂ рецепторів широко використовуються в лікуванні ГКС. Абсиксімаб, ептифібатид і тирофібан пригнічують фінальний етап у каскаді агрегації тромбоцитів за рахунок блокади тромбоцитарних GP IIb/IIIa рецепторів.

За результатами КВ, призначення АСК зменшувало частоту виникнення повторного ІМ або смерті у пацієнтів із НС (відношення ризиків (ВР) 0,47; ДІ 0,37-0,61; P<0,001) [93-95]. Рекомендована навантажувальна доза АСК становить 150-300 мг перорально [96]. Щоденний прийом препарату в дозі 75-100 мг не менш ефективний, ніж у високих дозах, але супроводжується меншим ризиком шлунково-кишкових розладів [97], які можуть бути причиною відміни лікування у приблизно 1% пацієнтів.

1.3.2 Інгібітори рецепторів P2Y₁₂

Клопідогрель. У дослідженні CURE призначення клопідогрелю у навантажувальній дозі 300 мг з подальшим щоденними використанням у дозі 75 мг протягом 9-12 місяців додатково до АСК призводило до зменшення ризику СС смерті, нефатального ІМ або інсульту порівняно з монотерапією АСК (відповідно 9,3 і 11,4%, ВР 0,80; 95% ДІ 0,72-0,90; P<0,001) у пацієнтів з ГКСбпST [98]. Переваги такого лікування були виявлені в усіх підгрупах (особи похилого віку, із змінами сегмента ST, без підвищеного рівня серцевих біомаркерів, з ЧКВ або без нього, ЦД) впродовж перших 30 днів і протягом наступних 11 місяців. Після припинення прийому клопідогрелю,

особливо у пацієнтів, які отримували консервативне лікування, може спостерігатися ефект відміни [96, 98]. При застосуванні клопідогрелю спостерігали підвищення частоти розвитку великих кровотеч (3,7% проти 2,7%, ВР 1,38; 95% ДІ 1,13-1,67; $P < 0,001$), але збільшення кількості фатальних і небезпечних для життя кровотеч було не суттєвим [99]. У дослідженні CURRENT-OASIS клопідогрель у навантажувальній дозі 600 мг з наступним призначенням 150 мг щоденно у перші 7 днів і 75 мг щоденно впродовж наступного лікування порівнювали із звичайними дозами у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та ГКСбеST [100]. Аналіз первинної комбінованої кінцевої точки серцева смерть, ІМ або інсульт не виявив достовірних переваг підвищених доз клопідогрелю протягом 30 діб спостереження [відповідно 4,2 і 4,4%; ВР 0,94; 0,83-1,06; $P = 0,30$]. Втім підвищення дози клопідогрелю призвело до збільшення частоти виникнення великих кровотеч за критеріями CURRENT ($P = 0,01$), критеріями TIMI ($P = 0,03$), а також потреб у переливанні крові ($P = 0,01$). У пацієнтів, яким проводили ЧКВ (17263 хворих), застосування підвищених доз клопідогрелю призвело до зменшення розвитку первинної комбінованої кінцевої точки – СС смерть/ІМ/інсульт (3,9% проти 4,5%; ВР 0,86, 95% ДІ 0,74-0,99; $P = 0,039$), в основному за рахунок зменшення частоти ІМ (2,0% проти 2,6%; ВР 0,69; 95% ДІ 0,56-0,87; $P = 0,001$), а також до зменшення загальної кількості тромбозів стентів (ВР 0,69; 95% ДІ 0,56-0,87; $P = 0,001$). Різниці щодо ефективності збільшення дози клопідогрелю у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та ГКСбпST не спостерігали. [100].

Фармакодинаміка клопідогреля обумовлена низкою факторів, включаючи генетичні поліморфізми. Перетворення клопідогрелю в активний метаболіт в печінці залежить від активності ізоферментів цитохрому Р450 – CYP3A4 і CYP2C19. Як результат, ефективність формування активного метаболіту клопідогреля є індивідуальною і, окрім інших факторів (вік, ЦД, ниркова функція), на неї впливають генетичні поліморфізми, які визначають функцію Р-глікопротеїни та CYP2C19 [101]. Поки що генетичні проби не стали рутинними у клінічній практиці, тому багато зусиль докладають, щоб

виявити пацієнтів, нечутливих до клопідогрелю, шляхом аналізу функції тромбоцитів *ex vivo* [102]. Так, високі рівні реактивності тромбоцитів після застосування клопідогрелю пов'язані з підвищеним ризиком тромбозу стента або іншими випадками ішемії [103].

Прасугрель. Прасугрель продукує більш швидке та стійке гальмування тромбоцитів порівняно із клопідогрелем [104]. На дію прасугрелю суттєво не впливають інгібітори цитохрому P450 або поліморфізм генів CYP2C19 та ABCB1 [104]. Згідно з діючими клінічними рекомендаціями, прасугрел показаний наступним категоріям пацієнтів: 1) хворим з ГКСбпST, що піддаються первинному ЧКВ; 2) пацієнтам з ГКС з підйомом сегмента ST, яким був виконаний тромболізис, але планується проведення відстроченого ЧКВ; 3) пацієнтам з ГКСбпST яким планується проведення ЧКВ; 4) пацієнтам, які перенесли тромбоз стента на тлі прийому клопідогрелю (в т.ч. хворим зі стабільною ІХС); 5) хворим зі стабільною ІХС і високим ризиком тромбозу стента після планового ЧКВ [2].

У дослідженні TRITON-TIMI 38 порівнювали ефективність прасугрелю та клопідогрелю у хворих ГКС, яким проводили ЧКВ [104]. В підгрупі хворих з ГКСбпST (10 074 пацієнти) виникнення первинної комбінованої кінцевої точки (СС смерть, нефатальний ІМ, інсульт) зафіксували у 11,2% пацієнтів, що отримували клопідогрель, і у 9,3% пацієнтів, що отримували прасугрель (ВР 0,82; 95% ДІ 0,73-0,93; $P=0,002$), переважно за рахунок значного зниження ризику розвитку ІМ (з 9,2 до 7,1%; ВР 23,9%, 95% ДІ 12,7-33,7; $P<0,001$) [104]. Терапія прасугрелем призводила до значного зменшення ризику тромбозів стентів у загальній групі хворих з ГКС та значного збільшення частоти розвитку великих (за TIMI) кровотеч, не пов'язаних з АКШ (2,4% проти 1,8%; $P=0,03$), в основному за рахунок значного збільшення спонтанних кровотеч (1,6% проти 1,1%; $P=0,01$); збільшення небезпечних для життя (1,4 і 0,9%, $P=0,01$) і фатальних кровотеч (0,4 і 0,1% $P=0,002$).

За даними TRILOGY ACS (7243 хворих) у хворих з ГКСбпST, у яких обрана консервативна тактика лікування, прасугрель не має додаткових

переваг перед клопідогрелем, щодо попередження ішемічних подій. [105]. Однак, кількість великих та малих кровотеч (за TIMI) була значно більшою в групі прасугрелю (3,3% проти 2,1% відповідно; $BP=1,54$; $P=0,02$).

Тикагрелор. Тикагрелор належить до циклопентилтріазолопіримідинів. Він є пероральним зворотним інгібітором $P2Y_{12}$ рецепторів тромбоцитів з періодом напіввиведення у плазмі крові ~ 12 год. Тикагрелор діє швидше і має більш стійкий ефект, при цьому функція тромбоцитів відновлюється швидше, ніж при застосуванні клопідогрелю [106]. Порівняння клопідогреля з тікагрелором за даними дослідження PLATO у пацієнтів з помірним або високим ризиком ГКСбпST (із запланованим консервативним або інвазивним втручанням) або ІМ з елевацією сегмента ST із запланованим первинним ЧКВ через 12 міс спостереження показало, що частота досягнення комбінованої первинної кінцевої точки (СС смерть, ІМ або інсульт) склала 11,7% у групі клопідогрелю і 9,8% у групі тикагрелору ($BP\ 0,84$; $P<0,001$) [107]. При цьому рівень смерті від судинних причин при застосуванні тикагрелору зменшився з 5,4 до 4,0% ($P=0,001$), розвиток ІМ – з 6,9 до 5,8% ($P=0,005$), частота тромбозу стентів з 1,9 до 1,3% ($P<0,01$), а загальна смертність – з 5,9 до 4,5% ($P<0,001$), однак суттєвих змін щодо частоти розвитку інсульту між групами не спостерігали ($P=0,22$). Частота розвитку великих кровотеч, не пов'язаних із АКШ, в групі клопідогрелю становила 3,8%, тикагрелору – 4,5% ($P=0,03$), натомість, частота розвитку великих кровотеч, пов'язаних із АКШ, була однаковою в обох групах ($P=0,32$).. Терапія тикагрелором мала найбільшу ефективність у хворих з позитивним першим тестом на тропонін та у пацієнтів діагнозом ІМ без елевації сегмента ST. В той же час у хворих з негативним початковим тестом на тропоніни та з діагнозом НС додаткових переваг виявлено не було. При використанні тикагрелору зменшення кількості тромбозів стентів відмічали вже на ранніх етапах лікування [108], проте ефект щодо попередження ІМ та смерті поступово збільшувався протягом 12 місяців лікування [107].

В дослідженні PEGASUS TIMI-54 (21 162 пацієнтів) порівнювали різні дози тікагрелору (60 і 90 мг) в комбінації з АСК та лікування тільки АСК

[109]. Результати дослідження показали, що частота настання «первинної кінцевої точки» (СС смерть, ІМ, інсульт) була достовірно менше в обох групах тікагрелора, порівняно з плацебо: для тікагрелора 90 мг ВР 0,85; 95% ДІ 0,75-0,96; $p=0,008$, а для тікагрелора 60 мг ВР 0,84; 95% ДІ 0,74-0,95; $p=0,004$. За частотою випадків фатальних або внутрішньочерепних кровотеч групи тікагрелора не відрізнялися від плацебо [109].

Інгібітори глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІa. Для клінічного використання схвалено три інгібітори ГП ІІb/ІІІa. Це внутрішньовенні препарати, що належать до різних класів: абсиксимаб є моноклональним антитілом, ептифібатид – циклічним пептидом, тирофібан – пептидоміметичною молекулою. Мета-аналіз, що охопив 29 570 пацієнтів з ГКС, яким призначали медикаментозну терапію, а в подальшому планували проведення ЧКВ, показав зниження на 9% ВР смерті і нефатального ІМ при призначенні блокаторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa (10,7% проти 11,5%, $P=0,02$) [110]. Втім суттєві переваги цього лікування були відмічені тільки у пацієнтів, яким проводили ЧКВ і були відсутні при медикаментозній тактиці лікування. Використання інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa було пов'язане зі збільшеним рівнем великих кровотеч, але кількість внутрішньочерепних кровотеч зросла несуттєво.

1.3.3 Антикоагулянти

Антикоагулянти (АК) використовуються у лікуванні ГКСбпСТ для інгібування синтезу і/або активності тромбіну, що знижує кількість тромботичних подій. Доведено, що сумісний прийом АК та антитромбоцитарної терапії є більш ефективним, ніж кожен з видів антитромботичної терапії окремо [111,112]. Декілька АК, які діють на різних рівнях каскаду коагуляції, досліджувалися або досліджуються у хворих з ГКСбпСТ: 1) непрямі інгібітори коагуляції (непрямі інгібітори тромбіну - НФГ, НМГ, непрямі інгібітори фактора Ха - НМГ, фондапаринукс); 2) прямі інгібітори коагуляції (прямі інгібітори фактора Ха - апіксабан, рівароксабан, отаміксабан, прямі інгібітори тромбіну - бівалірудин, дабігатран).

Нефракціонований гепарин - є гетерогенною сумішню молекул

полісахариду з молекулярною масою 2000-30000 (в основному 15000-18000). Одна третина молекул стандартного НФГ містить пентасакхаридні послідовності, які приєднуються до антитромбіну і підвищують швидкість, з якою антитромбін блокує фактор Ха. Для блокування фактора Па гепарин має приєднатися до тромбіну і антитромбіну, щоб зв'язати їх.

На основі узагальненого аналізу 6 досліджень, в яких короткострокове призначення НФГ порівнювали з плацебо або контрольною групою без лікування, було показано зменшення частоти розвитку смерті/ІМ на 33% на активній терапії (ВР 0,67; 95% ДІ 0,45-0,99; $p=0,04$) [113]. Успіх терапії майже в цілому був забезпечений за рахунок зниження ризику розвитку ІМ. У дослідженнях, що порівнювали комбінацію НФГ і АСК із застосуванням тільки АСК при ГКСбпST, спостерігали тенденцію до зниження ішемічних подій на комбінованій терапії, однак при цьому підвищувався ризик кровотеч.

Низькомолекулярні гепарини — клас гепаринпохідних сполук з молекулярною масою, що варіюється від 2000 до 10000 Да. Вони мають збалансовану анти-Ха і анти-Па активність, що залежить від молекулярної маси молекули, із більшою анти-Па активністю при зростанні молекулярної маси. НМГ мають різні фармакокінетичні властивості та антикоагуляційну активність, і тому не є клінічно взаємозамінними. НМГ мають декілька переваг перед НФГ (майже повністю абсорбуються після введення підшкірно, менше зв'язуються з білками плазми крові, у меншій мірі активують тромбоцити) і тому характеризуються більш сильною залежністю доза-ефект [114]. НМГ принаймні частково виводяться через нирки. При порушенні функції нирок виникає ризик накопичення препарату та розвитку кровотечі. Тому більшість НМГ протипоказані при нирковій недостатності з КК <30 мл/хв. Втім таким хворим можливо призначення еноксапарину в адаптованій дозі (1 мг/кг один раз на добу) [1, 2].

При дозах, що використовуються у клінічній практиці, контролювати анти-Ха активність не обов'язково, окрім випадків, коли пацієнт має ниркову недостатність або ожиріння [115, 116]. При ГКСбпST еноксапарин

досліджували в дозах 1,25 та 1,0 мг/кг двічі на день. При дозі 1,25 мг/кг частота великих кровотеч впродовж 14 днів становила 6,5% (в основному з місць пункції), при дозі 1,0 мг/кг - 1,9%. У пацієнтів з великими кровотечами анти-Ха активність спостерігали у проміжку 1,8-2,0 МО/мл [117]. У великій групі пацієнтів з НС/ІМ без елевації сегмента ST низька анти-Ха активність ($<0,5$ МО/мл) еноксапарину була пов'язана зі збільшенням смертності у 3 рази порівняно з пацієнтами, в яких рівень анти-Ха активності був у цільовому діапазоні 0,5-1,2 МО/мл [118]. У ряді РКВ і малих досліджень з проведенням ЧКВ було показано, що анти-Ха активність $>0,5$ МО/мл асоціюється з низькою частотою ішемічних подій і кровотеч [119,120].

Були опубліковані кілька мета-аналізів, в яких визначали ефективність НМГ та НФГ при ГКСбпST. Мета-аналіз, який охопив 12 досліджень з різними препаратами підтвердив, що у пацієнтів з ГКСбпST, які отримували АСК, гепарини мали значну перевагу перед плацебо щодо смерті або ІМ (ВР 0,53; 95% ДІ 0,38-0,73; $P=0,0001$). Суттєвої переваги НМГ перед НФГ в ефективності та безпечності не спостерігали [121].

Мета-аналіз усіх досліджень з використанням еноксапарину (21946 хворих) також не показав переваг цього НМГ перед НФГ щодо розвитку загальної смерті протягом 30 днів. Втім виявили значне зменшення комбінованої КТ смерть/ІМ при застосуванні еноксапарину порівняно до НФГ (10,1% проти 11,0%; ВР 0,91; 95% ДІ 0,83-0,99) [122]. Ще один мета-аналіз показав аналогічні результати [123]. Нарешті, у ряді невеликих досліджень порівнювали ефективність і безпечність НМГ і НФГ на фоні прийому інгібіторів ГП рецепторів ІІb/ІІІa. Жодне з цих досліджень також не продемонструвало різниці в ефективності, окрім дослідження INTERACT, в якому відзначали переваги еноксапарину перед НФГ у хворих, які отримували ептіфібатид [124-126].

Більшість цих досліджень проводили в той час, коли інвазивна стратегія не була широко розповсюдженою, тому результати, що були в них отримані, зараз вважаються дещо застарілими. Єдиним дослідженням, в якому порівнювали еноксапарин і НФГ при використанні сучасних підходів

лікування (висока частота ЧКВ, реваскуляризації, імплантації стентів, активна антиагрегантна терапія, яка включає АСК, клопідогрель та інгібітори ГП рецепторів IIb/IIIa) є дослідження SYNERGY. Воно включало 10 027 пацієнтів з високим ризиком, що підлягали ранній інвазивній оцінці і реваскуляризації, 76% з яких отримували антикоагулянти перед рандомізацією. Суттєвої різниці у кількості випадків смерті та ІМ у 30-денний термін не спостерігали [127]. Більшу кількість кровотеч спостерігали при застосуванні еноксапарину, із значним збільшенням великих кровотеч за ТІМІ (9,1% проти 7,6%; $p=0,008$), при несуттєвому збільшенні великих кровотеч за класифікацією GUSTO, а також гемотрансфузій.

Тим не менше, НМГ, насамперед еноксапарин, широко використовується при проведенні ЧКВ, незважаючи на те, що антикоагуляцію не можна легко контролювати. Внутрішньовенне застосування еноксапарину має інший фармакокінетичний/фармакодинамічний профіль, ніж підшкірне застосування. Дози еноксапарину, що використовували у КВ, були нижчими (0,5 мг/кг внутрішньовенно), і при цьому такого ж піку анти-Ха активності було досягнуто протягом 3 хв. [120]. Внутрішньовенне введення препарату забезпечує швидку і передбачувану антикоагуляцію протягом 2 годин. Нижчі дози еноксапарину також використовували у дослідженні STEEPLE та спостерігали нижчу кількість кровотеч порівняно із такою при застосуванні НФГ [128].

Фондапаринукс. Єдиним селективним інгібітором активованого фактора X (фактор Ха), доступним для клінічного використання, є синтетичний пентасхарид фондапаринукс. Він пригнічує фактор коагуляції Ха шляхом зворотного і нековалентного зв'язування з антитромбіном з високою афінністю. Він каталізує антитромбін-опосередковане інгібування фактору Ха, тим самим запобігаючи синтезу тромбіну. Фондапаринукс має 100% біодоступність при підшкірному введенні, з періодом напіввиведення 17 год., і тому його можна приймати лише раз на добу. Виводиться, в основному, нирками, протипоказаний при КК <20 мл/хв. При використанні

цього препарату не спостерігалися випадки гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ). Підбір дози та контроль анти-Ха активності також не потрібен. Фондапаринукс не має суттєвого впливу на звичайні показники коагуляційної активності, такі як активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), активований час згортання (АЧЗ), рівні протромбіну і тромбіну.

При ГКС рекомендують приймати щоденну фіксовану дозу 2,5 мг фондапаринуксу. Така доза була визначена на основі результатів дослідження PENTUA, а потім була випробувана у двох дослідженнях фази III – OASIS-5 і OASIS-6 [129-132]. Фондапаринукс внутрішньовенно в дозах 2,5 або 5 мг також вивчали при проведенні ургентного або планового ЧКВ. Суттєвої різниці в ефективності і безпеці між двома дозами фондапаринуксу, а також між кожною з доз фондапаринуксу і контрольною групою (НФГ) не спостерігали [125]. Втім тромботичні оклюзії КА і утворення тромбів під час ангіографії при застосуванні фондапаринуксу спостерігали частіше, ніж в групі НФГ (відповідно 2,5 і 5,1% для дози 2,5 мг та 0% і 4,3% для дози 5,0 мг, у контрольній групі НФГ – 0,9 і 0,9%) [133].

У дослідженні OASIS-5 (20 078 пацієнтів з ГКСбеST) порівняння фондапаринуксу з еноксапарином (стандартний прийом протягом 9 днів) не виявило різниці в досягненні первинної кінцевої точки (смерть, ІМ, рефрактерна ішемія) [131]. Однак частота розвитку великих кровотеч була вдвічі меншою при застосуванні фондапаринуксу (2,2%), ніж еноксапарину (4,1%) (ВР 0,52; $P=0,001$). Великі кровотечі виявилися незалежним предиктором довгострокової смертності, що суттєво зменшилася при застосуванні фондапаринуксу через 30 днів (2,9% к 3,5%, ВР 0,83; $p=0,02$) і через 6 місяців (5,8% к 6,5%; ВР 0,89; $P=0,05$). Через 6 міс частота виникнення комбінованої КТ – смерть, ІМ або інсульт – була значно нижчою при лікуванні фондапаринуксом порівняно з еноксапарином (11,3% та 12,5%; ВР 0,89; $P=0,007$). У пацієнтів, яким проводили ЧКВ, спостерігали значно нижчий рівень великих кровотеч протягом 9 днів у групі фондапаринуксу порівняно з еноксапарином (2,4 та 5,1%, ВР 0,46; $P<0,001$).

1.3.4 Поєднання антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії.

В ранні строки від розвитку ГКСбпСТ рекомендований сумісний прийом АК та подвійної антитромбоцитарної терапії (ПААТ) - АСК + інгібітори рецепторів P2Y₁₂ [1, 2, 134]. Тривалість АК терапії обмежена гострою фазою захворювання, в той час як ПАТТ рекомендують протягом 12 міс. Значна кількість (6-8%) пацієнтів із ГКСбеСТ має показання до тривалої пероральної АК терапії антагоністами вітаміну К (АВК) у зв'язку з помірним або високим ризиком емболічних ускладнень (ФП, механічні клапани серця, венозна тромбоемболія, внутрішньополосне тромбоутворення). Подвійна терапія (АСК або клопідогрель і АВК) або потрійна терапія (ПАТТ і АВК) асоціюється з 3- або 4-кратним збільшенням ризику великих кровотеч, тому ведення таких пацієнтів є складним завданням.

В дослідження WOEST було включено 573 пацієнта, яким проводили стентування КА на фоні лікування АВК з приводу ФП або протезування клапанів серця [135]. Хворі були рандомізовані на дві групи: перша група отримувала подвійну терапію – клопідогрель та АВК, друга – потрійну – АСК, клопідогрель та АВК. Лікування проводилося протягом 1 місяця після імплантації непокритого стента (35% хворих) та 3 місяці після імплантації елютінг стента (65% хворих). За результатами дослідження подвійна терапія мала значну перевагу перед потрійною стосовно розвитку кровотеч та ризику загальної смерті хворих протягом 1 року спостереження. Таким чином, відмова від АСК у такій ситуації дозволяє зменшити ризик кровотеч без збільшення ризику тромботичних подій (ІМ, тромбозу стентів, інсульту).

1.4 Методи механічної коронарної реваскуляризації

Проведення реваскуляризації міокарду пацієнтів з ГКСбпСТ позитивно впливає на симптоматику захворювання, скорочує термін перебування у стаціонарі та покращує прогноз. Необхідність, оптимальний час та метод (ЧКВ або АКШ) проведення реваскуляризації міокарда залежить від багатьох чинників, зокрема від стану хворого, наявності додаткових ризиків, супутніх захворювань, а також ступеня і важкості пошкоджень, виявлених при КАГ. Стратифікація ризику повинна проводитися якомога раніше для швидкого

визначення хворих високого ризику та скорочення затримки з проведенням раннього інвазивного втручання. Однак пацієнти з ГКСбпСТ являють собою гетерогенну популяцію: від пацієнтів з низьким ризиком, для яких ефективним є консервативне лікування, до пацієнтів з високим ризиком смерті і СС ускладнень, яким потрібно швидко провести ангіографію та реваскуляризацію. Таким чином, оцінка ризику має вирішальне значення для вибору оптимальної стратегії лікування. Аналіз ризику може бути виконаний за допомогою загальноприйнятих критеріїв та/або за допомогою шкал оцінки ризику, зокрема шкали GRACE [136].

Мета-аналіз семи РКД, в яких рутинна КАГ з подальшою реваскуляризацією міокарда порівнювалася з селективною інвазивною стратегією, показав зниження рівня смертності та частоти ІМ (ВР 0,82; 95% ДІ 0,72-0,93; $P=0,001$) [137]. Втім, чотири з семи досліджень не були сучасними з огляду на критично недостатній рівень використання стентів та інгібіторів рецепторів ГП IIb/IIIa. Інший мета-аналіз, який включав сім досліджень з більш сучасним додатковим лікуванням, показав значне зниження ризику смерті від будь-яких причин (ВР=0,75; $P<0,001$) та ІМ (ВР=0,83; $P=0,012$), при ранній інвазії порівняно з консервативним підходом протягом 2 років спостереження, без підвищення рівня смертності та ІМ протягом першого місяця [138]. Пізніше проведений мета-аналіз восьми РК показав значне зниження смерті, ІМ або повторної госпіталізації з приводу ГКС (ВР=0,78; 95% ДІ 0,61-0,98) протягом 1 року при ранній інвазивній стратегії [139]. Втім, позитивний результат було досягнуто в основному за рахунок поліпшення результатів у пацієнтів з позитивним тестом на біомаркери (група високого ризику), при цьому у жінок результат був кращим у порівнянні з чоловіками. Що важливо, жінки з негативним тестом на біомаркери мали тенденцію до високої кількості СС патологій при виборі ранньої інвазивної стратегії, тому слід уникати застосування цього підходу у жінок з негативним тестом на тропоніни. Мета-аналіз, оснований на індивідуальних даних хворих з трьох досліджень, в яких порівнювали рутинну інвазивну стратегію з селективною інвазивною стратегією, показав

зниження показників смерті та ІМ протягом 5 років спостереження ($BP=0,81$; $P=0,002$), з найбільш вираженою різницею у пацієнтів з групи високого ризику [140]. Вік, ЦД, перенесений ІМ, депресія сегмента ST, АГ, індекс маси тіла ($<25 \text{ кг/м}^2$ або $>35 \text{ кг/м}^2$) і стратегія лікування виявилися незалежними прогностичними факторами смерті та ІМ протягом періоду спостереження. Ці результати підтверджують користь рутинної інвазивної стратегії, але підкреслюють велике значення стратифікації ризику в процесі прийняття рішень.

Приблизно 20-30% пацієнтів з ГКСбпST мають ЦД, щонайменше стільки ж мають недіагностований діабет або порушений обмін глюкози [141]. У Euro Heart Survey ЦД мали 26,7% пацієнтів із ГКСбпST [142]. Пацієнти із ЦД старші за віком, здебільшого жіночої статі, мають більше супутніх захворювань, таких як АГ і ниркова недостатність, частіше надходять з атиповими симптомами та більш схильні до розвитку ускладнень, особливо СН і кровотеч [141, 143].

ЦД – незалежний предиктор смерті у пацієнтів із ГКС. Пацієнти з ЦД мають вдвічі більший ризик смерті [144, 145]. До того ж пацієнти із порушеною толерантністю до глюкози мають гірші прогнози, ніж пацієнти з нормальним метаболізмом, але кращі, ніж пацієнти із діагностованим ЦД. Наявність гіперглікемії при надходженні в стаціонар або впродовж госпітального періоду є сильним незалежним маркером несприятливого прогнозу незалежно від того, чи є пацієнт діабетиком, і навіть може бути більш сильним маркером ризику, ніж діагностований ЦД [146, 147].

Дані реєстрів свідчать, що пацієнтам з ГКСбпST і супутнім ЦД рідше призначали реваскуляризацію, тієнопіридини, або інгібітори ГП рецепторів ІІb/ІІІa, ніж хворим без діабету, що мало значний вплив на лікарняну летальність та результати тривалого спостереження (5,9% проти 3,2% протягом 1 місяця, і 15,2% проти 7,6% протягом 1 року). [142, 145]. Хворі з ЦД потребують агресивного фармакологічного та інвазивного лікування. Крім того, комплексний підхід до вторинної профілактики має включати фармакологічну терапію і зміни у способі життя [148].

У пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST жорсткий контроль глікемії, із застосуванням інсуліну внутрішньовенно, у дослідженні DIGAMI зменшував ризик смерті протягом 1 року на 30%, але ці результати не мали підтвердження у DIGAMI-2 [149, 150]. Дослідження останніх років навпаки показали збільшення несприятливих СС подій при жорсткому контролі глікемії у стабільних пацієнтів із ЦД, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії, що пов'язано із епізодами гіпоглікемії [147, 151-153].

Коронарний АС у хворих на ЦД, як правило, дифузний та розповсюджений, а кількість рестенозів та оклюзій після ЧКВ і АКШ значно вищі, ніж в загальній групі хворих. Втім, ранній інвазивний підхід є більш ефективним у хворих з ЦД, ніж для тих, хто не хворіє на діабет [154]. У хворих на ЦД із ураженням декількох КА результат проведення АКШ кращий, ніж ЧКВ. У мета-аналізі, що охоплює 10 РКВ, АКШ було пов'язане із значно нижчим рівнем смертності у хворих на ЦД, ніж ЧКВ [155].

Загалом смертність серед 1233 пацієнтів із ЦД після АКШ і ЧКВ не відрізнялась ($P=0,12$), але смертність після АКШ була значно нижчою (23% к 29%; ВР 0,70; $p=0,05$; кількість лікуваних хворих для отримання результату – 17) [155]. У дослідженні «Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D)» у хворих на ЦД із стабільною стенокардією протягом 5 років спостереження смертність від будь-якої причини була значно нижчою у групі АКШ порівняно із групою медикаментозної терапії (21,1% проти 29,2%; $P<0,010$), так само як і кількість серцевих смертей або ІМ (15,8% проти 21,9%, $P<0,03$) та ІМ (10% проти 17,6%; $P<0,003$). Також не спостерігали значної різниці в результатах інтенсивної медикаментозної терапії та поєднанні її з ЧКВ [156].

У дослідженні SYNTAX, в якому порівнювали АКШ і ЧКВ із встановленням елютінг-стента у пацієнтів з ураженням стовбура лівої КА або багатосудинним ураженням, частота розвитку несприятливих серцевих і мозкових подій протягом 1 року спостереження серед пацієнтів з діабетом була вдвічі більшою при проведенні ЧКВ, в основному за рахунок повторної реваскуляризації [157]. У Нью-Йоркському реєстрі у пацієнтів із діабетом

також була виявлена тенденція до покращення результатів при проведенні АКШ порівняно з ЧКВ із застосуванням елютінг-стентів [158].

Дисфункцію нирок (ДН) виявляють у 30–40% пацієнтів з ГКСбпST [159, 160]. У пацієнтів з ХЗН набагато частіше відзначають СН та відсутність типового болю у грудях [159]. Пацієнти з ГКСбпST і ХЗН часто не отримують рекомендоване лікування, хоча таке поєднання характеризується дуже несприятливим прогнозом і є незалежним предиктором коротко- і довгострокового ризику смерті і великих кровотеч [161,162].

Серцева недостатність – одне з найбільш поширених і фатальних ускладнень ГКСбпST [163,164]. ФВ ЛШ і розвиток СН є незалежними предикторами смерті та інших несприятливих СС подій при ГКСбпST. СН частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку і пов'язана із гіршим прогнозом незалежно від того коли її виявляють – при надходженні або протягом перебування у стаціонарі [164]. У пацієнтів із СН без болю у грудях ГКС може бути складно діагностувати через підвищений рівень тропонінів, пов'язаний із гострою СН (ГСН). У таких пацієнтів часто неможливо відрізнити ГСН від ІМ без підйому сегмента ST, ускладненого СН [165,166]. Пацієнти з ГКСбпST і СН доволі рідко отримують рекомендовану терапію, що включає БАБ та інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), коронарну ангіографію та реваскуляризацію у повному обсязі [164,167].

1.5 Довгострокове лікування хворих, які перенесли ГКСбпST

Оскільки ішемічні події можуть часто виникати навіть після закінчення гострої фази, вторинна профілактика має першочергове значення. Так, у базі даних 16 321 пацієнтів з ГКС, 20% пацієнтів були повторно госпіталізовані і 18% чоловіків та 23% жінок віком понад 40 років померли протягом року після основної ішемічної події [168].

У вторинній профілактиці слід застосовувати всі заходи і методи лікування, ефективність яких доведена: модифікація способу життя, контроль ФР, прийом препаратів фармакологічних класів із доведеною ефективністю, наприклад АСК, інгібітори рецепторів P2Y₁₂, БАБ, статини, інгібітори АПФ

або БРА. Нещодавно було показано, що пацієнти із ГКСбпST без підвищення серцевих біомаркерів (НС) менш часто отримують медикаментозну вторинну профілактику, у відповідності з рекомендаціями, порівняно з пацієнтами із ІМ без елевації сегмента ST [169].

Переваги вторинної профілактики були описані у подальшому вивченні пацієнтів у дослідження OASIS-5. У цьому дослідженні пацієнтам із ГКСбпST було запропоновано приєднатися до здорової дієти, регулярної фізичної активності і відмовитися від куріння на 30 днів після появи симптомів. У пацієнтів, що погодилися на таку модифікацію способу життя, спостерігалось зниження відносного ризику ІМ, інсульту або смерті на 54% (ВР 0,46; $P < 0,0001$), для тих, хто кинув палити зменшення відносного ризику ІМ становило 43% (ВР 0,57; $P = 0,0145$) [170]. Два інші дослідження підтвердили, що введення заходів вторинної профілактики після ГКС рятує принаймні таку ж кількість життів, що й лікування, надане у гостру фазу [171,172].

Інгібітори АПФ і БРА загальноприйнято використовувати для вторинної профілактики [173-175], особливо показані у пацієнтів із зниженою ФВ ЛШ. При поганій переносності інгібіторів АПФ альтернативою є БРА [176].

Антагоністи альдостерону (АА), а саме еплеренон, зменшують СС смертність після ІМ у пацієнтів зі зниженою функцією ЛШ (ФВ ЛШ $\leq 35\%$), навіть у пацієнтів із не вираженими симптомами [177].

Статини рекомендуються всім пацієнтам із ГКСбпST (при відсутності протипоказань), незалежно від рівня холестерину (ХС) на ранніх стадіях (1-4 дні) після госпіталізації з метою досягнення рівня ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $< 2,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл). Мета-аналізи останніх років показали, що раннє використання високоінтенсивної терапії статинами пов'язано з швидким і стійким клінічним ефектом [178,179]. Високодозова терапія статинами, яка проводилась до проведення ЧКВ у пацієнтів з ГКС, була пов'язана зі зменшенням перипроцедурального ІМ на 56% ($P < 0,00001$) [180]. Подальше зменшення негативних проявів полягало у зменшенні рівня

ХС ЛПНЩ до $<1,81$ ммоль/л (<70 мг/дл) [2, 181]. Цей ефект незалежний і поєднується з протизапальним ефектом (зменшення СРБ) статинів.

1.6 Принципи стратифікації пацієнтів з ГКСбпST на ЕКГ

Існують різноманітні підходи до комплексної кількісної оцінки ризику розвитку ССУ, що необхідно для визначення оптимальної тактики лікування пацієнтів з ГКСбпST. Серед багатьох шкал оцінки короткострокового і довгострокового ризику (GRACE, TIMI, In-TIME II, GUSTO) найбільш широко використовують шкалу GRACE [182] та TIMI [183]. Слід зазначити, багато шкал ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, і зважаючи на критерії включення та виключення в дослідження є суттєві обмеження по включенню хворих певних категорій [66, 159, 160]. Тому при валідації деяких шкал виявилось, що їх інформативність є обмеженою.

До групи дуже високого ризику, відносять пацієнта, якщо наявні такі ознаки - рефрактерна стенокардія; тяжка СН; кардіогенний шок; небезпечні для життя шлуночкові аритмії; гемодинамічна нестабільність. Таким пацієнтам на протязі до 2 годин після госпіталізації, незалежно від ЕКГ-картини та результатів тесту на біомаркери повинна бути виконана КВГ з подальшим стентуванням КА. У цьому випадку тактика ведення пацієнтів високого ризику не відрізняється від тактики лікування пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST.

Група високого ризику - (КВГ і ЧКВ показані протягом 24 год від госпіталізації) при наявності хоча б одного з перерахованих первинних критеріїв ризику: позитивний тропонін, зміни сегмента ST або зубця Т, оцінка за шкалою GRACE >140 балів.

Група проміжного ризику - (інвазивне втручання можна відкласти, але його необхідно здійснити протягом періоду перебування у стаціонарі, бажано у межах 72 годин з моменту госпіталізації) при наявності хоча б одного з перерахованих вторинних критеріїв ризику: ЦД, ДН (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²), знижена ФВ ЛШ (ФВ $<40\%$), рання постінфарктна стенокардія, недавнє ПКВ/АКШ, помірна або висока оцінка ризику за шкалою GRACE (>109 та <140 балів).

Група низького ризику - пацієнти без наявності повторення симптомів, у яких не виявлено ні первинних, ні вторинних критеріїв ризику. Їм потрібно провести неінвазивну оцінку індукованої ішемії міокарда до виписки зі стаціонару.

Крім того, необхідно використовувати шкали ризику кровотеч. Загальновідомо, що кровотеча пов'язана з несприятливим прогнозом при ГКСбпСТ. Так шкала ризику кровотечі CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org) ґрунтується на даних, отриманих від 71 277 пацієнтів з реєстру CRUSADE [184]. Інша шкала оцінки ризику кровотеч отримана в дослідженні ACUITY і HORIZONS [185-187]. В ній визначені шість основних незалежних факторів ризику (жіноча стать, похилий вік, підвищений рівень креатиніну у сироватці, кількість лейкоцитів, анемія, ІМ з або без елевації сегмента ST) і один параметр, залежний від лікування (використання гепарину та інгібіторів глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa характеризується більшим ризиком розвитку кровотеч, ніж при призначенні бівалірудіну). Жодна шкала не може замінити клінічні розрахунки, але вони є об'єктивним клінічним методом оцінки ризику кровотеч для окремих осіб, або для певної групи.

Стосовно довгострокового ризику, є низка ФР, пов'язаних саме з віддаленим прогнозом. Такі фактори включають ускладнення госпітального перебігу ГКС, систолічну дисфункцію ЛШ, вираженість АС ураження, проведення реваскуляризації та наявність ішемії при неінвазивному тестуванні.

Оцінка ступеня ризику - багатовекторна задача, яка не може бути точно визначена кількісно за допомогою простої таблиці. Розроблені моделі оцінки ризику, для зручності проілюстровані у вигляді таблиць, враховують анамнез хвороби, клінічні та ЕКГ-дані. Вони дозволяють класифікувати хворих з ГКС з високим, проміжним і низьким ризиком СС подій. Оскільки пацієнти з ангінозними болями в стані спокою є гетерогенною групою за термінами ризику СС смерті і нефатальних ішемічних подій, то оцінюють початковий прогноз і лікування. Оцінка ризику корисна у виборі місця лікування

(амбулаторно, палата інтенсивної терапії, відділення для коронарних хворих); у виборі терапії, включаючи блокатори глікопротеїнових ІІb/ІІІa-рецепторів тромбоцитів і інвазивні стратегії лікування. У пацієнтів з ангінозними болями, але без зміщення сегмента ST на ЕКГ, ГКС може протікати за різними сценаріями залежно від того, як розвивалося захворювання: без анамнезу ІХС, з попередньою стабільною стенокардією, в короткі терміни після перенесеного ІМ, після реваскуляризації міокарда в вигляді АКШ або ЧКВ/стентування [1,2].

1.7 Підсумки огляду літератури і перспективні напрямки досліджень для удосконалення стратифікації ризиків хворих з ГКСбпST

Узагальнюючи вище наведені дані слід зазначити, що пацієнти з ГКСбпST являють собою досить гетерогенну групу. Відповідно повинен застосовуватися персоналізований підхід до вибору методів лікування, як медикаментозного, так і механічних методів реперфузії міокарда ЛШ. Оскільки пацієнти з ГКСбпST мають практично однаковий прогноз порівняно з пацієнтами зі стійкою елевацією сегмента ST, то стратифікація найближчого та віддаленого прогнозу набуває надзвичайно актуального значення, а методи визначення прогнозу потребують подальшої розробки. Особливо це стосується пацієнтів з супутніми захворюваннями, такими як ЦД, АГ, ХХН, анемія тощо. Зважаючи на сучасні підходи до антитромботичної терапії, і одночасне застосування антикоагулянтів, поєднання антитромбоцитарних препаратів, слід надавати увагу пацієнтам з ризиком кровотеч, оскільки кровотечі, на рівні з іншими ускладненнями госпітального і поза госпітального періодів, суттєво впливають на прогноз пацієнтів.

З наукової точки зору є перспективним вивчення у пацієнти ГКСбпST нових маркерів, зокрема таких біомаркерів як ФФВ, ІЛ-6, ліганду CD40, ТНФ альфа тощо, їх прогностичне значення.

Тому визначення маркерів ускладненого перебігу ГКСбпST може мати практичне значення, а можлива корекція таких маркерів може позитивно вплинути на виживання хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Дослідження базується на проспективному спостереженні 490 хворих з ГКСбпST (365 чоловіків та 125 жінок, 74,49% та 25,51% відповідно) віком від 30 до 75 років (середній вік $58,78 \pm 0,44$ роки), які були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска Національної академії медичних наук України».

2.2 Критерії включення в дослідження:

1. Пацієнти з наявністю типового ангінозного больового синдрому в стані спокою тривалістю від 10 до 30 хв протягом останніх 24 год до госпіталізації зі змінами ЕКГ в стані спокою.
2. Зміни на ЕКГ:
 - депресія сегмента ST > 1 мм
 - нестійка елевація сегмента ST > 1 мм
 - інверсія зубця T > 2 мм принаймні в двох суміжних відведеннях
 - відсутність нових змін на ЕКГ (зубець Q) при наявності ІМ анамнезі.
3. У дослідження включали хворих, у яких дестабілізація клінічного стану носила гострий характер і виникла не більше ніж за 72 години до надходження в стаціонар.

2.3 Критерії виключення дослідження:

1. Пошкодження міокарда не ішемічного характеру.
2. Клапанні вади серця.
3. Хронічна серцева недостатність класу NYHA III-IV.
4. Кардіогенний шок.
5. Важка дисфункція печінки (АСТ та/або АЛТ > 3 верхніх граничних значень).
6. Дисфункція нирок (ШКФ < 45 мл/хв).
7. Важкі інфекції.

8. Бронхіальна астма.
9. Гостре порушення мозкового кровообігу протягом останніх 6 міс.
10. Злоякісна пухлина або активний рак.
11. Гострі травми або хірургічні втручання.

Діагноз ГКСбпST встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних обстежень, згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів та уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого МОЗ України [1, 188]. Характеристика пацієнтів, включених в дослідження представлена в таблиці (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика хворих, включених в дослідження

Показник	Кількість
Діагноз: НС	284 (57,96%)
ГІМ без зубця Q	206 (42,04%)
Вік, років	58,78±0,44
Стать: чоловіча	365 (74,49%)
жіноча	125 (25,51%)
Артеріальна гіпертензія	379 (77,35%)
Цукровий діабет II типу	79 (16,12%)
Паління: в теперішній час	167 (34,08%)
в анамнезі	264 (53,88%)
ІХС в анамнезі	355 (72,04%)
Інфаркт міокарда в анамнезі	194 (39,59%)
Серцева недостатність класу NYHA II-III	51 (10,41%)
Ожиріння, ІМТ ≥ 30 кг/м ²	81 (16,53%)
Прийом аспірину до госпіталізації (> 1 тижня)	171 (34,90%)

Примітка: категорійні показники наведено як кількість випадків та відсоток, кількісні показники у вигляді $M \pm m$. ІМТ – індекс маси тіла.

На ЕКГ депресія сегмента ST була зафіксована у 208 (42,45%), інверсія

зубця Т у 277 (56.53%), транзиторна елевація сегмента ST - у 42 (8.6%) хворих.

Клініко-анамнестичні данні оцінювалися за такими показниками: вік, стать, наявність чи відсутність стенокардії в анамнезі, ПІК, аневризма ЛШ в анамнезі, АКШ та ПТКА в анамнезі, спадковий анамнез ССЗ, менопауза (жінки), паління в теперешній час, паління в анамнезі, ЦД, ХСН в анамнезі, гіперліпідемія в анамнезі, інсульт в анамнезі, АСК в анамнезі, БАБ в анамнезі, нітрати в анамнезі, БКК, прийом ліпідзнижуючих препаратів до госпіталізації, інгібітори АПФ, АГ в анамнезі, біль при госпіталізації, застосування наркотичних анальгетиків, ШЕС при поступленні та ШЕС (Lown III-V).

Лабораторні данні оцінювалися за наступними параметрами: загальний аналіз крові, фібриноген, СРБ, ліпідограма, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинін, білірубін, КФК, МБ-КФК, тропонін Т, ФФВ, ФНП-альфа, СЕФР, ІЛ-6, ІЛ-10, CD 40L, CD 40, CD 34.

Результати лікування протягом госпітального періоду представлено в табл. 2.2. ЧКВ було виконано у 61 (12.45%) пацієнтів.

Таблиця 2.2

Лікування пацієнтів протягом госпітального періоду

Вид лікування	n=490
Антитромбоцитарні засоби	490 (100%)
Аспірин	457 (93,27%)
Тієнопіридини	147 (30,00%)
Низькомолекулярні гепарини	357 (72.86%)
Нефракціонований гепарин	78 (15.92%)
Бетаблокатори	404 (82.45%)
Інгібітори АПФ	347 (70.82%)
Нітрати (пероральні)	337 (68.78%)
Нітрати (внутрішньовенні)	311 (63.47%)
Ліпідзнижуючі препарати	209 (42,65%)

Аналіз перебігу госпітального періоду проводився за такими клінічними ознаками: наявність зворотної стенокардії (ЗС), яка оцінювалася як рецидив ангінозного больового синдрому в стані спокою тривалістю понад 10 хв після 24 год від початку стандартної антиангінальної терапії, який вимагав введення наркотичних анальгетиків або додаткової інфузії нітратів; рецидив гострого ІМ або розвиток нового ІМ у хворих з НС; наявність гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) за класифікацією Killip (2 - 4 класу); реєстрація при моніторингу ЕКГ шлуночкових порушень ритму - шлуночкових екстрасистол високих градацій за класифікацією Lown (II-V класу), ідеовентрикулярного ритму, фібриляції шлуночків (ФШ) або стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ); розвиток серцево-судинної смерті (ССС) на протязі госпітального періоду.

Тривалість спостереження становила в середньому $4,86 \pm 0,07$ років.

2.4 Методи дослідження

Для вирішення поставлених у роботі задач всім пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень у повному обсязі.

У всіх пацієнтів було проведено об'єктивне обстеження: антропометричні показники (зріст у м, вага тіла у кг) вимірювалися для визначення індексу маси тіла за формулою Кетле: $\text{індекс маси тіла} = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2$, ($\text{кг}/\text{м}^2$) (ІМТ).

Клінічний перебіг ГІМ оцінювали за кількістю ускладнень госпітального періоду захворювання. Зміни САТ, ДАТ і ЧСС оцінювали на 1, 2, 7 і 10 добу захворювання. Гостру лівошлуночкову недостатність (ГЛШН) реєстрували згідно класифікації Т. Killip [189]. Порушення серцевого ритму реєстрували шляхом добового моніторингу ЕКГ з використанням приліжкових моніторів та центральної моніторної системи InnoCare C/C (компанія Innomed Medical Inc., Угорщина). Також застосовували моніторинг ЕКГ за методом Холтера і варіабельності серцевого ритму за стандартною методикою (холтер-ЕГК фірми Meditech Ltd, Угорщина) [190-192].

Для визначення показників ліпідного спектру крові (ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ), глюкози, АЛТ, АСТ, електролітів, сечової кислоти, загального білірубину, креатиніну в сироватці крові використовували автоматичний біохімічний аналізатор “А - 25”. Для вивчення показників системного запалення та тромбоутворення в госпітальному періоді ГІМ визначали в плазмі крові рівні С-реактивного білку (СРБ), фібриногену, ФНП- α , ІЛ-6, ліганд СД40, СЕФР, ФФВ. Загальноклінічні дослідження, вимірювання рівня біомаркерів проводилось в акредитованих лабораторіях відділу імунології, центральній клініко-біохімічній лабораторії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

Визначення функції нирок визначали згідно з рекомендаціями KDIGO 2012 року (ШКФ за формулою CKD-EPI, MDRD, кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Гоута) [193].

ЕхоКГ дослідження виконували на першу та сьому-десяту добу від розвитку ГІМ на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). Ехокардіографія проводилась за стандартною методикою, що включає 2D-режим, М-режим і доплерографію. Кінцево-діастолічний (КДО), кінцево-систолічний (КСО) об'єми ЛШ розраховувалися за допомогою метода суми дисків Сімпсона, індексовані показники КДО (КДІ) як відношення їх абсолютних значень до площі поверхні тіла. [194].

$$\text{КДІ} = \text{КДО} : \text{Р},$$

$$\text{КСІ} = \text{КСО} : \text{Р},$$

де КДІ – кінцево-діастолічний індекс; КДО – кінцево-діастолічний об'єм; КСІ – кінцево-діастолічний індекс; КСО – кінцево-діастолічний об'єм; Р - площа поверхні тіла.

Фракція викиду (ФВ) ЛШ обчислювали за формулою:

$$\text{ФВ} = \frac{\text{УО} - \text{КДО}}{\text{УО}} \cdot 100\%$$

де ФВ - фракція викиду, УО - ударний об'єм; КДО - кінцево-діастолічний

об'єм шлуночка.

Фракцію укорочення лівого шлуночка (FS, ФУ%) було розраховано за допомогою формули: $\text{ФУ\%} = \frac{\text{КДР} - \text{КСР}}{\text{КДР}} \times 100$, де КДР - кінцево-діастолічний та КСР - кінцево-систолічний розміри ЛШ.

Імпульсно-хвильова доплерографія в апікальній 4-камерній позиції використовувалася для отримання трансмітрального приносного антероградного діастолічного потоку та його швидкостей [195]. Пробний об'єм встановлювався між кінчиками стулок під час діастолі. Записи спектрів трансмітральних швидкостей отримували на швидкості 50 мм/с, а значення виводили з усереднення вимірів 3 послідовних циклів. Виміри трансмітрального діастолічного кровотоку включали швидкості піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), співвідношення швидкостей Е/А, час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT), та IVRT, що розраховувався після розміщення курсору постійно-хвильового доплеру на межі виносного та приносного трактів ЛШ так, щоб водночас відобразити систолічний кровоток викиду у виносний тракт ЛШ та початок діастолічного трансмітрального кровотоку [195].

Імпульсно-хвильова тканинна доплерографія із апікального доступу використовували для отримання швидкостей руху мітрального кільця. Пробний об'єм встановлювали на латеральному сегменті мітрального кільця в межах 1 см від прикріплення стулок. Запис швидкісних спектрів проводили на швидкості розгортки сигналу 50 мм/с наприкінці видиху. Вимірювали систолічну (S), а також ранню (e') та пізню (a') діастолічні швидкості. Після отримання швидкостей трансмітрального потоку та руху мітрального кільця розраховували співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення (Е) до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця e' (Е/Е'), що є важливим показником у визначенні тиску наповнення ЛШ [196].

Інтервенційні втручання (коронаровентрикулографія, ангіопластика, стентування) проводились згідно зі стандартною методикою у відділенні

інтервенційної кардіології та рентгенхірургії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

Загально-клінічні дослідження, вимірювання рівня біомаркерів проводилось в акредитованих лабораторіях відділу імунології, централізованій клініко-біохімічній лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

Використані ультразвукові апарати, автоматичний біохімічний аналізатор, аналізатор-фотометр імуноферментний, система добового моніторингу ЕКГ, сфігмоманометр, ваги та ростомір проходили державну повірку в ДП «Укрметртестстандарт». Тест-системи зареєстровані в Державному реєстрі згідно Закону України «Медичні вироби».

2.5 Кінцеві точки

В дослідженні вивчали такі кінцеві точки:

1 – протягом госпітального періоду: серцево-судинна смерть (ССС), ІМ (трансформація ГКС в ІМ із зубцем Q), рецидив ІМ, персистуюча ГЛШН та комбіновані кінцеві точки: СССР/ІМ, СССР/ІМ/рецидив ІМ, СССР/ІМ/ГЛШН, СССР/ІМ/ рецидив ІМ/ГЛШН.

2 – протягом тривалого спостереження: СССР, ІМ, НС, СН, інсульт та комбіновані кінцеві точки: СССР/ІМ, СССР/ІМ/НС, СССР/ІМ/НС/СН, СССР/ІМ/НС/СН/інсульт). Тривале спостереження включало аналіз даних про розвиток кінцевих точок через рік, три роки та п'ять років після ГКС.

Для віддаленого аналізу настання КТ через рік були доступні дані 94,9%, три роки – 89,4% та п'ять років - 83,3%.

2.6 Статистичні методи обробки результатів досліджень

Математична обробка отриманих результатів проведена на персональному комп'ютері з використанням програм статистичної обробки Microsoft Office Excel та SPSS v.13.0. Всі кількісні показники подано у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього. Для показників, що характеризують якісні ознаки, вказували

абсолютне число і відносну величину у відсотках (%). Оцінку відповідності розподілу кількісних даних закону нормального розподілу при обстеженні хворих за віком та статтю проводили за критерієм Шапіро-Уїлка. При порівнянні даних використовували t-критерій Стюдента, непараметричний тест Уїлкоксона, тест Фішера, χ^2 -тест Мантел-Хенсела, із визначенням співвідношення ризиків (СР), довірчих інтервалів (ДІ) та їх достовірності. Для виявлення кореляційних зв'язків між показниками використовувався тест Спірмена. Самостійний вплив ФР на перебіг госпітального періоду ІМ оцінювався за допомогою покрокового багатофакторного логарифмічного регресійного аналізу. Вплив ФР на розвиток кінцевих точок вивчали за допомогою аналізу Каплана-Мейера, лог-ранк тесту, багатофакторного регресійного аналізу Кокса та логістичної регресії і створення ROC-кривих. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона, в залежності від характеру ознак, що порівнювали. Визначали також діагностичну цінність методів – достовірність, точність, чутливість, специфічність. Значення $P < 0,05$ вважали статистично значущим.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ МАРКЕРИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ З ГКСбпСТ НА ЕКГ

В аналіз було включено 490 хворих з ГКСбпСТ на ЕКГ (365 чоловіків і 125 жінок, 74,49 % і 25,51 % відповідно у віці від 30 до 75 років (середній вік $58,78 \pm 0,44$ років).

За даними епідеміологічних досліджень, реєстрів та рандомізованих клінічних випробувань останніх років у хворих з ГКСбпСТ на ЕКГ виявляють принаймні 1 з 4-х модифікованих ФР ССЗ: АГ, паління, дисліпідемію чи ЦД [197, 198]. Серед включених в дослідження пацієнтів 77,35 % мали АГ в анамнезі, палили на момент госпіталізації 34,08 % хворих і 53,88 % палили в минулому (табл.3.1). Ожиріння ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$) була виявлена у 16,51 % осіб, гіперліпідемія - у 25,31 %, ЦД II типу - у 16,12 % хворих. Постінфарктний кардіосклероз (ПК) був виявлений у 39,59 % хворих, при цьому перкутанні втручання проводилися в минулому тільки у 2,45 %, АКШ у 3,45 % пацієнтів. Менше 11 % пацієнтів страждали від ХСН до госпіталізації.

Біля 35 % пацієнтів до госпіталізації постійно приймали АСК, 34,90 % БАБ, 32,45 % іАПФ, 13,06 % БКК і 38,35 % нітрати. Незважаючи на те, що майже 80 % пацієнтів до госпіталізації мали АГ, антигіпертензійні препарати приймало менше 50 % хворих.

Попри те, що ПК був виявлений у близько 40 % хворих, статинотерапію до госпіталізації отримували тільки 4,45 % пацієнтів. Ці дані відображають реальну клінічну практику.

Аналіз перебігу госпітального періоду проводився за такими клінічними ознаками: наявність ЗС; рецидив гострого ІМ або розвиток нового ІМ у хворих з НС; наявність ГЛШН за класифікацією Т.Killip (2 - 4 класу); реєстрація при моніторингу ЕКГ шлуночкових порушень ритму, а саме шлуночкових екстрасистол за класифікацією B.Lowp (II-V класу), ШТ; розвиток ССС протягом госпітального періоду Додаток Д1.

Під терміном ЗС мали на увазі рецидивування ангінозного больового

синдрому в стані спокою тривалістю понад 10 хв. після 24 год від початку стандартної антиангінальної терапії, який вимагав введення наркотичних анальгетиків або додаткової інфузії нітратів.

При надходженні до стаціонару у 64,08 % пацієнтів спостерігалися типові ангінозні болі, у 30,61 % розвинувся рецидив больового синдрому після першої доби, у 13,45 % осіб виникла потреба у використанні наркотичних анальгетиків. ГЛШН була наявною у 4,29 % пацієнтів при надходженні до стаціонару, а протягом стаціонарного періоду ГЛШН реєструвалася у 6,53 % пацієнтів. Госпітальна летальність склала 1,22 %, рецидив ІМ або ССС в госпітальному періоді спостерігали у 2,45 % пацієнтів. За даними світової літератури рецидивуючий ангінозний біль, тахікардія, гіпотензія, СН і мітральна недостатність є предикторами поганого прогнозу і вимагають швидкої діагностики і активного лікування [1,2]. Таким чином близько 35 % хворих з рецидивами больового синдрому і СН у нашому дослідженні вже на час надходження до стаціонару мали високий ризик розвитку ускладнень протягом госпітального періоду.

Існує думка, що перебіг захворювання у віддаленому періоді після ГКСбпST має однаковий прогноз. На наш погляд це досить гетерогенна група, пацієнти можуть мати різні прогнози, тому ми поділили хворих на групи відповідно до клінічного діагнозу (ІМ без зубця Q або НС). Діагноз ГІМ без зубця Q був встановлений у 42,04 % пацієнтів. У більшості хворих проведене лікування призвело до стабілізації стану і зупинки прогресування хвороби.

При ГКСбпST, а саме при ІМ без зубця Q ішемія міокарда як правило більш виражена і більш тривала, що призводить до пошкодження кардіоміоцитів, яке проявляється підвищенням біомаркерів, як свідчення некрозу міокарда. У частини хворих на ЕКГ з'являється Q-хвиля, у крові підвищуються біомаркери некрозу міокарда і в такому випадку діагностується ІМ із зубцем Q.

Тому із загальної групи хворих з ГКСбпST ми окремо виділили пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІМ без зубця Q та групу пацієнтів з НС, з метою оцінки ускладнень госпітального періоду та віддаленого

прогнозу в цих підгрупах Додаток Д2.

Як показав аналіз, хворі з ГКСбпST, яким було встановлено діагноз ІМ в порівнянні з хворими з НС частіше були чоловічої статі (85,92 % проти 65,49%, $p < 0,0001$), палили на момент госпіталізації або в минулому (41,75 % проти 29,23 %, $p < 0,009$ і 65,05 % проти 50,35 %, $p < 0,002$, відповідно). У цій підгрупі хворих у 34,47 % стенокардія розвинулася вперше (порівняно 23,59 % в групі з НС, $p = 0,013$), у 14,08 % була відсутня клінічна стабілізація (проти 5,63 %, $p = 0,003$), а 17,48 % з них треба було введення наркотичного аналгетика (проти 8,45 %, $p < 0,009$). У той же час у більшості хворих з діагнозом НС відбувалася явна стабілізація клінічного стану (94,37% проти 85,92%, $p = 0,003$, ВШ=0,35, 95% ДІ 0,18-0,69). У підгрупі хворих ІМ без зубця Q при надходженні до стаціонару частіше ніж в групі з НС розвивалася ШЕ, в тому числі високих градацій (17,96 проти 9,51%, $p = 0,02$ і 7,77 проти 1,76%, $p = 0,004$, відповідно), а також ГЛШН (7,28 проти 2,46 %, $p = 0,022$, відповідно) [199].

За даними нашого дослідження чоловіча стать в 3 рази збільшувала шанс розвитку ІМ (ВШ=3,18 (95 % ДІ 1,95-5,19), $p = 0,0001$), а паління більш ніж в 1,5 рази (ВШ=1,86 [95 % ДІ 1,75-2,76], $p = 0,002$). Вперше виникла стенокардія збільшувала шанс розвитку ІМ в 1,7 рази (ВШ=1,70 [95 % ДІ 1,12-2,59], $p = 0,013$). Цікавим фактом виявилось те, що прогресуюча стенокардія, ПМК і застосування нітратів в анамнезі не збільшували шанс розвитку ІМ без зубця Q при ГКС без стійкої підйому сегмента ST (ВШ=0,59 (95 % ДІ 0,39-0,90), $p = 0,013$; ВШ=0,62 [95 % ДІ 0,42-0,91], $p = 0,015$; ВШ=0,66 (0,45-0,97), $p = 0,034$ відповідно). Частота важких ускладнень протягом госпітального періоду була вище серед хворих з встановленим діагнозом ІМ [200].

Відношення шансів таких ускладнень в госпітальному періоді, як ГЛШН при поступленні, персистуюча ГЛШН, ШЕС, в тому числі високих градацій, відсутність стабілізації клінічного стану, рецидив ІМ було в 2-5 рази вище серед хворих з ГКСбпST, яким було встановлено діагноз ІМ.

Таким чином, хворі на ІМ і НС відрізняються по клініко-

анамнестичним характеристикам і перебігу госпітального періоду. Чоловіча стать, паління в анамнезі, вперше виявлена стенокардія істотно збільшують шанс розвитку ІМ без зубця Q серед хворих з ГКСбпST. Ризик розвитку таких ускладнень, як ГЛШН і персистуюча ГЛШН, ШЕ, рецидив ІМ в госпітальному періоді в 2-5 рази вище у хворих з ІМ, ніж у хворих з НС. Тому при вивченні незалежних ФР несприятливого прогнозу при ГКСбпST, при проведенні статистичного аналізу дані про встановлений діагноз (НС або ІМ) були враховані і включені в покроковий регресійний аналіз.

3.1 Рецидивуючий больовий синдром (зворотня стенокардія).

Рецидивуючий больовий синдром є несприятливою прогностичною ознакою у хворих з ГКС. Причому ангінозний біль в стані спокою має більше значення щодо негативного прогнозу, чим біль в грудній клітці при фізичному навантаженні [8,9,13,201].

За даними дослідження рецидив больового синдрому тривалістю понад 10 хв. після 1-ї доби госпітального періоду спостерігався у 30,61 % хворих з ГКСбпST Додаток Д1. При цьому вік, ІМТ, діагноз ІМ без зубця Q, спадковість по ССЗ, гіперліпідемія не впливали на рецидивування больового синдрому. Чоловіча стать і паління при госпіталізації або в анамнезі не збільшували шанс розвитку ЗС (ВШ=0,52 (95 % ДІ 0,33-0,80), $p=0,003$; ВШ=0,51 (95 % ДІ 0,33-0,78), $p=0,003$; ВШ=0,57 (95 % ДІ 0,38-0,86), $p=0,008$, відповідно). ЦД II типу, ХСН в анамнезі, прийом БАБ і нітратів, АТТ до госпіталізації частіше сприяли розвитку ЗС, ніж відсутність цих ФР (45,21 та 31,06%, $p=0,021$; 52,94 та 30,85%, $p=0,002$; 43,13 та 27,86%, $p=0,001$; 44,68 та 25,00% $p=0,001$; 45,03 та 26,02%, $p=0,001$). У хворих з вперше виниклою стенокардією рідше виникав рецидив больового синдрому після 1-ї доби від моменту госпіталізації (24,39 та 36,59% без ФР, $p=0,01$), тоді як прогресуюча стенокардія частіше приводила до виникнення ЗС (24,39 % та 36,91 % в групі зі ЗС, $p=0,01$) Додаток Д3 [200].

Біль при надходженні, а також застосування наркотичних анальгетиків також частіше асоціювалася зі ЗС (ВШ=1,67 (95 % ДІ 1,09-2,57), $p=0,02$ і ВШ=4,51 (95 % ДІ 2,47-8,21), $p<0,001$, відповідно).

У хворих з рецидивом больового синдрому частіше розвивалася персистуюча ГЛШН (17,69 % порівняно з 1,19 %, $p<0,001$). Додатковий ризик розвитку ЗС збільшувався в 17,93 рази на тлі персистуючої ГЛШН (95 % ДІ (5,29-60,83) $p<0,001$), в 20,77 рази на тлі комбінованої КТчк персистуюча ГЛШН/ІМ або ССС протягом госпітального періоду (95 % ДІ (6,17-69,92) $p<0,001$), на тлі комбінованої КТчк ШЕС/ГЛШН/ІМ або ССС в 5,51 рази (95% ДІ 2,21-11,20, $p<0,001$) [200].

Дослідження рівня ряду імунологічних показників таких як імуноглобуліни, визначення рівня супероксиданіону, каталази, мієлопероксидази, ІЛ-10 не дало достовірних розбіжностей у хворих з ускладненим перебігом ГКСбпСТ госпітального періоду [202, 203].

Покроковий логарифмічний регресійний аналіз з урахуванням статі, віку, діагнозу, наявності стенокардії, паління, ПІК, ЦД II типу, АГ, ХСН в анамнезі, наявності больового синдрому при госпіталізації, частоти застосування наркотичних анальгетиків, ШЕС високих градацій показав, що найбільш важливими незалежними ФР розвитку рецидиву больового синдрому після 1-ї доби у хворих з ГКСбпСТ є ХСН (ВШ=2,18 [95 % ДІ 1,13-4,24], $p=0,02$), АГ в анамнезі (ВШ=2,01 [95 % ДІ 1,15-3,54], $p=0,015$), а також використання наркотичних анальгетиків для зняття больового синдрому (ВШ=4,19 [95 % ДІ 2,18-8,04], $p=0,0002$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Покроковий логарифмічний регресійний аналіз факторів розвитку больового синдрому тривалістю понад 10 хв після 1-ї доби (зворотньої стенокардії) у хворих з ГКСбпСТ (з урахуванням статі, віку, діагнозу, наявності стенокардії, паління, ПІК, ЦД II типу, АГ, ХСН в анамнезі, наявності больового синдрому та ШЕС (Lowp III-V) на час госпіталізації, частоти застосування наркотичних анальгетиків

Фактори ризику	P	ВШ	95 % ДІ	
ХСН в анамнезі	0,0209	2,18	1,13	4,24
Паління	0,0620	0,66	0,43	1,02
АГ в анамнезі	0,0146	2,01	1,15	3,54
Застосування наркотичних анальгетиків	0,0002	4,19	2,18	8,04

3.2 Рефрактерна стенокардія. Основна ознака ефективного лікування ГКС – стабілізація клінічного стану хворого, тобто больового синдрому, стабілізація гемодинаміки, нормалізація ЕКГ. Відсутність стабілізації вказує на несприятливий перебіг захворювання. Ми проаналізували взаємозв'язок відсутності стабілізації клінічного стану хворого з ФР та перебігом госпітального періоду у хворих ГКСбпST Додаток Д4.

За даними проведеного дослідження досягти стабілізації клінічного стану вдавалося рідше у хворих з ГКСбпST > 65 років, ніж у більш молодих осіб (18,75 % та 5,79 % $p < 0,001$), при наявності спадковості по ІХС (21,74 % та 8,39 %, $p = 0,047$), а також при ХСН, ПІК і АГ в анамнезі (17,65 % та 7,97 %, $p = 0,045$; 13,68 % та 5,60 %, $p = 0,006$; 10,95 % та 2,94 % $p = 0,023$ порівняно без ФР, відповідно). До розвитку ГКС такі хворі частіше приймали АСК, нітрати і іАПФ (14,04 % та 5,95 %, $p = 0,007$; 13,30 % та 5,95 %, $p = 0,034$; 13,70 % та 6,80%, $p = 0,024$, відповідно), що відображає наявність СС патології в анамнезі. Вік > 65 років збільшував шанс відсутності стабілізації стану хворого в 3,75 рази (95% ДІ 1,84-7,66, $p < 0,001$), ПІК в 2,67 рази (95 % ДІ 1,29-5,57, $p = 0,006$), спадковість по ІХС в 3,03 рази (95 % ДІ 1,00-9,39, $p = 0,047$), ХСН майже в 2,5 рази (ВШ = 2,48 [95 % ДІ 1,02-5,89], $p = 0,045$), а АГ в анамнезі в 4 рази (ВШ = 4,06 [95 % ДІ 1,17-16,88], $p = 0,023$). Діагноз ІМ без зубця Q також частіше встановлювався хворим з рефрактерною стенокардією: 14,13 та 5,47%, $p = 0,03$, відповідно. У цих хворих прогресуюча стенокардія до госпіталізації і рецидив больового синдрому після 1-ї доби на госпітальному етапі лікування частіше сприяли дестабілізації стану хворого (11,67 та 2,44 % без ФР, $p = 0,005$ і 25,17 та 1,02% без ФР, $p < 0,001$). В цієї групі хворих частіше використовували наркотичні аналгетики (37,04 та 5,18%, відповідно, $p < 0,0001$) [199].

Таким чином, вік > 65 років, спадковість по ІХС, ХСН, ПІК або АГ в анамнезі, лікування з приводу ССЗ, прогресуюча стенокардія до госпіталізації і ЗС після госпіталізації сприяють відсутності стабілізації стану у пацієнта з ГКСбпST. При багатосудинному ураженні КА при КАГ шанс

виявити рефрактерну стенокардію збільшувався більш ніж в 9 разів (ВШ = 9,65 [95 % ДІ 1,20-77,75], $p=0,027$).

За даними регресійного аналізу незалежними ФР, що збільшували шанс розвитку рефрактерної стенокардії, у хворих з ГКСбпST є вік > 65 років (ВШ = 2,76 [95 % ДІ 1,35-5,63], $p=0,005$), сімейний анамнез ІХС (ВШ = 3,77 [95% ДІ 1,14-12,51], $p=0,03$), прогресуюча стенокардія до госпіталізації (ВШ = 4,47 [95 % ДІ 1,28-15,64], $p=0,019$), з урахуванням факторів віку, діагнозу, наявності прогресуючої стенокардії або стенокардії, яка виникла вперше, наявності ПІК, АГ, ХСН в анамнезі, спадковості по ІХС, больового синдрому при госпіталізації і ШЕС високих градацій при надходженні. Якщо у хворого ГКС трансформується в ІМ без зубця Q, ризик рефрактерної стенокардії збільшується в понад 3 рази (ВШ=3,30 [95% ДІ 1,59-6,82], $p=0,001$)(табл.3.2).

Таблиця 3.2

Покроковий логарифмічний регресійний аналіз частоти розвитку рефрактерної стенокардії (з урахуванням віку, діагнозу, наявності прогресуючої стенокардії або стенокардії, яка виникла вперше, ПІК, сімейного анамнезу, АГ, ХСН в анамнезі, наявності больового синдрому при госпіталізації, ШЕС (Lawn 3-5) при госпіталізації)

Фактор ризику	P	ВШ	95,0 % ДІ	
Діагноз ІМ	0,0013	3,30	1,59	6,82
Прогресуюча стенокардія	0,0191	4,47	1,28	15,64
Сімейний анамнез ІХС	0,0300	3,77	1,14	12,51
Артеріальна гіпертензія	0,1150	2,73	0,78	9,48
Вік старше 65 років	0,0053	2,76	1,35	5,63

3.3 Персистуюча ГЛШН протягом госпітального періоду. За даними ряду авторів ГЛШН є частим і суттєвим ускладненням ГКС, яке асоціюється з 3-4-х разовим збільшенням частоти госпітальної летальності і 6-ти місячної смертності, не залежно від типу ГКС. В одному з досліджень госпітальна летальність склала 24 % серед пацієнтів з ІМ, ускладненим ГЛШН [204]. У

інших дослідженнях показано, що розвиток ГЛШН погіршує подальший прогноз захворювання [167].

Ми проаналізували частоту розвитку ГЛШН (Killip II-IV) протягом 48 год і більше, або розвиток ГЛШН на 3-ю добу госпіталізації, в залежності від наявності ФР ССЗ, клінічного перебігу захворювання до госпіталізації і перебігу госпітального періоду. За нашими даними у хворих > 65 років частіше розвивається персистуюча ГЛШН ніж у більш молодих (11,61 % та 3,96 %, ВШ=3,15 (95 % ДІ 1,41-7,02), $p=0,007$). Діагноз ІМ без зубця Q частіше приводив до персистуючої ГЛШН, ніж НС (9,78 % та 3,13 %, ВШ=3,36 [95 % ДІ 1,43-7,91] $p=0,05$). Прогресуюча стенокардія до госпіталізації збільшувала шанс розвитку персистуючої ГЛШН в 10 разів (ВШ=10,45 (95 % ДІ 1,4-37,95], $p=0,022$), тоді як вперше виникла стенокардія не мала суттєвого впливу на розвиток цього ускладнення (ВШ=0,11 (95 % ДІ 0,02-0,83), $p=0,005$). У хворих з ЦД II типу додатковий ризик розвитку персистуючої ГЛШН збільшувався в 3,5 рази (ВШ = 3,48 (95 % ДІ 1,51-8,02), $p=0,003$), тоді як АГ, ХСН в анамнезі і паління достовірно не впливали на ризик цього ускладнення Додаток Д5.

У хворих, які приймали до госпіталізації АСК, нітрати і іАПФ частіше реєструвалася персистуюча ГЛШН (9,36 % та 3,72 %, $p=0,022$; 9,57 % та 3,17 %, $p=0,01$; 9,59 % та 4,08 %, $p=0,001$, відповідно). Тобто це були початково важчі хворі, які отримували лікування з приводу ССЗ в анамнезі. Ми частіше спостерігали персистуючу ГЛШН у хворих з больовим синдромом при надходженні до стаціонару (8,10 % та 1,92 % без ФР, $p=0,02$, ВШ = 4,35 (95 % ДІ 1,28-14,72), ЗС (15,65 % та 1,02 % без ФР, $p=0,001$, ВШ = 17,68, 95 % ДІ 5,21-59,98), у пацієнтів, яким частіше призначалися наркотичні аналгетики для купірування больового синдрому (29,63 та 2,07 % без ФР, $p=0,001$, ВШ = 17,68, 95 % ДІ 5,21-59,98). Стабілізація стану достовірно частіше асоціювалася з відсутністю персистуючої ГЛШН (2,50 та 40,00 % з ФР, $p=0,001$), тоді як ШЕС під час госпіталізації, в тому числі ШЕС високих градацій (Lown III-V) з розвитком цього ускладнення (18,97 та 3,93 % без ФР, $p=0,001$, і 27,78 та 4,98%, $p=0,001$, відповідно). Персистуючу ГЛШН також

частіше виявляли у хворих з систолічною дисфункцією ЛШ на 1-у добу (17,39 та 4,21%, $p=0,015$). Таким чином, вік > 65 років, прогресуюча стенокардія, рецидивуючий больовий синдром і використання наркотичних анальгетиків для його усунення, ЦД, попереднє лікування з приводу ССЗ, діагноз ІМ без зубця Q, систолічна дисфункція ЛШ на 1-у добу і розвиток ШЕС асоціюються з підвищеним ризиком розвитку у хворого ГЛШН [200].

Покроковий регресійний аналіз частоти реєстрації персистуючої ГЛШН (Killip II-IV) у хворих ГКСбпСТ з урахуванням віку, діагнозу, паління, наявності прогресуючої стенокардії або стенокардії, яка виникла вперше, наявності ПМК, АГ, ХСН, ЦД II типу в анамнезі, больового синдрому при госпіталізації, ШЕС високих градацій (Lown III-V) при надходженні, наявності ознак ішемії на ЕКГ показав, що незалежний вплив на розвиток персистуючої ГЛШН мають ЦД в анамнезі, встановлений діагноз ІМ без зубця Q, прогресуюча стенокардія до госпіталізації, ШЕС під час надходження та ішемія міокарда за даними ЕКГ. Так, наявність у хворого з ГКС прогресуючої стенокардії до госпіталізації збільшує додатковий ризик розвитку персистуючої ГЛШН в 11,6 рази ($p=0,02$), ЦД в анамнезі в 3 рази ($p=0,02$), ішемія на ЕКГ в 5 разів ($p=0,005$), а ШЕС майже в 6 разів ($p=0,0002$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Покроковий логарифмічний регресійний аналіз частоти реєстрації персистуючої ГЛШН (Killip II-IV) у хворих з ГКСбпСТ (з урахуванням віку, діагнозу, паління, наявності прогресуючої стенокардії або стенокардії, яка виникла вперше, наявності ПМК, АГ, ХСН, ЦД II типу в анамнезі, больового синдрому при госпіталізації, ШЕС високих градацій (Lown III-V) при надходженні, наявності ознак ішемії на ЕКГ)

Фактор ризику	P	ВШ	95 % ДІ	
Діагноз ІМ без зубця Q	0,0164	3,20	1,24	8,29
Прогресуюча стенокардія	0,0203	11,60	1,46	91,87
Цукровий діабет	0,0197	3,23	1,21	8,67
ШЕС при госпіталізації	0,0002	5,96	2,30	15,49
Ішемія міокарда на ЕКГ	0,0047	5,32	1,67	16,94

3.4 Частота розвитку ІМ у пацієнтів з НС та частота рецидивів ІМ у пацієнтів з ІМ протягом госпітального періоду.

Ми проаналізували частоту розвитку ІМ у хворих з НС і рецидивуючого ІМ у хворих з встановленим діагнозом ІМ без зубця Q у 490 хворих з ГКС. За нашими даними в групі хворих > 65 років було більше пацієнтів, у яких розвинувся рецидив ІМ, ніж в групі молодших осіб (6,25 та 1,52 %, $p=0,015$). Діагноз ІМ без зубця Q при надходженні також частіше сприяв рецидиву ІМ (4,89 та 1,17 %, $p=0,029$). Вік > 65 років збільшував шанс розвитку рецидиву ІМ в 4,27 рази (ВШ=4,27 [95 % ДІ 1,33-13,72], $p=0,015$), встановлений діагноз ІМ без зубця Q збільшував ризик в 4,34 рази (ВШ = 4,34 [95 % ДІ 1,16-16,25], $p=0,029$). Дисліпідемія частіше виявлялася у хворих з рецидивом ІМ, однак різниця показників була не достовірна, проте ми включили цей показник в багатофакторний аналіз. Такі ФР, як чоловіча стать, АГ, ЦД або ХСН в анамнезі, сімейний анамнез ІХС не впливали на частоту розвитку рецидиву ІМ Додаток Д6 [200].

Додатковий ризик рецидиву ІМ істотно збільшувався у хворих з ШЕС під час госпіталізації ($p=0,007$), в тому числі з ШЕС високих градацій (Lown III-V) ($p=0,044$), у хворих з рецидивом больового синдрому протягом 1-ї доби госпітального періоду (8,16 та 0,0%, $p=0,001$) і в групі пацієнтів, які потребували введення наркотичних анальгетиків (16,67 % та 0,52 %, $p=0,001$) на відміну від хворих без ФР. У хворих без рецидиву больового синдрому випадків розвитку ІМ у хворих з НС або рецидивуючого ІМ у хворих з встановленим діагнозом ІМ без зубця Q зареєстровано не було. При застосуванні наркотичних анальгетиків шанс рецидиву ІМ склав 37,10 (95 % ДІ 7,77-77,10, $p=0,001$).

Покроковий регресійний аналіз частоти розвитку ІМ в госпітальному періоді у хворих з НС або рецидиву ІМ у хворих з ІМ без зубця Q, з урахуванням віку, діагнозу, гіпреліпідемії в анамнезі, наявності больового синдрому при госпіталізації, ШЕС високих градацій (Lown III-V) при надходженні, показав, що найбільше значення в розвитку рецидиву ІМ мають гіперліпідемія в анамнезі або/і виявлена при надходженні (ВШ = 3,54, 95 %

ДІ 1,05-12,00, $p=0,042$) і вік > 65 років (ВШ = 4,32, 95 % ДІ 1,27-14,69], $p=0,019$). Маркером ризику також є ШЕС під час надходження (ВШ = 4,54, 95 % ДІ 1,31-15,78, $p=0,017$) (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Покроковий регресійний аналіз частоти розвитку ІМ в госпітальному періоді у хворих з НС або рецидиву ІМ у хворих з ГІМ без зубця Q (з урахуванням віку, діагнозу, гіпреліпідемії в анамнезі, наявності больового синдрому при госпіталізації, ШЕС високих градацій (Lown III -V) під час надходження до стаціонару)

Фактор ризику	P	ВШ	95 % ДІ	
Діагноз ІМ без зубця Q	0,0921	3,22	0,83	12,58
Дисліпідемія	0,0422	3,54	1,05	12,00
ШЕС при госпіталізації	0,0173	4,54	1,31	15,78
Вік >65 років	0,0189	4,32	1,27	14,69

3.5 Госпітальна летальність. Для оцінки впливу ФР і перебігу госпітального періоду на КТчк була проаналізована госпітальна летальність у всіх хворих з ГКСбпST на ЕКГ. Госпітальна летальність склала 1,22 %. У хворих, яким діагностували ІМ без зубця Q, частіше наставала ССС, однак різниця показників з пацієнтами з НС була не достовірною Додаток Д7. Чоловіча стать, АГ, ЦД, дисліпідемія, паління, ХСН в анамнезі, сімейний анамнез ССЗ, ІМТ >30 кг/м², медикаментозна терапія до госпіталізації не впливали на госпітальну летальність.

Рецидивування больового синдрому після 1-ї доби ГКС було пов'язано з ризиком госпітальної летальності та спостерігалось у всіх померлих. ССС наступила у 4,08 % ($n=6$) хворих зі ЗС, в той час як у пацієнтів без цього фактора ризику не було жодного випадку смерті ($p=0,002$). ССС смерть в госпітальному періоді спостерігалася частіше у пацієнтів, яким для купірування больового синдрому було необхідне введення наркотичних анальгетиків (9,26 % та 0,26 %, $p=0,001$, ВШ=37,96, 95 % ДІ 4,35-131,66). ШЕС під час госпіталізації збільшувала шанс розвитку госпітальної смерті в 6,89 раз (ВШ=6,89, 95 % ДІ 1,36-34,99, $p=0,038$), в тому числі ШЕС високих

градацій в 13,06 рази (ВШ=13,06, 95 % ДІ 2,23-36,33, $p=0,022$).

На підставі даних багатофакторного регресійного аналізу було показано, що найбільш істотним незалежним чинником ризику госпітальної летальності у хворих з ГКСбпST є використання наркотичних анальгетиків для купірування больового синдрому (ВШ=15,96, 95% ДІ3,92-129,91, $p=0,015$). Істотно збільшує ризик розвитку ССС в госпітальний період ШЕС на час надходження до стаціонару (ВШ = 9,82, 95 % ДІ 1,28-75,04, $p=0,028$) (табл. 3.5) [200].

Таблиця 3.5

Покроковий логарифмічний регресійний аналіз факторів ризику госпітальної летальності у хворих з ГКСбпST (з урахуванням віку, діагнозу, ПІК в анамнезі, наявності больового синдрому із застосуванням наркотичних анальгетиків, ГЛШН при госпіталізації, ШЕС при госпіталізації)

Фактор ризику	Р	ВШ	95 % ДІ	
Застосування наркотичних анальгетиків	0,0015	15,96	3,92	129,91
ШЕС при госпіталізації	0,0277	9,82	1,28	75,04
Чоловіча стать	0,1025	0,18	0,02	1,40

3.6 Комбінована КТ: ССС на госпітальному етапі та розвиток чи рецидив ІМ.

Для більш точної оцінки ФР розвитку ускладнень протягом госпітального періоду ми дослідили кілька комбінованих КТ. Зокрема ми аналізували дані по ССС на госпітальному етапі, розвиток ІМ у хворих з НС або рецидиву ІМ у хворих з ІМ без зубця Q (ССС/ІМ/рецидив ІМ). За нашими даними у хворих з ІМ без зубця Q КТ ССС/ІМ/рецидив ІМ реєструвалася значно частіше, ніж у хворих з НС (5,43 та 1,17% відповідно, $p=0,02$, ВШ= 4,85, 95%ДІ1,32-17,87). Вік>65 років збільшував шанс розвитку КТ ССС/ІМ/рецидив ІМ в 3,5 рази (ВШ=3,54, 95 % ДІ 1,16-10,78, $p=0,046$) Додаток Д8.

На фоні рецидиву больового синдрому після першої доби ГКС у 8,84 % пацієнтів була зареєстрована комбінована КТ ССС/ІМ/рецидив ІМ, тоді як у хворих без ознак ЗС не було жодного випадку КТ. Використання наркотичних анальгетиків для купірування больового синдрому асоціювалось

з різким збільшенням додаткового ризику розвитку КТ ССС/ІМ/рецидив ІМ в 42 рази (ВШ=42,16, (95 % ДІ 8,95-98,63), $p=0,001$). ШЕС при госпіталізації, особливо високих градацій, збільшували шанс розвитку комбінованої КТ в 6 та 8 разів відповідно ($p<0,01$ в обох випадках).

Однак, після проведення регресійного аналізу даних з урахуванням віку, діагнозу, наявності ПІК, ХСН в анамнезі, ГЛШН при госпіталізації, застосування наркотичних анальгетиків для купірування больового синдрому, наявності ШЕС на час госпіталізації, лише такі ФР, як використання наркотичних анальгетиків та ШЕС на час госпіталізації зберігали свій негативний вплив на розвиток КТ ССС/ІМ/рецидив ІМ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Покроковий логарифмічний регресійний аналіз частоти розвитку КТчк ССС/ІМ/рецидив ІМ - (з урахуванням віку, діагнозу, наявності ПІК, ХСН в анамнезі, ГЛШН при госпіталізації, застосування наркотичних анальгетиків для купірування больового синдрому, наявності ШЕС при госпіталізації)

Фактор ризику	P	ВШ	95 % ДІ	
Вік >65 років	0,0939	2,91	0,83	10,16
Застосування наркотичних анальгетиків	0,0004	24,96	6,38	97,71
ШЕС при поступленні	0,0079	5,75	1,58	20,89

3.7 Комбінована КТ: ССС, персистуюча ГЛШН, рецидив або розвиток ІМ

Аналіз розвитку комбінованої КТчк, яка включає в себе ССС протягом госпітального періоду, персистуючу ГЛШН, рецидив або розвиток ІМ (ССС/персистуюча ГЛШН/ІМ/рецидив ІМ) у хворих з ГКСбпST на ЕКГ показав, що вік > 65 років, ПІК, ЦД і ШЕС в анамнезі, а також прогресуюча стенокардія перед госпіталізацією достовірно частіше були взаємопов'язані з реєстрацією КТ Додаток Д9.

У хворих, які приймали препарати для лікування ССЗ до госпіталізації, частіше реєструвалася комбінована КТ: АСК (10,53 та 4,09 %, $p=0,02$, ВШ=2,68, 95 % ДІ 1,24-5,84), БКК (16,39 та 4,75 %, $p=0,014$, ВШ=3,65, 95 % ДІ 1,61-8,30), нітрати (10,11 та 3,97 %, $p=0,019$, ВШ=2,65,

95 % ДІ 1,20-5,85) і іАПФ (10,96 та 4,42 %, $p=0,024$, ВШ=2,60, 95 % ДІ 1,22-5,57). Це можливо відображає наявність у цих хворих ССЗ і/або ЦД в анамнезі. Клінічний перебіг захворювання протягом госпітального періоду також мав взаємозв'язок з комбінованою КТ, а саме: біль на час надходження до стаціонару частіше була пов'язана з розвитком КТ ССС/персистуюча ГЛШН/ІМ/рецидив ІМ, ніж її відсутність (8,45 та 3,21%, $p=0,048$), а також ШЕС (22,41 та 4,19%, $p=0,001$), в тому числі високих градацій (27,78 та 5,69%, $p=0,004$) на час госпіталізації.

Рецидив больового синдрому тривалістю понад 10 хв після 1-ї доби госпіталізації і використання наркотичних аналгетиків для купірування больового синдрому також асоціювалися з високим ризиком розвитку комбінованої КТ (ВШ = 20,48, 95 % ДІ 6,08-48,96, $p=0,001$ та ВШ = 20,22, 95% ДІ 8,47-48,28, $p=0,001$, відповідно).

Покроковий регресійний аналіз підтвердив, що найбільше значення для розвитку КТ ССС/прогресуюча ГЛШН/ІМ/рецидив ІМ мають такі ФР як ЦД в анамнезі, ШЕС на час госпіталізації та ішемія на ЕКГ, прогресуюча стенокардія до госпіталізації і встановлений діагноз ІМ без зубця Q (табл. 3.7). Найбільше збільшення додаткового ризику розвитку КТ спостерігалось у хворих з прогресуючою стенокардією до госпіталізації - в 11,6 рази (ВШ = 11,60 [95 % ДІ 1,46-91,87], $p=0,020$) [200].

Таблиця 3.7

Покроковий логарифмічний регресійний аналіз частоти розвитку комбінованої КТ ССС/персистуюча ГЛШН більше 48 год/розвиток або рецидив ІМ - (з урахуванням віку, діагнозу, наявності прогресуючої стенокардії або стенокардії, яка виникла вперше перед госпіталізацією з приводу ГКС, ПІК, ЦД, паління, ГЛШН при госпіталізації, ШЕС при госпіталізації, ознаки ішемії міокарда на ЕКГ)

Фактор ризику	P	ВШ	95 % ДІ	
Діагноз ГІМ	0,0164	3,20	1,24	8,29
Прогресуюча стенокардія	0,0203	11,60	1,46	91,87
Цукровий діабет	0,0197	3,23	1,21	8,67
ШЕС при госпіталізації	0,0002	5,96	2,30	15,49
Ішемія міокарда на ЕКГ	0,0047	5,32	1,67	16,94

Висновки розділу: ФР мають різну значимість в розвитку ускладнень у хворих з ГКС. Так, використання наркотичного анальгетика є предиктором розвитку рецидиву больового синдрому ($p=0,0002$), госпітальної летальності ($p=0,0015$), КТчк ССС/ІМ ($p=0,0004$).

ФР - діагностований ІМ без зубця Q істотно збільшує шанс відсутності клінічної стабілізації ($p=0,001$), збільшує частоту персистуючої ГЛШН ($p=0,016$), КТчк ССС/ІМ/ГЛШН ($p=0,016$).

Прогресуюча стенокардія в анамнезі є предиктором відсутності стабілізації хворого ($p=0,019$), персистуючої ГЛШН ($p=0,020$), КТчк ССС/ІМ/ГЛШН ($p=0,02$).

ШЕС високих градацій (Lawn III-V) при надходженні достовірно збільшує шанс розвитку персистуючої ГЛШН ($p=0,0002$), рецидиву ІМ ($p=0,017$), госпітальної летальності ($p=0,027$), КТчк ССС/ІМ ($p=0,008$), КТчк ССС/ІМ/ГЛШН ($p=0,0002$).

Ішемія на ЕКГ відіграє істотну роль у розвитку персистуючої ГЛШН ($p=0,0047$) і КТчк ССС/ІМ/ГЛШН ($p=0,0047$).

ЦД є предиктором розвитку персистуючої ГЛШН ($p=0,0197$) і КТчк ССС/ІМ/ГЛШН ($p=0,0197$), АГ і ХСН в анамнезі - рецидивуючого больового синдрому ($p=0,0146$ і $p=0,0209$, відповідно), ІХС в анамнезі – відсутність стабілізації ($p=0,03$), а гіперліпідемія - рецидиву ІМ ($p=0,042$).

Вік > 65 років достовірно збільшує шанс розвитку рецидиву ІМ ($p=0,019$) і відсутності стабілізації клінічного стану ($p=0,005$).

Найбільш впливовими факторами є використання наркотичного анальгетика з метою купування больового синдрому, ШЕС високих градацій при надходженні та прогресуюча стенокардія в анамнезі.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступній публікації:

1. Довгань Н.В., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клинико-anamnesticheskie факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода. Український кардіологічний журнал. 2018;4:48-56.
2. Довгань Н.В., Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Гур'єва О.С. Незалежні маркери розвитку ускладнень у хворих з ГКС без стійкої елевації сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2012; (Додаток 1, Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України 2012 вересень 26-28; Київ): 111-112.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МАРКЕРІВ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСПІТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ ГКСбпST НА ПЕРЕБІГ ІХС

Як і інші хронічні запальні захворювання, атеросклероз має фазовий перебіг. Періоди загострення ІХС характеризуються появою нестабільних або «легкоуразливих» атеросклеротичних бляшок. Локальні клітини починають експресувати протеїни, які беруть участь у пошкодженні фіброзної капсули бляшки і розвитку атеротромбозу [181]. Атеротромбоз клінічно супроводжується ГКС, зі стійкою підйомом або без стійкої підйому сегмента ST на ЕКГ, в залежності від терміну оклюзії КА і відповідних змін на ЕКГ. ГКСбпST об'єднує такі нозологічні форми ІХС як НС і ІМ без зубця Q [2].

ГКС починаються з запалення і розриву бляшки [205]. При запаленні спостерігається активація макрофагів, моноцитів і Т-лімфоцитів, продукція запальних цитокінів і секреція протеолітичних ферментів. Відображенням цього процесу є підвищення при ГКС рівня маркерів гострої фази запалення [206].

ГКС в переважній більшості випадків є попереднім діагнозом, що дозволяє клініцисту визначити невідкладні лікувальні та організаційні заходи. Відповідно, велике значення має виявлення клінічних критеріїв, що дозволяють фахівцеві приймати своєчасне рішення і вибрати оптимальне лікування, в основі якого лежать оцінка ризику розвитку ускладнень і цільовий підхід до призначення інвазивних втручань.

У зв'язку з цим, з метою своєчасного проведення адекватних лікувальних заходів доцільно оцінювати індивідуальний ризик ускладнень у кожного хворого на ГКС. В даний час рівень ризику визначають за класичними клінічними, ЕКГ і лабораторними критеріями. Однак, в останні роки більша увага стала приділятися біохімічним та імунологічним показникам, що допомагає диференціювати подальший розвиток ГКС. Особливо важливі ці критерії представляються для своєчасної діагностики та визначення подальшої тактики лікування [2]. Крім того, при атиповому перебігу захворювання, біохімічні та імунологічні маркери відіграють

провідну роль у встановленні діагнозу і уточненні найбільш адекватного методу лікування. Використання цих груп маркерів дало можливість більш точного прогнозування результату лікування для такої важкої категорії хворих.

Існують переконливі докази, що серед пацієнтів з тропонін-негативним ГКСбпST підвищення рівня СРБ (>10 мг/л) є предиктором довгострокової смерті (від 6 міс до 4 років) [207-210]. Порушення функції нирок (зменшення КК і/або ШКФ) є потужним незалежним предиктором довгострокової смертності у хворих на ГКС [161,162].

За даними різних авторів гіперглікемія при госпіталізації є предиктором смертності і СН, навіть у пацієнтів без ЦД [144-147]. Рівень глюкози натщесерце в ранній період госпітального періоду може бути предиктором летального наслідку навіть кращим, ніж рівень глюкози при надходженні в стаціонар [146,147]. Більше того, коливання рівня глюкози натщесерце протягом усього періоду перебування в стаціонарі визначає поганий прогноз [146].

Відхилення низки звичайних гематологічних показників також є предикторами негативного прогнозу. Так у пацієнтів з анемією зберігається підвищений ризик ускладнень при ГКС [211]. Так само підвищена кількість лейкоцитів, ШОЕ або зниження рівня тромбоцитів в периферичній крові при надходженні в стаціонар пов'язане з гіршими результатами лікування [212-214].

Для більш детальної оцінки індивідуального ризику ускладнень ми проаналізували клініко-лабораторні дані 490 хворих на ГКСбпST. Загальна характеристика хворих приведена в таблиці 2.1.

4.1 Аналіз чутливості і специфічності лабораторних показників в залежності від основних ФР несприятливого прогнозу перебігу ГКСбпST

Щоб визначити наскільки точні, доцільні й ефективні ті чи інші клініко-лабораторні показники, ми оцінили чутливість і специфічність кожного з них. Аналіз лабораторних показників в підгрупах в залежності від

основних ФР несприятливого прогнозу перебігу ГКСбпСТ показав, що найбільш чутливими факторами при рецидивуючому больовому синдромі є: вік >54 років ($p<0,05$), ШОЕ $> 8,5$ мм/год ($p<0,01$), зниження гемоглобіну $< 132,5$ г/л ($p<0,01$) Додаток Д10.

Факторами з найбільш істотною чутливістю і специфічністю для додаткового введення наркотичних аналгетиків є вік > 60 років ($p<0,001$), збільшення ШОЕ > 10 мм/год ($p<0,01$), ФФВ > 247 МО/дл ($p<0,05$), рівень ІЛ-6 $>6,2$ пг/мл ($p<0,05$), і зниження ШКФ < 70 мл/хв/1,73 м² протягом 24 год від моменту госпіталізації. Найбільшу чутливість має фактор віку, проте його специфічність склала лише 50,4 %. Найбільша чутливість і специфічність показана для рівня ІЛ-6.

Так само лабораторні маркери, зокрема ШОЕ, рівень глюкози та ШКФ, мають суттєвий вплив на настання ССС в терміни 3 роки (рис. 4.1) [215].

Лабораторні маркери ризику розвитку ССС у хворих після перенесеного ГКС без елевачії ST

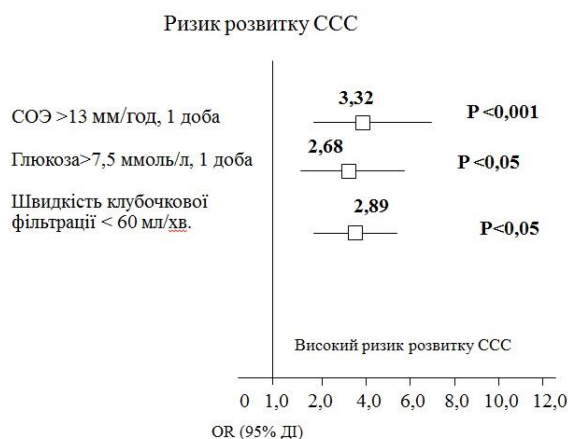


Рис. 4.1. Лабораторні маркери ризику розвитку ССС у хворих ГКСбпСТ під час 3-річного спостереження

Для встановлення діагнозу повторного ІМ найбільшу чутливість мали такі фактори, як рівень ФФВ > 222 МО/дл (100 % чутливість і висока специфічність) ($p<0,05$), а також вік ≥ 65 років ($p<0,01$). Вік 63 роки і старше, рівень CD 40-ліганда $> 2,35$ пкг/мл, глюкоза крові ≥ 6 ммоль/л і більше мають 100 % чутливість і високу специфічність для визначення ризику госпітальної

летальності ($p < 0,05$ в усіх випадках). Високий ступінь чутливості і специфічності також доведено для рівня фібриногену $> 3,75$ г/л ($p < 0,05$), і зниження рівня гемоглобіну $< 126,5$ г/л ($p < 0,05$).

Стосовно тривалості ознак ГЛШН найбільш високою чутливістю володіють вік > 65 років, діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) $> 82,5$ мм рт. ст., ЧСС > 77 уд/хв при надходженні і > 69 уд/хв протягом перших 24 год госпіталізації, ШОЕ > 8 мм/год, рівень ФФВ > 221 МО/дл, CD 40-ліганда $> 1,25$ пкг/мл, глюкози крові $6,9$ ммоль/л і більше в першу добу госпіталізації ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Найбільш чутливим показником з високою специфічністю виявився рівень ФФВ > 221 МО/дл. 100 % чутливість і висока специфічність проявилася для ЧСС в 1 добу госпіталізації ($p < 0,05$). Для КТчк ССС/ІМ в госпітальному періоді достовірно високою чутливістю і специфічністю володіли такі чинники: вік > 65 років, глюкоза крові ≥ 7 ммоль/л ($p < 0,05$ в усіх випадках). Найбільша, 100 % чутливість і висока специфічність виявилася для рівня ФФВ > 222 МО/дл, CD 40-ліганда $> 2,35$ пкг/мл в 1 добу госпіталізації.

Для КТ ССС/ІМ/ГЛШН достовірно високою чутливістю і специфічністю володіли такі чинники, як вік > 65 років, ЧСС при надходженні > 80 уд/хв, ЧСС в 1 добу госпіталізації > 70 уд/хв, рівень ФФВ $> 221,5$ МО/дл ($p < 0,05$), CD 40-ліганд $> 1,25$ пкг/мл, ШОЕ $> 7,5$ мм/год, глюкоза крові > 7 ммоль/л і ШКФ $< 56,32$ мл/хв/1,73 м² в першу добу госпіталізації ($p < 0,05$ в усіх випадках) [219]. Фактором з найбільшою чутливістю (90,9 %) є ЧСС в 1 добу госпіталізації.

Таким чином зі всіх ФР найбільшою чутливістю і високою специфічністю мав фактор віку (> 54 років для рецидиву больового синдрому, > 63 років для госпітальної летальності і > 65 років для других ФР). Високою чутливістю і специфічністю володіли фактори запалення (ІЛ-6, ШОЕ), фактори активації тромбоутворення (ФФВ, CD 40, рівень фібриногену). Підвищення рівня розчинної форми ліганду CD 40 статистично достовірно мало високу чутливість і специфічність щодо розвитку рецидиву

ІМ, госпітальної смерті, персистуючої ГЛШН, а також для ускладнень КТ (ССС/ІМ, СССР/ІМ/ГЛШН) у хворих ГКСбпST. Підвищення рівня ФФВ мало високу чутливість і специфічність щодо додаткового введення наркотичних анальгетиків, розвитку рецидиву ІМ, госпітальної смерті, персистуючої ГЛШН, а також для ускладнень комбінованих точок (ССС/ІМ, СССР/ІМ/ГЛШН). ЧСС, як показник нестабільної гемодинаміки, мав високу чутливість як маркер розвитку персистуючої ГЛШН та КТ СССР/ІМ/ГЛШН. Такі високочутливі показники як вік пацієнта, підвищення маркерів запалення і тромбоутворення, ЧСС, ДАТ, зниження рівня гемоглобіну може застосовуватися для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень і рецидиву ІМ у хворих з ГКСбпST, для персоналізованого вибору тактики лікування.

4.2 Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпST в залежності від ретроспективного діагнозу - НС або ІМ без зубця Q

Ми проаналізували стандартні клінічні і лабораторні дані хворих з ГКСбпST в залежності від ретроспективного діагнозу - НС або ІМ без зубця Q. За нашими даними у пацієнтів з діагнозом ІМ без зубця Q спостерігалися достовірно більш низькі цифри ДАТ при надходженні ($86,63 \pm 1,17$ мм рт. ст. та $90,72 \pm 1,02$ мм рт. ст. при НС), $p < 0,05$. У той же час ЧСС на 1-у добу госпіталізації була незначно, але достовірно нижче у хворих з ІМ без зубця Q в порівнянні з пацієнтами з НС ($68,97 \pm 0,82$ та $71,08 \pm 0,81$ мм рт. ст., відповідно, $p < 0,05$).

В загальному аналізі крові звертав на себе увагу більш високий рівень лейкоцитів у крові у пацієнтів з діагнозом ІМ без зубця Q в порівнянні з пацієнтами з НС в 1-у добу госпіталізації ($7,70 \pm 0,20 \times 10^9/\text{л}$ та $6,84 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). Так само у цих хворих визначався більш високий рівень СРБ ($p < 0,001$) і ФФВ ($p < 0,05$) в 1-у добу госпіталізації і рівня СЕФР на 10-у добу ($p < 0,05$). Зміни вуглеводного обміну характеризувалися більш високим рівнем глюкози крові в 1-у добу госпітального періоду серед хворих, у яких в подальшому був діагностований ІМ без зубця Q ($7,07 \pm 0,24$ та $6,35 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,05$) [217].

Достовірні відмінності ми спостерігали в концентрації рутинних маркерів некрозу міокарда, таких як рівень КФК. Так вихідний рівень КФК, а також максимальний її вміст у крові в 1-у добу госпіталізації був достовірно вище у хворих з ІМ без зубця Q ($253,82 \pm 29,05$ та $129,17 \pm 10,04$ Од/л, $p < 0,001$, і $385,71 \pm 43,16$ та $135,14 \pm 9,99$ Од/л, $p < 0,001$, відповідно).

Серед інших факторів, слід відмітити тенденцію до зниження ШКФ у хворих з діагнозом ІМ без зубця Q, в порівнянні з тими, кому був встановлений діагноз НС.

Таким чином, хворі з ГКСбпST, яким було встановлено діагноз ІМ без зубця Q, мали більш низький рівень ДАТ при надходженні, ЧСС у цих пацієнтів була достовірно нижче в 1-у добу госпіталізації. Вміст маркерів некрозу, а також ШОЕ, лейкоцитів, СРБ і ФФВ та глюкози в крові був істотно вищим в цій підгрупі хворих вже в 1-у добу госпіталізації [218, 216]. Відзначалася тенденція до зниження ШКФ. Тобто хворі з ГКСбпST, яким в подальшому було встановлено діагноз ІМ без зубця Q, в першу добу госпіталізації відрізнялися від хворих з НС варіабельним АТ, підвищеними показниками міокардіального некрозу та факторів запалення, а також підвищенням вмісту глюкози у крові. Зростання рівня СЕФР відображає процеси ангіогенезу, які були більш активованими у хворих з трансформацією ГКС в ІМ без зубця Q.

Покроковий логарифмічний регресійний аналіз показав, що найбільш важливими незалежними ФР розвитку ІМ при госпіталізації у хворих з ГКСбпST є ФФВ при поступленні в стаціонар. На тлі збільшення вмісту ФФВ $\geq 222,0$ МО/дл на час надходження ризик розвитку ІМ зростав в 2,2 рази, ВШ=2,73, 95 % ДІ 1,12-5,19. Це може бути вторинним раннім маркером початку ушкодження міокарду, або фактором ризику.

4.3 Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпST в залежності від наявності рецидиву больового синдрому

Рецидивуючий больовий синдром тривалістю понад 10 хв. після 1-ї

добу госпітального періоду був відзначений у 33,5 % осіб. Хворі з рецидивом больового синдрому виявилися більш старшого віку ($60,81 \pm 0,72$ та $57,75 \pm 0,61$ років без рецидивуючого болю, $p < 0,01$), нижчого зросту ($170,00 \pm 0,03$ та $171,93 \pm 0,05$ см, $p < 0,05$) і меншої ваги ($80,61 \pm 0,01$ та $84,60 \pm 0,95$ кг, $p < 0,05$). Однак ІМТ достовірно не відрізнявся в підгрупах. На 7-у добу госпіталізації у пацієнтів з рецидивом больового синдрому виявлялася більш висока ЧСС, чим у хворих без рецидиву болю: $68,37 \pm 0,83$ та $66,17 \pm 0,57$ уд/хв ($p < 0,05$). Інші показники гемодинаміки суттєво не відрізнялися в підгрупах. У хворих з рецидивом больового синдрому ШОЕ і ХС ЛПВЩ були достовірно вищими, ніж у пацієнтів без зворотної стенокардії Додаток Д12.

Гемоглобін крові був суттєво нижче в 1-у добу госпіталізації в групі хворих з рецидивом больового синдрому і склав $131,56 \pm 1,18$. Тоді як в групі без больового синдрому цей показник склав $134,92 \pm 0$, ($p < 0,05$).

Ми не виявили суттєвої різниці в рівнях КФК і АСТ в підгрупах хворих. Достовірна різниця відзначалася тільки в рівні АЛТ в 1-у добу госпіталізації: вміст АЛТ в групі з рецидивуючим болем склав $45,78 \pm 6,43$ Од/л, в групі без зворотної стенокардії - $27,48 \pm 4,24$ Од/л, $p < 0,01$. Надалі ця різниця нівелювалася. Таким чином, хворі з рецидивуючим больовим синдромом відрізняються від пацієнтів без зворотної стенокардії більш старшим віком, високим рівнем АЛТ і ШОЕ і більш низьким рівнем гемоглобіну в крові в 1-у добу госпіталізації, а також недостатнім зниженням ЧСС на 7-му добу госпіталізації.

4.4 Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпСТ в залежності від відсутності стабілізації клінічного стану (рефрактерна стенокардія).

Відсутність стабілізації клінічного стану, не дивлячись на проведене лікування, спостерігалось у 43 осіб (8,8 %). Пацієнти з нестабільним клінічним станом були достовірно старшого віку, в порівнянні з групою хворих, у яких лікування призводило до стабілізації стану ($64,28 \pm 1,34$ та

58,23±0,50 років, $p<0,001$). У них також в 1-у добу госпіталізації відзначався більш високий рівень СРБ і вміст ФНП-альфа в крові, ніж у стабільних хворих Додаток Д13.

За даними покрокового логарифмічного регресійного аналізу найбільш суттєвий вплив на відсутність стабілізації ГКС мали підвищення рівня СРП >10 мг/л та ФНП-альфа $>50,3$ пг/мл. Так, підвищення рівня СРП збільшувало ризик відсутності стабілізації хворого в 3,37 рази (ВР=3,37 [95 % ДІ 1,39-8,40] $p=0,01$), збільшення рівня ФНП-альфа в 3,80 рази (ВР=3,80 [95 % ДІ 1,21-12,03], $p=0,059$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Оцінка ризику відсутності стабілізації ГКС залежно від лабораторних показників, як маркерів ризику

Фактор ризику (1-ша доба)	ФР немає, %	ФР присутній, %	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	p
СРП >10 мг/л	4,29	14,29	3,77 (1,44-9,80)	3,37 (1,39-8,40)	0,01
ФНП-альфа $>50,3$ пг/мл	4,90	18,78	4,44 (1,24-15,87)	3,80 (1,21-12,03)	0,059

Таким чином, пацієнти з рефрактерною стенокардією (рецидивуючий больовий синдром, необхідність застосування внутрішньовенних нітратів та/чи наркотичних анагетиків тощо) відрізнялися старшим віком, у них більш виражено активувалися фактори неспецифічного запалення, а також тривалий час зберігається більш високий рівень ЧСС, що відображало нестабільність серцевої гемодинаміки. За даними покрокового логарифмічного регресійного аналізу найбільш суттєвий вплив на розвиток відсутності стабілізації ГКС мали підвищення рівня СРП більше ніж 10 мг/л та ФНП-альфа $>50,3$ пг/мл, що відображає активацію процесів запалення і нестабільність атеросклеротичної бляшки. Ризик розвитку гострих ішемічних подій істотно зростає при активації локального запалення в інтимі КА, так як запускається каскад реакцій, що активують процеси, що протікають локально в АС бляшці, будучи додатковим чинником її руйнування.

4.5 Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпST в залежності від застосування наркотичних аналгетиків

Група пацієнтів, у яких в зв'язку з клінічним станом виникла необхідність у введенні наркотичних аналгетиків склала 62 особи (12,7 %) (табл. 4.6). Це були пацієнти більш старшого віку ($62,8 \pm 1,07$ і $58,11 \pm 0,52$ років, $p < 0,001$), з більш високим рівнем ДАТ в 1-у добу госпіталізації ($86,43 \pm 2,95$ і $79,54 \pm 0,85$ мм рт. ст., $p < 0,05$) і тенденцією до більш високої ЧСС (різниця показників недостовірна).

У цій підгрупі ми також відзначили в 1-у добу госпіталізації достовірно вищий рівень ШОЕ, ФФВ і ІЛ-6, а також ХС ЛПВЩ, ніж в групі пацієнтів, у яких наркотичні аналгетики не застосовувалися. У них була відзначена більш низька ШКФ ($74,57 \pm 4,36$ та $86,18 \pm 1,78$ мл/хв/1,73 м², $p < 0,05$). До 10-ї доби госпітального періоду у пацієнтів, яким було необхідне введення наркотичних аналгетиків, зберігався підвищений рівень факторів запалення - ШОЕ, ІЛ-6, а також більш суттєвий лейкоцитоз в крові Додаток Д14.

За даними нашого дослідження у хворого ГКСбпST збільшення рівня ІЛ-6 $> 6,2$ пг/мл на час надходження до стаціонару в 8,84 рази збільшував шанс застосування наркотичного анальгетика для усунення больового синдрому (ВШ=8,84 [95 % ДІ 1,91-40,94], $p=0,003$), підвищення рівня ФФВ > 247 МО/дл майже в 5 разів (ВШ=4,67 [95 % ДІ 1,51-14,40], $p=0,009$), а перевищення ШОЕ 10 мм/год в 2,5 рази (ВШ=2,51 [95 % ДІ 1,38-4,58], $p=0,003$) (табл. 4.2). При цьому ризик необхідності застосування наркотичних аналгетиків при збільшенні рівня ІЛ-6 $> 6,2$ пг/мл збільшувався в 7 разів ($p=0,003$), при збільшенні вмісту ФФВ > 247 МО/дл в 4 рази ($p=0,009$), а збільшення ШОЕ > 10 мм/год збільшувало ризик більш ніж в 2 рази ($p=0,003$).

Оцінка ризику необхідності застосування наркотичного анальгетика для усунення больового синдрому після першої доби ГКС залежно від лабораторних показників, як маркерів ризику

Фактор ризику (1-ша доба)	ФР немає %	ФР присутній %	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	Р
ШОЕ >10мм/год	8,78	19,39	2,51 (1,38-4,58)	2,22 (1,33-3,72)	0,003
ФФВ >247 МО/дл	5,31	20,61	4,67 (1,51-14,40)	3,91 (1,50-10,07)	0,009
ІЛ-6 >6,2 пг/мл	2,86	20,61	8,84 (1,91-40,94)	7,22 (1,95-28,31)	0,003

Таким чином, у пацієнтів, яким у зв'язку з клінічним станом застосовувалися наркотичні анальгетики, більш виражено проявлявся запальний процес, що відображалось підвищенням рівня ШОЕ, лейкоцитів, ФФВ і ІЛ-6 на 1-у і 10-у добу госпіталізації. Предикторами необхідності застосування наркотичного анальгетика є підвищений вміст в крові факторів запалення і тромбоутворення: ІЛ-6 > 6,2 пг/мл, ФФВ > 247 МО/дл, ШОЕ >10 мм/год [219].

4.6 Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпST в залежності від розвитку шлуночкової екстрасистолії

ШЕС була виявлена у 2,7 % пацієнтів. Пацієнти з ШЕС відрізнялися більш низькими рівнями САТ і ДАТ на 2-й день госпіталізації (табл. 4.3). САТ в групі хворих з ШЕС на 2-у добу госпітального періоду склав $104,56 \pm 13,16$ мм рт. ст. та $124,78 \pm 0,93$ мм рт. ст. в групі без аритмії ($p < 0,05$), а ДАТ $64,44 \pm 8,52$ мм рт.ст. та $79,46 \pm 0,56$ мм рт.ст. ($p < 0,01$), відповідно. У лабораторних даних достовірні відмінності виявлені лише в рівнях глюкози натще і гемоглобіну крові: так рівень глюкози був нижчим в групі з ШЕС на 25,8 %, а гемоглобіну - на 5,0 % в порівнянні з групою без аритмії ($p < 0,01$ в обох випадках).

Таким чином, група хворих з ШЕС відрізнялася більш низькими цифрами АТ на 2 добу госпіталізації, а також більш низькими рівнями глюкози та гемоглобіну крові в 1-у добу.

Таблиця 4.3

Клініко-лабораторна характеристика хворих ГКСбпСТ в залежності від наявності ШЕС

Показник	Хворі без ШЕС (n=477)	Хворі з ШЕС (n=13)	P
САТ (2-й день), мм рт. ст.	124,78±0,93	104,56±13,16	0,0268
ДАТ (2-й день), мм рт. ст.	79,46±0,56	64,44±8,52	0,010
Глюкоза (1-а доба), ммоль/л	6,70±0,15	4,97±0,26	0,003
Гемоглобін (1-а доба), г/л	133,97±0,69	127,27±3,21	0,066

4.7 Клініко-лабораторна характеристика хворих ГКСбпСТ в залежності від наявності ГЛШН.

ГЛШН спостерігалася у 5,31 % пацієнтів, що поступили в стаціонар. Пацієнти з ГЛШН були старші за віком: 66,27±1,36 років та 58,29±0,49 років в групі без ГЛШН. У хворих з ГЛШН ми спостерігали більш високі цифри ДАТ в 1-у добу і більш істотну тахікардію при надходженні, яка гірше піддавалася лікуванню протягом госпіталізації. Так ДАТ в 1-у добу склав 88,00±4,61 мм рт. ст. і 79,92±0,83 мм рт. ст. в групах з ГЛШН і без ГЛШН, відповідно ($p<0,05$). ЧСС під час надходження до стаціонару на 7,52±0,53 % ($p<0,01$) в групі з ГЛШН перевищувала ЧСС в групі хворих, у яких в подальшому не розвинулася ГЛШН. На 2-й і 7-й день у групі хворих з ГЛШН спостерігався достовірно вищий рівень ЧСС Додаток Д15. Лише до 10-ї доби ця різниця нівелювалася.

У лабораторних даних ми відзначили більш високі показники запалення в групі хворих з ГЛШН: достовірно вищий рівень ШОЕ в 1-у і 10-у добу госпітального періоду, підвищений вміст в крові ФФВ і CD-40 ліганда в 1-у добу госпіталізації ($p<0,05$ у всіх випадках, табл. 4.4). Також ми відзначили більш низький рівень тромбінового часу в групі пацієнтів з ГЛШН: 88,00±3,22 сек та 92,93±0,75 сек ($p<0,05$). Був виявлений більш високий рівень глюкози крові і зниження гемоглобіну крові в групі з ГЛШН в порівнянні з групою без явищ ГЛШН. Так рівень глюкози склав 7,70±0,46

ммоль/л і $6,57 \pm 0,15$ ммоль/л в групі з ГЛШН і без явищ ГСН, відповідно ($p < 0,05$). Вміст гемоглобіну крові в групі з ГЛШН на 10-й день на $5,16 \pm 0,03$ % був нижче, ніж в групі без ГСН ($p < 0,05$).

Ризик розвитку у хворого персистуючої ГЛШН збільшувався в 8 разів при підвищенні рівня ФФВ ≥ 221 МО/дл (ВР=8,19 [95 % ДІ 2,02-34,30] $p=0,006$), в 7,64 рази при підвищенні вмісту в крові розчинних форм CD40 $>1,25$ пкг/мл (ВР=7,64 [95 % ДІ 1,19-52,09] $p=0,06$), в 2,57 разі при збільшенні ШОЕ більш 10 мм/год на час надходження до стаціонару.

Таблиця 4.4

Оцінка ризику персистування симптомів ГЛШН або її розвитку після 48 годин ГКС, залежно від лабораторних показників, як маркерів ризику

Фактор ризику (1-ша доба)	ФР Немає, %	ФР присутній, %	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	p
ШОЕ >10 мм/год	3,67	9,59	2,73 (1,15-6,49)	2,57 (1,16-5,73)	0,032
ФФВ ≥ 221 МО/дл	1,63	14,08	9,36 (1,87-46,81)	8,19 (2,02-34,30)	0,006
sCD40L $>1,25$ пкг/мл	3,67	27,35	10,13 (0,92-111,25)	7,64 (1,19-52,09)	0,050

Таким чином, хворі з ГЛШН - це пацієнти більш старшого віку, у яких в 1-у добу спостерігається підвищення ДАТ і достовірно вищий рівень ЧСС, який зберігався до 7-ї доби госпіталізації, незважаючи на проведене лікування, і відображав більш нестабільну гемодинаміку в цій підгрупі. У цій же підгрупі спостерігалася більш виражена запальна реакція крові, уповільнення процесів антикоагуляції, а також підвищення рівня глюкози і зниження гемоглобіну в крові. Предикторами персистуючої ГЛШН є підвищений вміст в крові факторів запалення і тромбоутворення: sCD40L $>1,25$ пкг/мл, ФФВ >221 МО/дл, ШОЕ >10 мм/год.

4.8 Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпST—в залежності від розвитку рецидиву ІМ

Рецидив ІМ на госпітальному етапі ми відзначили у 2,45 % обстежених хворих. Хворі з рецидивом ІМ були більш старшого віку, ніж пацієнти без рецидиву ($66,08 \pm 2,10$ та $58,56 \pm 0,48$ років, $p < 0,05$). У 1-у добу госпіталізації в

групі з рецидивом ІМ було виявлено більш високий вміст фактора ФФВ ($303,54 \pm 48,52$ та $175,32 \pm 6,93$ МО/дл, $p < 0,05$). (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпСТ в залежності від розвитку рецидиву ІМ

Показник	Хворі без рецидиву ІМ (n=476)	Хворі з рецидивом ІМ (n=12)	P
Вік, роки	$58,56 \pm 0,48$	$66,08 \pm 2,10$	0,005
Фактор Фон-Віллебранда (1-а доба) МО/дл	$175,32 \pm 6,93$	$303,54 \pm 48,52$	0,029

Отже, пацієнти з рецидивом ІМ є хворими більш старшого віку. На 1-у добу госпіталізації у них виявлялося більш істотне підвищення вмісту ФФВ.

4.9 Клініко-лабораторна характеристика хворих ГКСбпСТ в залежності від розвитку госпітальної ССС

Госпітальна ССС розвилась у 6 осіб, що склало 1,22 %. Це були хворі більш старшого віку ($68,17 \pm 2,07$ та $58,64 \pm 0,48$ років, $p < 0,05$), з більш високим рівнем САТ, яке залишалось достовірно підвищеним на 2-у добу госпіталізації в порівнянні з вижившими пацієнтами ($155,0 \pm 15,0$ мм рт. ст. та $123,53 \pm 1,08$ мм рт. ст., $p < 0,05$) Додаток Д16. При ретроспективному аналізі ми відзначили більш високий вміст в крові померлих хворих ФР атеротромбозу. Так рівень фібриногену протягом 24 год від моменту госпіталізації був на 16,45 % вище, а зміст CD40 ліганду в підгрупі померлих більш ніж в 2 рази перевищував вміст цього біомаркера в групі пацієнтів, що вижили ($p < 0,05$). Тромбіновий час на 1-у добу ГКС був вищим в групі виживших і склав $92,72 \pm 0,74$ сек, а в групі померлих $86,25 \pm 1,70$ сек ($p < 0,05$). Також звертає на себе увагу більш низький вміст гемоглобіну крові в групі померлих на 1-у добу ГКС ($117,60 \pm 7,11$ г/л та $133,99 \pm 0,68$ г/л, $p < 0,05$).

Таким чином пацієнти, в яких настала ССС, відрізнялися більш старшим віком, підвищеним САТ до 2-ї доби госпіталізації, активацією факторів атеротромбозу і уповільненням процесів антикоагуляції, а також

зниженим рівнем гемоглобіну станом на 1-у добу госпіталізації і більш високим рівнем ШОЕ.

Найбільш значущо збільшували ризик смерті протягом госпітального періоду підвищення рівнів факторів що беруть участь в тромбоутворенні – фібриногену $>3,75$ г/л та ліганду CD40 $>1,25$ пкг/мл в 1-шу добу госпіталізації.

При дослідженні віддаленого прогнозу, достовірний вплив на ймовірність ССС мали такі показники як ФВ ЛШ, товщина міжшлуночкової перегородки (МШП) та показник DT, зокрема в терміні 3 роки (рис. 4.2).

ЕХО КГ-фактори ризику розвитку ССС

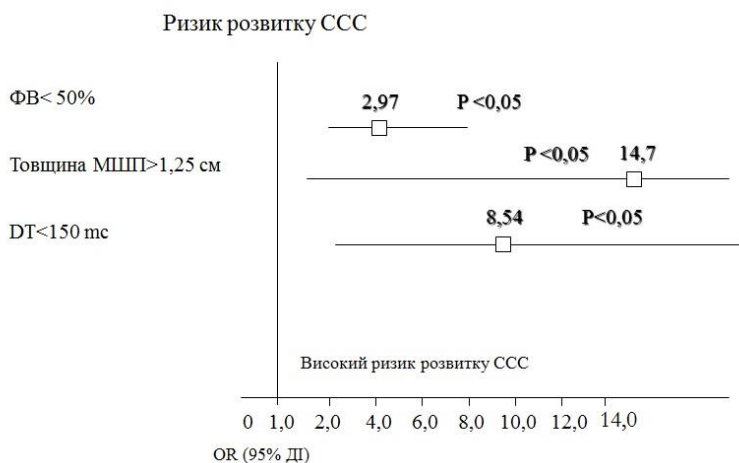


Рис. 4.2. Інструментальні маркери ризику розвитку ССС у хворих під час спостереження протягом 3 років - ехокардіографія

Також ми досліджували вплив на настання ССС окремих показників ВРС, таких як PL, PH та PT. Як показав аналіз виживання, ці показники збільшували частоту настання ССС від 4 до 6 разів (рис. 4.3) [215].

BCP-фактори ризику розвитку ССС

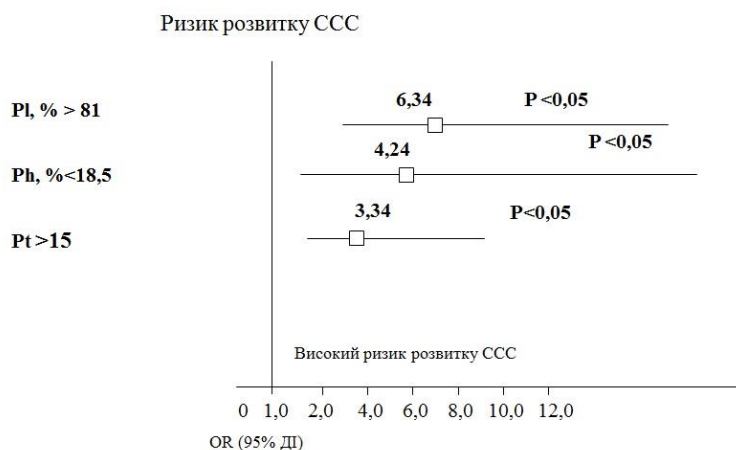


Рис. 4.3. Інструментальні маркери ризику розвитку ССС у хворих під час спостереження протягом 3 років – варіабельність ритму серця [215, 220].

4.10 Клініко-лабораторна характеристика в залежності від розвитку комбінованої КТ протягом госпітального періоду: ССС/ІМ

Підгрупа пацієнтів, у яких розвинулась КТ госпітальна ССС/ІМ складала 3,67 %. Середній вік був достовірно вище в підгрупі з розвитком КТ і склав $66,00 \pm 1,93$ років, тоді як в групі без ускладнень $58,55 \pm 0,48$ років ($p < 0,01$). У підгрупі хворих з КТ звертав на себе увагу істотно більший рівень вмісту ФФВ і CD-40 ліганду на 1-у добу ГКС в групі пацієнтів з КТ ССС/ІМ в порівнянні з пацієнтами без цих ускладнень ($317,65 \pm 37,10$ та $174,18 \pm 6,88$ МО/дл і $2,84 \pm 0,15$ та $1,13 \pm 0,22$ пкг/мл, відповідно, $p < 0,05$ в обох випадках). Тромбіновий час на 1-у добу ГКС був вище в групі хворих без ускладнень ССС/ІМ і склав $92,86 \pm 0,73$ сек, а в групі з наявною КТ $81,86 \pm 7,18$ сек ($p < 0,05$). протягом 1-ї доби госпіталізації у пацієнтів з КТ ССС/ІМ відмічалася підвищення глюкози крові до $7,40 \pm 0,58$ ммоль/л, що на 10,54 % перевищувало її рівень в підгрупі пацієнтів без КТ ($p < 0,05$), Додаток Д17.

Таким чином пацієнти з КТ госпітальна ССС/ІМ були більш старшого віку, у них відмічався також підвищений вміст маркерів тромбоутворення і уповільнення процесів антикоагуляції, а також гіперглікемія в 1-у добу.

4.11 Клініко-лабораторна характеристика в залежності від розвитку в стаціонарі комбінованої КТ: ССС/ІМ/ГЛШН

Підгрупа пацієнтів, у яких настала комбінована КТ ССС/ІМ/ГЛШН протягом госпітального періоду склала 8,98 %. Середній вік в цій підгрупі становив $65,97 \pm 1,32$ років, тоді, як в групі без КТ - $58,26 \pm 0,49$ років ($p < 0,05$). Була відзначена більш висока ЧСС під час надходження до стаціонару ($p < 0,05$) Додаток Д18. Звертає на себе увагу істотно більший вміст ФФВ і CD-40 ліганду на 1-у добу ГКС в групі пацієнтів з КТ ССС/ІМ/ГЛШН в порівнянні з пацієнтами без цих ускладнень ($246,11 \pm 30,13$ та $173,26 \pm 7,04$ МО/д і $2,04 \pm 0,47$ та $1,13 \pm 0,24$ пкг/мл, відповідно, $p < 0,05$ в обох випадках). Тромбіновий час на 1-у добу ГКС був вище в групі хворих без ускладнень і склав $92,93 \pm 0,76$, а в групі з КТчк ССС/ІМ/ГЛШН $88,36 \pm 3,09$ ($p < 0,05$). протягом 1-ї доби госпітального періоду у пацієнтів з КТ ССС/ІМ/ГЛШН зазначалося підвищення глюкози крові до $7,64 \pm 0,42$ ммоль/л, тоді як в підгрупі без ускладнень її зміст склав $6,57 \pm 0,15$ ммоль/л ($p < 0,05$). На 1-у добу ГКС у пацієнтів з КТ ССС/ІМ/ГЛШН спостерігався вищий рівень ШОЕ в порівнянні з хворими без КТ ($p < 0,05$ в усіх випадках, табл. 4.14). Ми відзначили також достовірне зниження ШКФ у пацієнтів з КТ ССС/ІМ/ГЛШН ($73,00 \pm 5,77$ та $85,50 \pm 1,70$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$, $p < 0,05$).

Таким чином пацієнти з КТ ССС/ІМ/ГЛШН відрізнялися більш старшим віком, більш високому рівні ЧСС на момент надходження. У групі з КТ ССС/ІМ/ГЛШН спостерігалось зниження функції нирок за даними ШКФ, підвищений вміст маркерів тромбоутворення і уповільнення процесів антикоагуляції, а також гіперглікемія і більш високий рівень ШОЕ в 1-у в порівнянні з пацієнтами без ускладнень.

Висновки розділу.

За даним дослідження у пацієнтів старших за віком достовірно частіше розвивалися ускладнення на госпітальному етапі спостереження - рецидив больового синдрому, ГЛШН, рецидив ІМ або ССС, КТ ССС/ІМ та ССС/ІМ/ГЛШН. Частіше була відсутність стабілізації клінічного стану, у

більш високому відсотку використовували наркотичні аналгетики. Нижчий САТ і/або ДАТ був відзначений при трансформації ГКС в ІМ без зубця Q, рецидиві ІМ, ШЕС, КТ ССС/ІМ. В той же час достовірно більш високий рівень ДАТ вимірювався у хворих з додатковим застосуванням наркотичних аналгетиків та ГЛШН, більш високий САТ - при ССС. Підвищення ЧСС спостерігалось при розвитку рецидиву болю, клінічній нестабільності хворого, ГЛШН, КТ ССС/ІМ/ГЛШН.

Достовірне підвищення рівня факторів некрозу (КФК, максимальна КФК), СЕФР спостерігалось тільки при трансформації ГКС в ІМ без зубця Q [217]. Рівень розчинних форм CD 40 ліганда, який пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку гострих атеротромботичних подій, був достовірно підвищеним при розвитку ГЛШН, ССС, або комбінованих КТ ССС/ІМ та ССС/ІМ/ГЛШН. Наявність нестабільної бляшки і високий ризик розвитку пошкодження міокарда, незважаючи на відсутність змін на ЕКГ вказував підвищений рівень ФФВ при трансформації ГКС в ІМ без зубця Q, розвитку ГЛШН, рецидиву ІМ, необхідності в застосуванні наркотичних аналгетиків та розвитку КТ ССС/ІМ і ССС/ІМ/ГЛШН. Відтворюючи активацію процесів запалення та дестабілізації, у хворих з застосуванням наркотичних аналгетиків також відмічено підвищення ІЛ-6, а при нестабільному стані хворих ФНП-альфа. Підвищення ШОЕ і/або лейкоцитів в крові спостерігалось при трансформації ГКС в ІМ без зубця Q, рецидиві больового синдрому, застосуванні наркотичних аналгетиків, КТ ССС/ІМ, ССС/ІМ/ГЛШН, відтворюючи загально запальну реакцію та важкість хворих. Рівень глюкози крові був достовірно вищим у хворих з трансформацією ГКС в ІМ без зубця Q, ГЛШН, КТчк ССС/ІМ, ССС/ІМ/ГЛШН. Зниження рівня гемоглобіну крові спостерігалось при рецидивуючому больовому синдромі протягом 1-ї доби з моменту госпіталізації. Основними предикторами розвитку ускладнень протягом госпітального періоду були ФФВ > 221,0 МО/дл, ФНП-альфа > 50,3 пг/мл, СРП > 10 мг/л, ШОЕ > 10 мм/год, рівень лігандів sCD40 > 1,25 пкг/мл, фібіріногена крові > 3,75 г/л на момент надходження до стаціонару.

Таким чином, хворі з ГКС є різнорідною групою, з високим ризиком розвитку СС ускладнень. Виділення груп пацієнтів більш старшого віку, з вираженими зрушеннями загально-клінічних проявів (ЧСС, АТ), підвищеним рівнем факторів некрозу, запалення і атеротромбозу, підвищенням глюкози в крові і зниженням гемоглобіну дозволяє своєчасно страфікувати ризик можливих ускладнень і прийняти відповідні лікувальні заходи. Виявлення підвищеного вмісту в крові ФФВ, ФНП-альфа, СРП, ШОЕ, ІЛ-6, рівня лігандів sCD40, фібрінотому крові на практиці говорить лікарю про необхідність більш активної фармакотерапії і можливого прийняття рішення про необхідність раннього інвазивного втручання.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступній публікації:

1. Parkhomenko A., Dovgan N., Lutay Y., Kozhukhov S. Markers of Poor Prognosis in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Without Revascularization: A 3-Year Survival Analysis. J Med Res Innov. 2018;2(2):e000139. DOI: 10.15419/jmri.139
2. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Пархоменко О.М., Довгань Н.В. Роль фактора росту ендотелію судин при гострих формах ішемічної хвороби серця. Фізіологічний журнал. 2019; Т.65, №5: 33-39.
DOI: <https://doi.org/10.15407/fz65.05.033>
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Заика В.И. Оценка вариабельности ритма сердца и электрофизиологических свойств миокарда у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST: значение для определения ближайшего и отдаленного прогноза. Український кардіологічний журнал 2003; 1: 22-25.
4. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення супероксиданіону в нейтрофільних гранулоцитах. Патент на корисну модель UA102129U, публікація 26.10.2015, бюл. №20.

5. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення активності мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів. Патент на корисну модель UA102130U, публікація 26.10.2015, бюл. №20.

6. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Довгань Н.В., Якушко Л.В., Мигалина О.А. Участие иммунных факторов в патогенезе острого коронарного синдрома. Український кардіологічний журнал, 2009; (Додаток 1, Матеріали X Національного конгресу кардіологів України 2009 вересень 23-23; Київ): 24.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДДАЛЕНОГО ПРОГНОЗУ У ХВОРИХ З ГКСбпST НА ЕКГ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИБОРУ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

5.1 Результати аналізу впливу подвійний антитромбоцитарної терапії на розвиток КТчк, сформованих на підставі даних віддаленого спостереження з підбором порівнянних груп («Case-match-Control»)

У ретроспективний аналіз було включено 334 пацієнта з ГКСбпST (середній вік $58,9 \pm 0,5$ років, 252 чоловіки), з відомими даними клінічного перебігу та результатами віддаленого спостереження (протягом року після ГКС), що включав інформацію про розвиток ССС, повторного ГКС (ІМ або НС), СН та інсульту [221].

Всі хворі вихідної когорти отримували в стаціонарі терапію антитромбоцитарними засобами. Для оцінки впливу подвійний антитромбоцитарної терапії (ПАТТ) на розвиток КТ, сформованих на підставі даних віддаленого спостереження, всі хворі спочатку були розділені на дві групи - 82 хворих з ГКС, яким в стаціонарі була призначена ПАТТ (АСК + клопідогрель), і 252 пацієнта, яким в якості антитромбоцитарної терапії призначалася тільки АСК. В якості КТ враховувалося розвиток протягом року від моменту початку ГКС: 1) ССС або ІМ (ССС/ІМ), КТ 1; 2) ССС або ІМ або НС (ССС/ІМ/НС), КТ 2; 3) ССС або ІМ або НС або СН (ССС/ІМ/НС/СН), КТ 3; 4) ССС або ІМ або НС або СН або інсульту (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт), КТ 4.

Порівняльний аналіз клініко-анатомічних характеристик пацієнти, які отримували тільки АСК порівняно з хворими, які отримували ПАТТ представлено в Додаток Д19.

У пацієнтів, які отримували ПАТТ рідше виявлялася ХСН I-II ст. в анамнезі, але частіше спадковість по ССЗ ($p < 0,001$, в обох випадках). Зміни на ЕКГ у вигляді депресії (53,7 до 38,1 %, $p < 0,05$) або підйому (18,3 до 6,0%, $p < 0,01$) сегмента ST частіше виявлялися у пацієнтів, яким була призначена ПАТТ. Діагноз ІМ практично в 2 рази частіше виставлявся в групі хворих, які

отримували ПАТТ ($p < 0,001$). У цій же підгрупі хворих в аналізах крові відзначався більш високий рівень тромбоцитів ($236,6 \pm 10,2 \times 10^9/\text{л}$ до $192,8 \pm 6,4 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$) і пікового значення КФК ($451,0 \pm 55,6$ ОД/л до $214,7 \pm 25,8$ ОД/л, $p < 0,001$). У підгрупі пацієнтів ПАТТ також частіше призначалася терапія наркотичними анальгетиками (22,0 % до 9,9 %, $p < 0,01$), бета-блокаторами (98,8 % до 93,3 %, $p < 0,05$), НМГ (97,6 % до 67,5 %, $p < 0,001$) і статинами (78,0 % до 21,8 %, $p < 0,001$), тоді як в групі АСК пацієнти частіше отримували нітрати (84,5 % до 56,1 %, $p < 0,001$). Коронарна інтервенція проводилася істотно частіше в групі ПАТТ (39,0 % до 6,3 %, $p < 0,001$).

Порівняння показників між групами хворих, які отримували ПАТТ і хворих, які отримували АСК, показало більш високу частоту розвитку ускладнень КТчк 3 (ССС/ІМ/НС/СН) ($p < 0,05$), тенденцію до меншої частоти розвитку ускладнень КТчк 2 і КТчк 4 ($P < 0,1$ в обох випадках), без достовірних відмінностей за частотою розвитку ССС і/або ІМ протягом року спостереження ($P > 0,1$) в підгрупі пацієнтів, які отримували АСК Додаток Д20.

Таким чином, за отриманими даними, пацієнти, які приймали ПАТТ були початково клінічно більш важкими, що проявлялося в змінах на ЕКГ, більш високому піковому значенні КФК і рівні тромбоцитозу в крові, їм частіше встановлювався діагноз ІМ. У зв'язку з цим, мабуть, їм частіше призначалося коронарне втручання, а також більш інтенсивне лікування із застосуванням наркотичних анальгетиків, бета-блокаторів, статинів і НМГ. За отриманими даними в групі ПАТТ протягом року спостереження рідше розвивалися ускладнення КТчк 3 ССС/ІМ/НС/СН.

Далі в загальній групі ($n=334$) було проведено монофакторний аналіз дожиття без КТчк в залежності від фактора призначення ПАТТ в стаціонарі ($n=82$) [221]. Дані аналізу представлені на рис. 5.1 - 5.4.

Рис. 5.1. Дані монофакторного аналізу виживання КТчк 1 (ССС/ІМ протягом року після ГКС) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan-Meier)

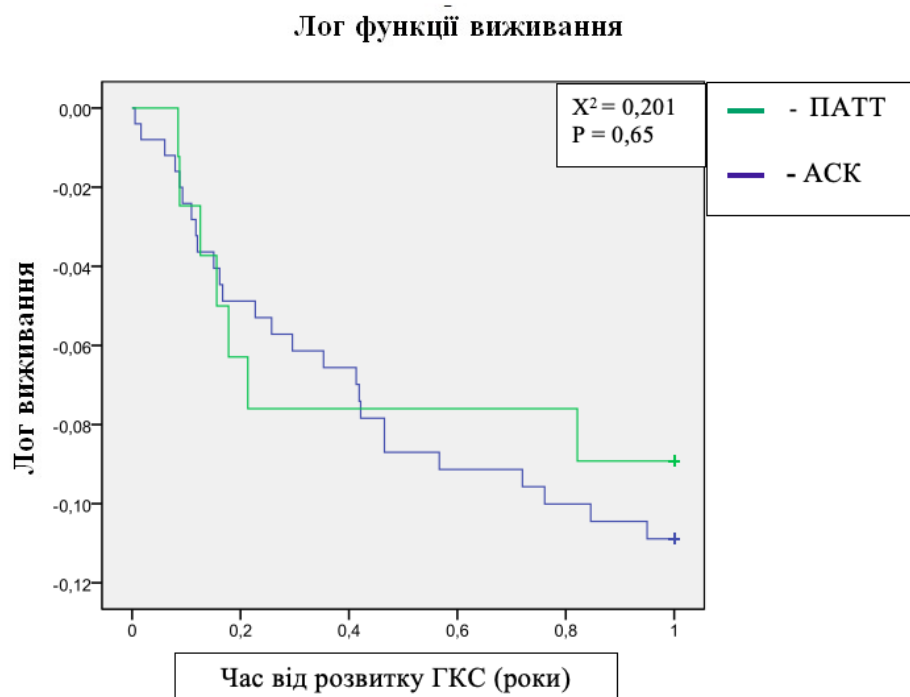


Рис. 5.2. Дані монофакторного аналізу виживання КТчк 2 (ССС/ІМ/НС протягом року після ГКС) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan-Meier)

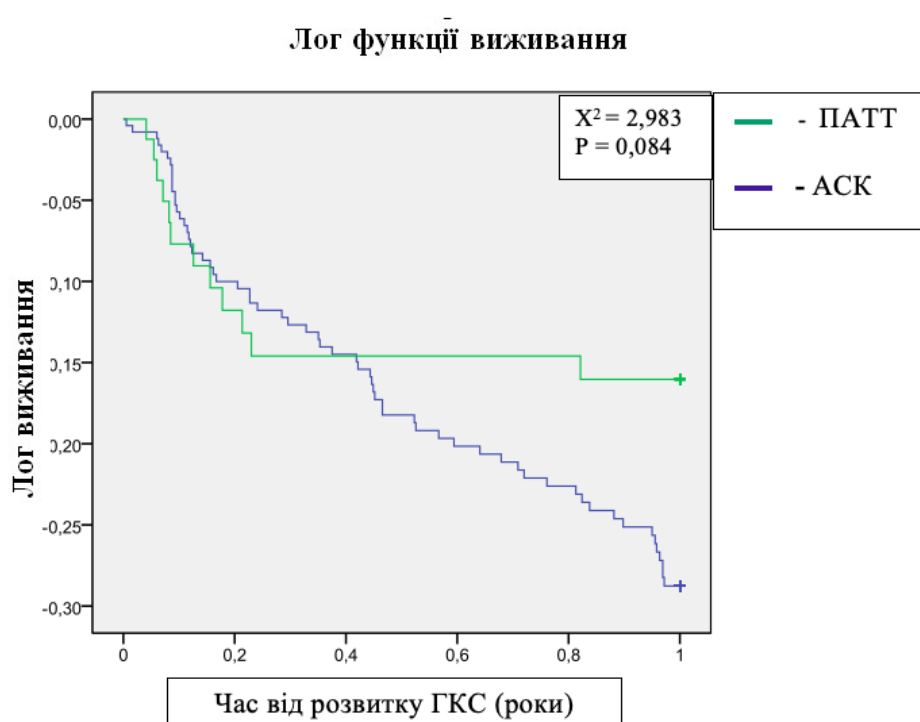


Рис. 5.3. Дані монофакторного аналізу виживання КТчк 3 (ССС/ІМ/НС/СН протягом року після ГКС) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan-Meier)

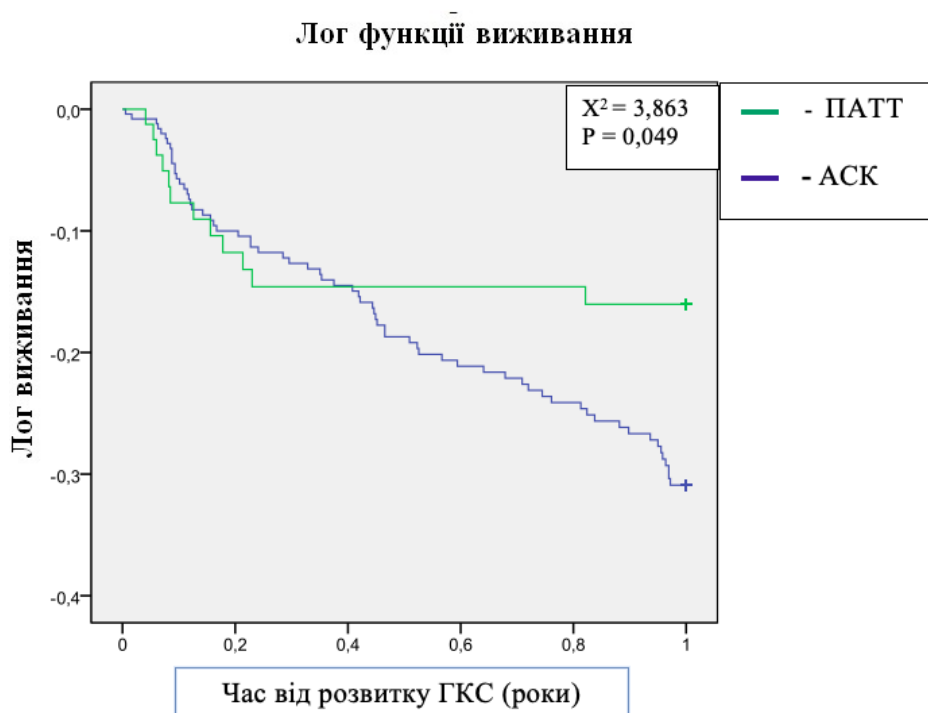
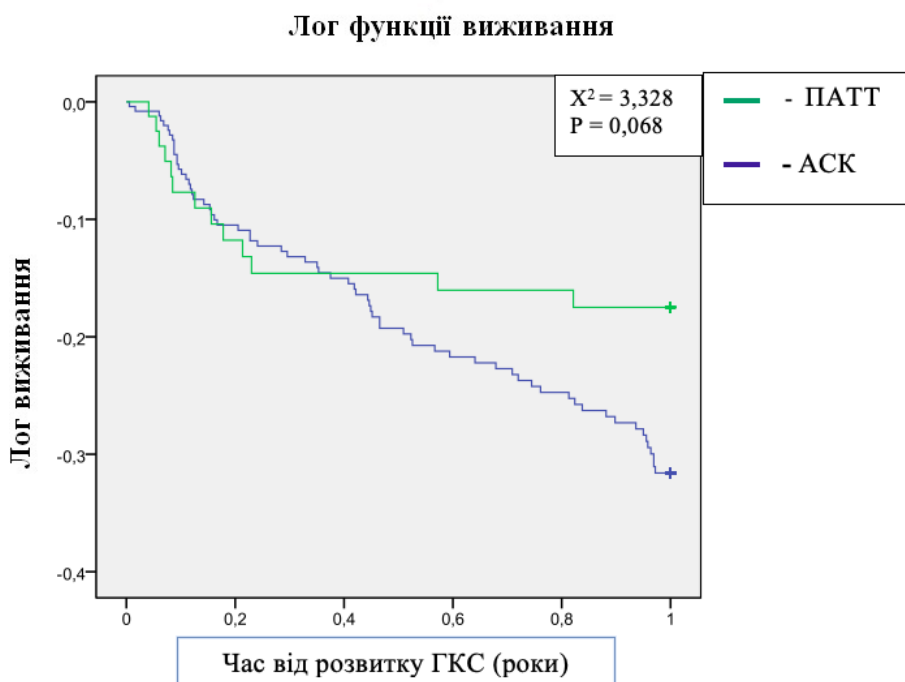


Рис. 5.4. Дані монофакторного аналізу виживання КТчк 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт протягом року після ГКС) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan-Meier)



Монофакторний аналіз в загальній групі підтвердив нижчу частоту розвитку КТчк 3 і тенденцію до меншої частоті розвитку КТчк 2 і КТчк 4 у хворих ГКС, яким в стаціонарі була призначена ПАТТ з розбіжністю кривих вже через 5 місяців від розвитку ГКС ($P < 0,05$ для комбінованої КТчк 3 – ССС/ІМ/НС/СН протягом року після ГКС).

З огляду на те, що групи достовірно різнилися між собою за деякими клініко-анамнестичними (наявність сімейного анамнезу ССЗ і ХСН), інструментально-діагностичними (частота реєстрації підйому і депресії сегмента ST на вихідних ЕКГ, клінічний діагноз ІМ), лабораторними (вихідний рівень тромбоцитів у крові і пікове значення КФК) показниками, а також проведеного лікування (в групі ПАТТ частіше проводилися ЧКВ, призначалися наркотичні анальгетики, БАБ, НМГ і статини, в той час як група АСК частіше отримувала нітрати), із загальної групи за допомогою автоматизованого алгоритму підбору порівнянних пар на базі Microsoft Excel було виділено дві зіставні групи порівняння: 50 хворих ГКС, яким в стаціонарі проводилася ПАТТ (Група 1), і 50 зіставлених з ними по 12-ти вищезгаданим ознакам пацієнтів (виключаючи призначення нітратів, яке в даній ситуації було розцінено як вторинне по відношенню до інших факторів і не мало самостійного прогностичного значення), яким в стаціонарі проводилася антитромбоцитарна терапія АСК (Група 2). У кожній автоматично підібраної парі (1 хворий першої групи і 1 хворий другої групи), допустимим вважалося розбіжність не більше ніж двох з зіставних ознак, причому середнє розбіжність на пару склало 1 ознака. Допустиме розходження при зіставленні кількісних показників становило 1 сигму для даного показника в загальній когорті.

Порівняння вибірки, що складається з груп 1 і 2 ($n=50+50$), і вихідної когорти ($n=334$), представлено в таблицях нижче. Клініко-анамнестичні дані вихідної групи хворих і вибірки, зробленої для проведення порівняльного аналізу, наведені в Додаток Д21. Характеристика терапії раннього періоду ГКС у вихідній групі хворих і групах зіставлення приведена в Додаток Д22.

Як видно з Додатку Д21 та Додатку Д22, вибірка відрізнялася від

основної когорти хворих за клініко-анамнестичними ознаками тільки за наявністю ХСН в анамнезі, а відмінності в терапії були обумовлені застосуванням автоматизованого алгоритму, який використав компоненти лікування в якості факторів для відбору порівнянних пар.

Надалі між групами зіставлення була проведена порівняльна оцінка вихідних клінічних показників Додаток Д23 і проведеної терапії Додаток Д24.

Як видно з Додаток Д23 порівнювані групи достовірно не відрізнялися за клініко-анатомічними характеристиками. Аналіз проведеної терапії показав, що в групі АСК істотно частіше призначалися пероральні нітрати (86,0 % до 64,0 %, $p < 0,05$).

Динаміка лабораторних та інструментальних показників клінічного перебігу перших 7-10 діб ГКС в досліджуваних групах представлені в Додаток Д25. Достовірних відмінностей виявлено не було.

Показники прихильності пацієнтів до запропонованої терапії протягом 12 місяців після розвитку ГКС представлені в Додаток Д26. У групі АСК пацієнти достовірно частіше брали нітрати в порівнянні з групою ПАТТ (56,0 % до 42,0 %, $p < 0,001$)

Показники клінічного перебігу 2 - 10 діб ГКС в досліджуваних групах представлені в Додаток Д27. Достовірних відмінностей виявлено не було.

Таким чином, як можна бачити з даних, представлених в Додатках Д23-Д 27, групи зіставлення достовірно не відрізнялися між собою за клініко-анамнестичними та інструментальними даними, і лабораторними показниками стаціонарного періоду. Відносно лікування, що проводилося в стаціонарі і в періоді віддаленого спостереження, слід зазначити, що в групі АСК частіше застосовувалися пероральні нітрати: як в стаціонарі (на 22 % частіше в порівнянні з групою ПАТТ, $p < 0,05$), так і в періоді віддаленого спостереження - (на 36 % частіше в порівнянні з групою ПАТТ, $p < 0,001$).

Результати віддаленого спостереження протягом 12 місяців після перенесеного ГКС в досліджуваних групах представлені в Додатку Д28 [266].

Як видно з Додатку Д28 у пацієнтів 2 групи більш ніж в 2 рази частіше

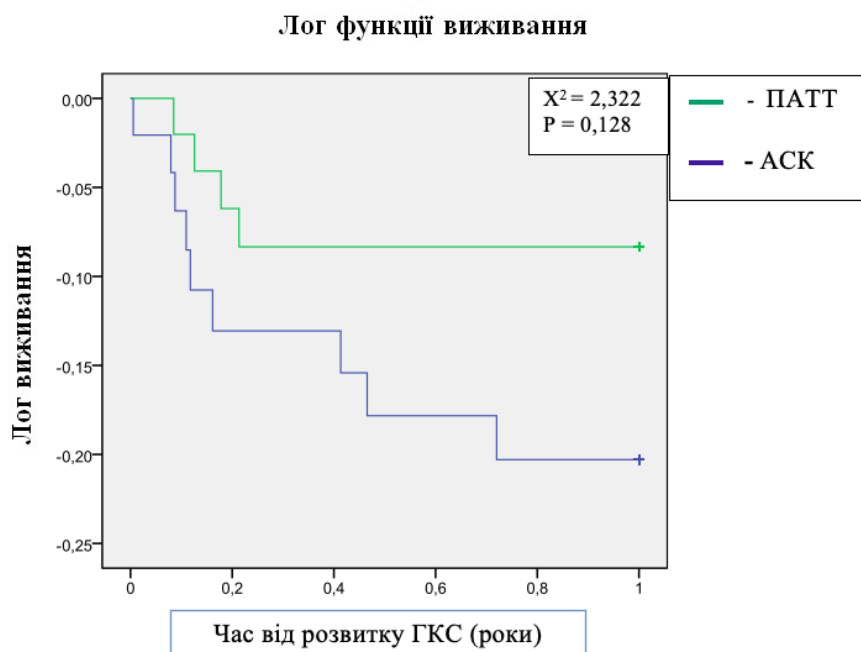
розвивалися ускладнення КТ 3 (ССС/ІМ/НС/СН) та КТчк 4 (ССС/ІМ/НС/СН /інсульт), ніж в групі ПАТТ ($p < 0,05$ в обох випадках).

Далі в вибірці, сформованій з груп зіставлення ($n=100$), був проведений аналіз виживання без КТ в залежності призначення ПАТТ в стаціонарі. В якості КТчк враховувалося розвиток протягом року від моменту початку ГКС: 1) СССР або ІМ, КТ 1; 2) СССР або ІМ або НС, КТ 2; 3) СССР або ІМ або НС або СН, КТ 3; 4) СССР або ІМ або НС або СН або інсульту, КТ 4.

Результати аналізу представлені на рис. 5.5 - 5.8.

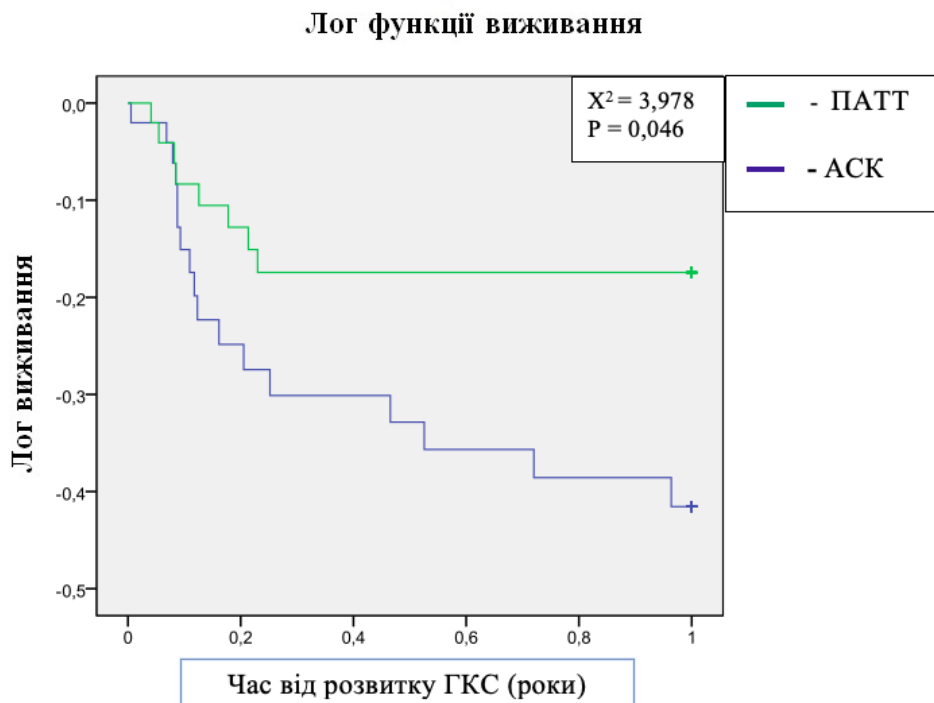
За даними аналізу кривих виживання призначення ПАТТ в стаціонарі істотно не впливало на ускладнення КТчк 1 (ССС/ІМ) протягом року після гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (рис. 5.5).

Рис. 5.5 Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan-Meier) КТчк 1 (ССС/ІМ) протягом року після ГКС) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі з урахуванням 12-ти факторів зіставлення (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН, дисліпідемії, вихідний рівень лейкоцитів і гемоглобіну в крові, призначення наркотичних аналгетиків, НМГ, статинів, нітратів і бета-блокаторів).



За даними аналізу кривих виживання в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі відзначалася вірогідно менша частота розвитку ускладнень комбінованої КТ 2 (ССС/ІМ/НС) протягом року після ГКСбпST ($p < 0,05$). Розбіжність кривих відзначалася до 3-го місяця після ГКС (рис. 5.6).

Рис. 5.6. Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan-Meier) КТчк 2 (ССС/ІМ/НС протягом року після ГКС) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі з урахуванням 12-ти факторів зіставлення (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН, дисліпідемії, вихідний рівень лейкоцитів і гемоглобіну в крові, призначення наркотичних анальгетиків, НМГ, статинів, нітратів і бета-блокаторів).



Призначення ПАТТ в стаціонарі призводило до істотного покращання прогнозу щодо розвитку кінцевої точки КТ 3 (ССС/ІМ/НС/СН) протягом року після ГКС. Розбіжність кривих спостерігалася вже через 3 місяці після розвитку ГКСбпST і істотно збільшувалася до 12 міс спостереження ($p < 0,05$) (рис. 5.7).

За даними аналізу виживання без КТчк 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі через 3 міс після розвитку ГКС випадків серцево-судинних ускладнень не спостерігалось - крива Kaplan-Meier вийшла на плато (рис. 5.8). Тоді як у хворих групи АСК ми відзначили подальший розвиток ускладнень, що входять в КТчк 4 ($X^2 = 4,779$, $p < 0,05$).

Рис. 5.7. Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan-Meier) КТчк 3 (ССС/ІМ/НС/СН протягом року після ГКС) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі з урахуванням 12-ти факторів зіставлення (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН, дисліпідемії, вихідний рівень лейкоцитів і гемоглобіну в крові, призначення наркотичних анальгетиків, НМГ, статинів, нітратів і бета-блокаторів).

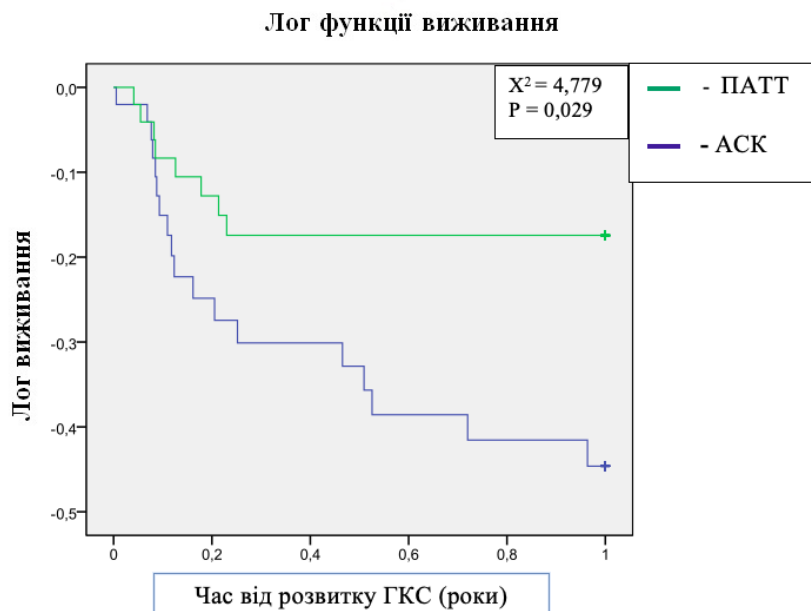
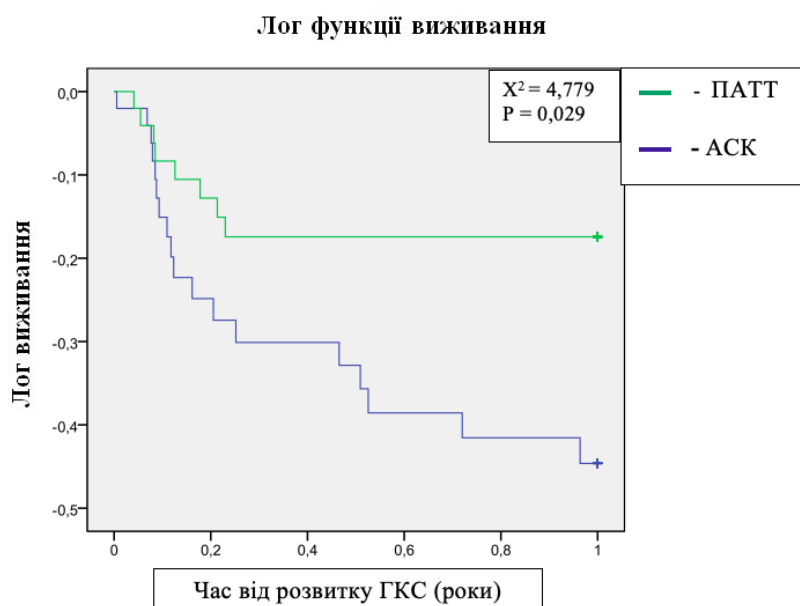


Рис. 5.8. Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan-Meier) КТчк 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт протягом року після ГКС) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі з урахуванням 12-ти факторів зіставлення (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН, дисліпідемії, вихідний рівень лейкоцитів і гемоглобіну в крові, призначення наркотичних анальгетиків, НМГ, статинів, нітратів і бета-блокаторів).



Таким чином, статистичний аналіз впливу призначення ПАТТ на розвиток комбінованих КТ 1 – КТ 4 протягом 12 міс після розвитку ГКС з урахуванням 12-ти супутніх чинників, що мають вплив на перебіг захворювання в даній когорті хворих, показав достовірно ($p < 0,05$) меншу частоту розвитку комбінованих КТ 2, КТ 3, КТ 4, що включали НС і СН, у хворих з ГКС, яким в стаціонарі була призначена ПАТТ, в порівнянні з пацієнтами, які отримували терапію АСК. Достовірного впливу ПАТТ на зниження частоти розвитку ССС або ІМ протягом року після перенесеного ГКС виявлено не було ($p = 0,1$). Результати аналізу показують, що призначення ПАТТ у даної категорії хворих на тлі сучасної фармакологічної терапії призводить до помірного поліпшення якості життя (за рахунок меншої частоти розвитку епізодів кардіальної ішемії і СН, які потребують призначення нітратів на додаток до базисної терапії), не надаючи при цьому істотного впливу на річний прогноз. Можна відзначити найбільшу ефективність ПАТТ щодо попередження розвитку вищевказаних КТчк в період з 3 місяців після перенесеного ГКС.

5.2 Результати аналізу впливу проведення ЧКВ на розвиток КТ, сформованих на підставі даних віддаленого спостереження з підбором порівнянних груп («Case-match-Control»)

У ретроспективний аналіз було включено 344 пацієнта з ГКСбпST (середній вік $58,9 \pm 0,5$ років, 256 чоловіків), з відомими даними клінічного перебігу та результатами віддаленого спостереження (протягом року після ГКС), що включав інформацію про розвиток ССС, повторного ГКС (ІМ або НС), СН та інсульту.

Для оцінки впливу проведення ЧКВ на розвиток КТ, сформованих на підставі даних віддаленого спостереження, в даній когорті хворих, всі хворі спочатку були розділені на дві групи - 50 хворих з ГКС, яким в стаціонарі була проведена ЧКВ, і 294 пацієнта, яким ЧКВ в стаціонарі не було проведено. В якості КТчк враховувалося розвиток протягом року від моменту початку ГКС: 1) ССС або ІМ, КТ 1; 2) ССС або ІМ або НС; КТ 2; 3) ССС або

ІМ або НС або СН, КТ 3; 4) ССС або ІМ або НС або СН або інсульту, КТ 4.

За отриманими даними, наведеними в таблиці 1, пацієнти обох підгруп істотно не відрізнялися за віком, зростом і вагою. В обох групах більшість склали пацієнти чоловічої статі: 82,0 % в групі з ЧКВ і 73,0 % в групі без ЧКВ ($p>0,05$). АГ, ЦД, паління, ІХС в анамнезі з однаковою частотою зустрічалися в обох групах (табл. 5.11). У групі з проведеної ЧКВ частіше зустрічалися пацієнти з подагрою в анамнезі (8,0 % до 1,0 %, $p<0,05$). Сімейний анамнез по ССЗ спостерігався у 20,0 % пацієнтів з ЧКВ і лише у 4,4 % без ЧКВ ($p<0,01$). Тоді як в групі без ЧКВ частіше виявлялися ХСН і дисліпідемія Додаток Д29.

Між групами не було достовірних відмінностей у змінах на ЕКГ. Ми відзначили лише тенденцію до збільшення відсотка хворих з встановленим діагнозом ІМ в групі з ЧКВ в порівнянні з групою без ЧКВ. Так само не було виявлено достовірних відмінностей між частотою розвитку стійкого больового синдрому в підгрупах. У лабораторних показниках ми відзначили достовірно більш високий лейкоцитоз і рівень гемоглобіну крові в групі хворих з ЧКВ ($p<0,05$ в обох випадках), однак обидва ці показники не виходили за межі норми.

Звертає на себе увагу істотні відмінності в терапії пацієнтів обох груп протягом госпітального періоду. Так пацієнтам без ЧКВ частіше призначалися бета-адреноблокатори і нітрати (98,6 % до 90,0 %, $p<0,01$; 84,4 % до 46,0 %, $p<0,01$, відповідно). Тоді як у пацієнтів з ЧКВ частіше застосовувалися наркотичні анальгетики (28,0 % до 11,9 %, $p<0,01$), низькомолекулярні гепарини (98,0 % до 80,3 %, $p<0,01$), інгібітори АПФ і статини (84,0 % до 80,6 %, $p<0,01$, 72,0 % до 41,2 %, $p<0,001$, відповідно).

За даними віддаленого спостереження у пацієнтів без ЧКВ достовірно частіше розвивалися ускладнення в перебігу 12 міс після ГКСбпСТ. Комбінована КТ 2 була відзначена у 17,2 % хворих без ЧКВ і лише у 4,0 % хворих з коронарним втручанням ($p<0,01$). КТ 3 виявлялася у 17,3 % пацієнтів без ЧКВ в стаціонарі і лише у 4,0 % хворих з коронарною інтервенцією ($p<0,01$). Ускладнення КТчк 4 зустрічалися у 18,0 % пацієнтів

без хірургічного втручання і у 4,0 % хворих з ЧКВ ($p < 0,01$). Достовірних відмінностей у розвитку ССС/ІМ виявлено не було ($p > 0,1$).

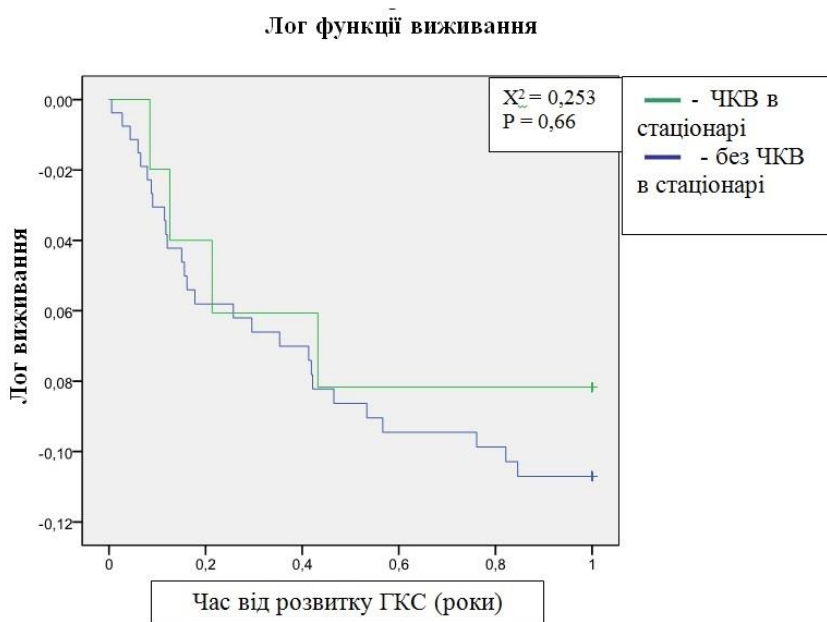
Таким чином, порівняння показників між групами з і без проведення ЧКВ Додаток Д30 показало достовірно більш високу частоту розвитку КТ ($p < 0,01$ для КТ 2, КТ 3 і КТ 4), без достовірних відмінностей за частотою розвитку ССС/ІМ протягом року спостереження.

Ретроспективно можна відзначити, що хворі з ЧКВ за клініко-лабораторними характеристиками суттєво не відрізнялися від хворих, яким хірургічне втручання не проводилося. Групи не відрізнялися за віком, статтю, зростом і вагою. Основні ФР зустрічалися в підгрупах з однаковою частотою. Лише спадковість по ССЗ і наявність порушень пуринового обміну (подагри) достовірно частіше спостерігалось в хворих з проведеною ЧКВ в стаціонарі. Достовірно вищий лейкоцитоз і підвищений рівень гемоглобіну крові в підгрупі з ЧКВ не виходили за межі нормативних значень. Істотні відмінності відзначалися в проведеному лікуванні: у групі з ЧКВ більш широко застосовувалися НМГ, наркотичні анальгетики, а також іАПФ і статини, тоді як в групі без ЧКВ частіше призначалася стандартна терапія БАБ та нітратами. Надалі, протягом 12 міс спостереження в обох групах з однаковою частотою розвинулися ССС/ІМ (КТ 1). Однак КТчк, що включали НС/СН/інсульт, розвивалися в групі без ЧКВ істотно частіше, ніж в групі з хірургічним втручанням.

Далі, для оцінки інтервенційного лікування на прогноз, в загальній групі ($n=344$) був проведений монофакторний аналіз виживання без КТ в залежності від фактора проведення ЧКВ в стаціонарі ($n=50$). Дані аналізу представлені на рис. 5.9 - 5.12.

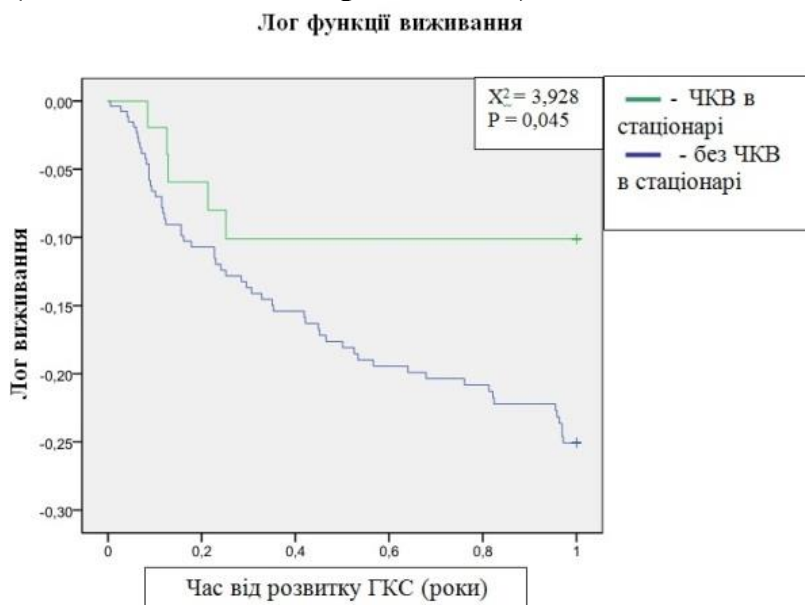
За даними однофакторного аналізу виживання без КТ 1 (ССС/розвиток ІМ протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan_Meier) відзначена тенденція до розбіжності кривих через 4 міс після розвитку ГКСбпСТ (рис. 5.9). Однак дана різниця не була достовірною. Таким чином, наявність ЧКВ в стаціонарі протягом 12 міс істотно не впливає на КТ ССС/розвиток ІМ протягом року після ГКС.

Рис. 5.9. Дані однофакторного аналізу виживання КТчк 1 (ССС/ІМ протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan-Meier)



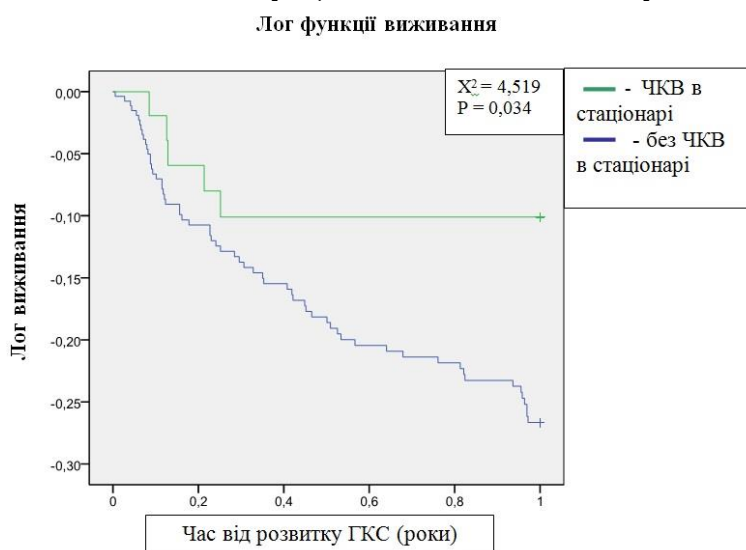
Проведення ЧКВ в стаціонарі призводило до істотного покращання прогнозу щодо розвитку КТчк 2 (ССС/ІМ/НС протягом року після гострого коронарного синдрому) (мал. 5.10). Розбіжність кривих спостерігається вже через 3 міс після розвитку ГКСбпST і суттєво збільшується до 12 міс спостереження ($p < 0,05$).

Рис. 5.10. Дані однофакторного аналізу виживання КТчк 2 (ССС/ІМ/НС протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan-Meier)



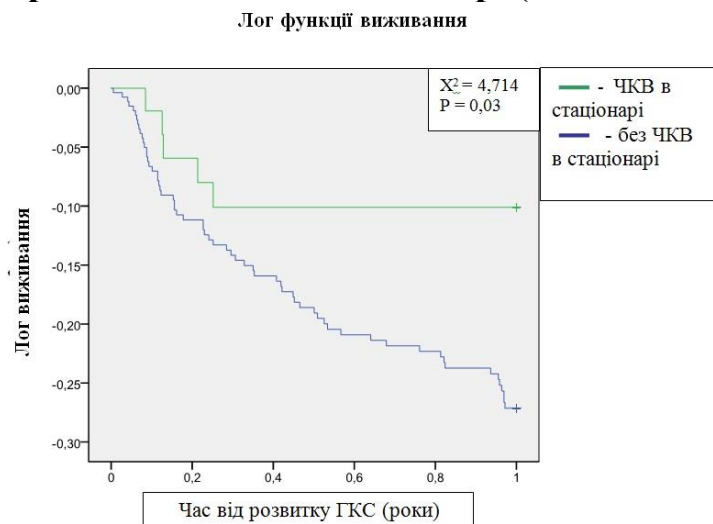
За даними монофакторного аналізу виживання без КТ 3 (ССС/ІМ/НС/СН протягом року після ГКС) у хворих з проведеним ЧКВ в стаціонарі через 3 міс після розвитку ГКС випадків СС ускладнень не спостерігалось - крива Kaplan-Meier виходила на плато (рис. 5.11), а у хворих без ЧКВ ми відзначили подальший розвиток ускладнень, що входять в КТ 3 ($X^2 = 4,519$, $p < 0,05$).

Рис. 5.11. Дані однофакторного аналізу виживання КТчк 3 (ССС/ІМ/НС/СН протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan-Meier)



Проведення ЧКВ в стаціонарі достовірно покращувало прогноз щодо розвитку КТ 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт) протягом року після ГКСбпST ($X^2=4,714$, $p < 0,05$). Розбіжність кривих відзначено через 3 міс (рис. 5.12).

Рис. 5.12. Дані однофакторного аналізу виживання КТчк 4 (розвиток ССС/ІМ/НС/СН/інсульту протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі (лог-виживання Kaplan-Meier)



Монофакторний аналіз в загальній групі підтвердив меншу частоту розвитку КТ 2, КТ 3 і КТ 4 у хворих з ГКС, яким в стаціонарі було проведено ЧКВ зі значною розбіжністю кривих вже через 3 міс від розвитку ГКС ($p < 0,05$). Проте, з огляду на те, що групи достовірно різнилися між собою за деякими клініко-анамнестичними (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН і дисліпідемії), лабораторними (вихідні рівні лейкоцитів і гемоглобіну в крові) показниками, а також проведеного лікування (в групі ЧКВ частіше призначалися наркотичні анальгетики, НМГ і статини, в той час як група без ЧКВ частіше отримувала нітрати і БАБ), із загальної групи за допомогою автоматизованого алгоритму підбору порівняльних пар на базі Microsoft Excel було виділено дві зіставні групи порівняння: 37 хворих з ГКС, яким в стаціонарі була проведена коронарна інтервенція (Група 1), і 74 зіставлених з ними по 11-ти вищезгаданим ознаками пацієнтів, яким коронарна інтервенція в стаціонарі не проводилась (Група 2). У кожній автоматично підібраною парі (1 хворий першої групи і 2 хворих другої групи), допустимим вважалося розбіжність не більше ніж одного з зіставляємих ознак, причому середнє розбіжність на пару склало 0,4 ознаки. Допустиме розходження при зіставленні кількісних показників становило 1 сигму для даного показника в загальній когорті.

Порівняння вибірки, що складається з груп 1 і 2 ($n=37+74$), і вихідної когорти ($n=344$), представлено в таблицях нижче. Клініко-анамнестичні дані вихідної групи хворих і вибірки, зробленої для проведення порівняльного аналізу, наведені в Додатку Д31.

Характеристика терапії раннього періоду ГКС у вихідній групі хворих і групах зіставлення приведена в Додатку Д32.

Як видно з Додатків Д31-Д32, вибірка не відрізнялася від основної когорти хворих за клініко-анамнестичними ознаками, а відмінності в терапії були обумовлені застосуванням автоматизованого алгоритму, який використав компоненти лікування в якості факторів для відбору порівняльних пар.

Надалі між групами зіставлення була проведена порівняльна оцінка

вихідних клінічних показників Додаток Д33 і терапії Додаток Д34. Як видно з Додатку Д33 хворі з ГКС, яким в стаціонарі була проведена коронарна інтервенція не відрізнялися від пацієнтів без хірургічного втручання за клініко-анамнестичними ознаками. У медикаментозної терапії у пацієнтів групи 1 достовірно частіше застосовувалися тієнопіридини, ніж в групі 2 (81,1 % до 50,0 %, $p < 0,05$) Додаток Д34.

Істотних відмінностей в динаміці лабораторних та інструментальних показників клінічного перебігу перших 7-10 діб ГКС в досліджуваних групах не відзначалося Додаток Д35.

Не було виявлено достовірної різниці між групами в показниках прихильності пацієнтів до запропонованої терапії протягом 12 міс після розвитку ГКС.

Показники ГКС клінічного перебігу 1 - 10 діб ГКС в досліджуваних групах представлені в таблиця 5.1. Достовірних відмінностей в частоті розвитку рецидивуючої стенокардії, ІМ, персистуючої ЛШ недостатності, появи внутрішньоплуночкових блокад, патологічного зубця Q на ЕКГ і розвитку госпітальної смерті між групами виявлено не було.

Таблиця 5.1

Показники клінічного перебігу 1 - 10 діб ГКС у хворих груп зіставлення

Показник	Група 1 (n=37)	Група 2 (n=74)
Тривало рецидивуюча стенокардія	17 (45,9 %)	22 (30,0 %)
Рецидив інфаркту міокарда	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)
Персистуюча ЛШН	6 (16,2 %)	7 (9,5 %)
Патологічний зубець Q	4 (10,8 %)	14 (18,9 %)
Внутрішньоплуночкові блокади	1 (2,7 %)	4 (5,4 %)
Госпітальна смерть	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Примітка: достовірні відмінності між групами за даними показниками відсутні.

Результати віддаленого спостереження протягом 12 міс після перенесеного ГКС в досліджуваних групах представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Результати віддаленого спостереження (12 міс після перенесеного ГКС) у хворих груп порівняння

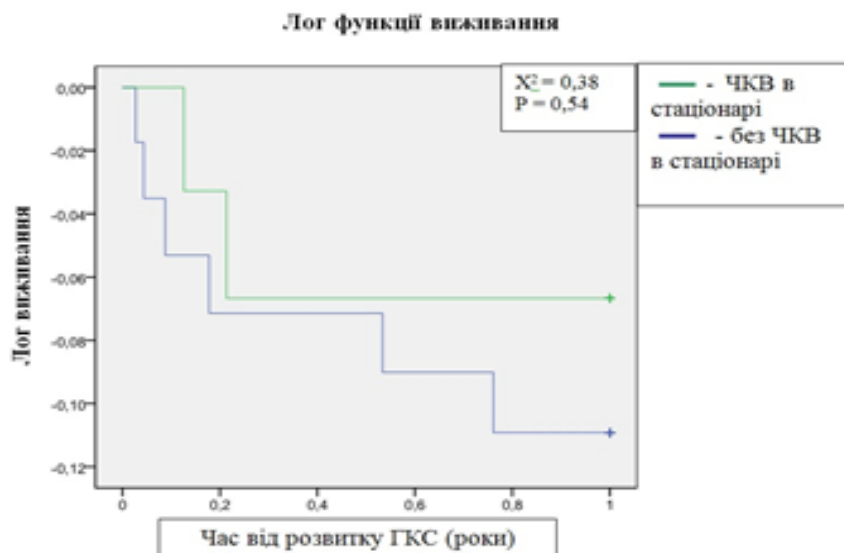
Кінцева точка	Група 1 (N = 37)	Група 2 (N = 74)
ССС/ІМ (КТ 1)	2 (5,4 %)	6 (8,1 %)
ССС/ІМ/НС(КТ 2)	2 (5,4 %)	12 (16,2 %)
ССС/ІМ/НС/СН(КТ 3)	2 (5,4 %)	12 (16,2 %)
ССС/ІМ/НС/СН/інсульт (КТ 4)	2 (5,4 %)	12 (16,2 %)

Як видно з таблиці, відзначалася лише тенденція до більш високій частоті розвитку ускладнень кінцевих точок КТ 2, КТ 3, КТ 4 в групі без коронарної інтервенції, в порівнянні з групою 1 ($p < 0,1$) [221].

Далі в вибірці, сформованої з груп зіставлення ($n=111$), був проведений аналіз дожиття без КТ в залежності від фактора проведення коронарної інтервенції в стаціонарі. В якості КТчк враховувалося розвиток протягом року від моменту початку ГКС: 1) СССР або ІМ, КТ 1; 2) СССР або ІМ або НС, КТ 2; 3) СССР або ІМ або НС або СН, КТ 3; 4) СССР або ІМ або НС або СН або інсульту, КТ 4. Результати аналізу представлені на рис. 5.13-5.16.

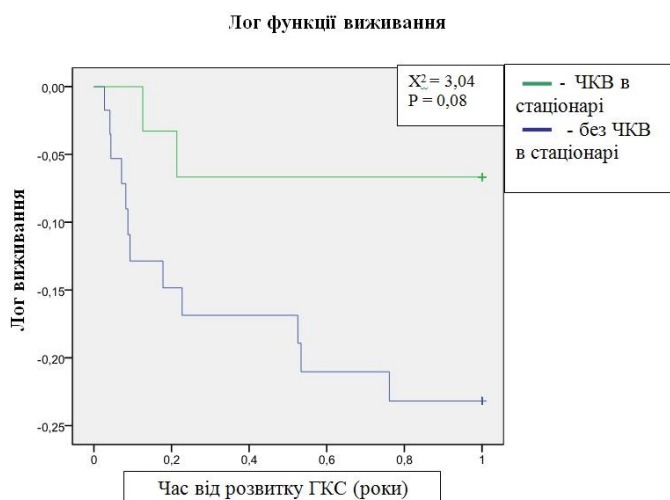
За даними аналізу кривих дожиття наявність ЧКВ в стаціонарі істотно не впливало на КТ 1 (ССС/ІМ) протягом року після ГКСбпСТ.

Рис. 5.13 Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan-Meier) КТ1 (ССС/ІМ протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі з урахуванням 11-ти факторів зіставлення (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН, дисліпідемії, вихідний рівень лейкоцитів і гемоглобіну в крові, призначення наркотичних анальгетиків, НМГ, статинів, нітратів і бета-блокаторів).



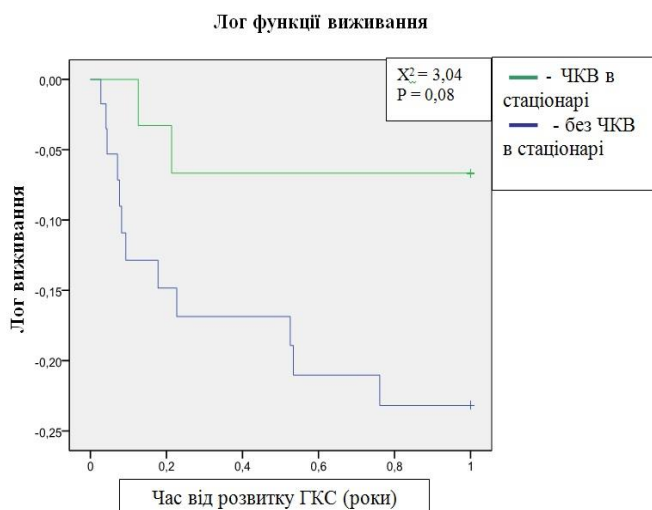
За даними аналізу кривих дожиття (мал. 5.14) при проведенні ЧКВ в стаціонарі відзначалася тенденція до меншої частоти розвитку ускладнень КТ 2 (ССС/ІМ/НС) протягом року після ГКСбпST, проте різниця показників була не достовірною ($p=0,08$).

Рис. 5.14. Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan-Meier) КТчк 2 (ССС/ІМ/НС протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі з урахуванням 11-ти факторів зіставлення (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН, дисліпідемії, вихідний рівень лейкоцитів і гемоглобіну в крові, призначення наркотичних анальгетиків, НМГ, статинів, нітратів і бета-блокаторів).



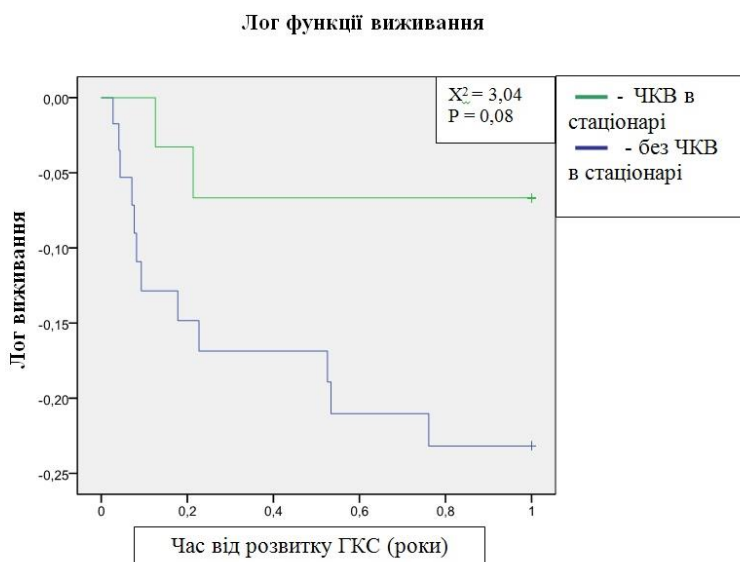
За даними аналізу кривих лог-виживання Kaplan_Meier (рис. 5.15) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі відзначалася тенденція до розбіжності кривих розвитку ускладнень КТчк 3 (ССС/ІМ/НС/СН) протягом року після гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST, проте різниця показників не була достовірною ($p=0,08$).

Рис. 5.15. Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan_Meier) КТЗ (ССС/ІМ/НС/СН протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі з урахуванням 11-ти факторів зіставлення (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН, дисліпідемії, вихідний рівень лейкоцитів і гемоглобіну в крові, призначення наркотичних анальгетиків, НМГ, статинів, нітратів і БАБ).



За даними аналізу кривих лог-виживання Kaplan_Meier (рис. 5.16) при проведенні ЧКВ в стаціонарі відзначалася тенденція до меншої частоти розвитку ускладнень КТчк 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт) протягом року після гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST, проте різниця показників не була достовірною ($p=0,08$).

Рис. 5.16. Дані аналізу виживання (лог-виживання Kaplan-Meier) КТ4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт протягом року після ГКС) в залежності від проведення ЧКВ в стаціонарі з урахуванням 11-ти факторів зіставлення (наявність сімейного анамнезу ССЗ, подагри, ХСН, дисліпідемії, вихідний рівень лейкоцитів і гемоглобіну в крові, призначення наркотичних анальгетиків, НМГ, статинів, нітратів і бетаблокаторів).



Висновки розділу.

Статистичний аналіз впливу призначення ПАТТ на розвиток кінцевих точок КТ1 (ССС або ІМ), КТчк 2 (ССС або ІМ або НС), КТчк 3 (ССС або ІМ або НС або СН), КТчк 4 (ССС або ІМ або НС або СН або інсульту) протягом 12 міс після розвитку ГКС з урахуванням 12-ти супутніх чинників, що мають вплив на перебіг захворювання в даній когорті хворих, показав достовірно ($p < 0,05$) меншу частоту розвитку кінцевих точок КТчк 2, КТчк 3, КТчк 4, що включали НС і СН, у хворих з ГКС, яким в стаціонарі була призначена ПАТТ, в порівнянні з пацієнтами, які отримували терапію АСК. Достовірного впливу ПАТТ на зниження частоти розвитку ССС або ІМ протягом 1 року після перенесеного ГКС виявлено не було ($p = 0,1$). Можна відзначити найбільшу ефективність ПАТТ щодо попередження розвитку вищевказаних КТчк в період з 3 місяців після перенесеного ГКС.

Статистичний аналіз впливу проведення ЧКВ на розвиток кінцевих точок КТ1 - КТ4 протягом 12 міс після розвитку ГКС з урахуванням 11-ти супутніх чинників, що мають вплив на перебіг захворювання в даній когорті

хворих, показав тенденцію ($p=0.08$) до меншої частоти розвитку КТчк, що включали ССС, ІМ, НС, СН, інсульт, у хворих з ГКСбпST, яким в стаціонарі було проведено ЧКВ. Ймовірно, це пов'язано з невеликою кількістю спостережень.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST. Український медичний часопис. 2020; 3 (137), Т. 2: 42-47. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.137.182548.

РОЗДІЛ 6

ЗВ'ЯЗОК ФАКТОРНИХ ОЗНАК З РИЗИКОМ ДОСЯГНЕННЯ КТ ССС/ІМ/НС ПРИ ТРИВАЛОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГКСбпST

Пацієнти з ГКСбпST - гетерогенна популяція з різними клінічними станами і змінним прогнозом як в короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Ризик ускладнень і смерті найбільш високий в період госпіталізації пацієнта з ГКС з підйомом сегмента ST. Однак до 6 міс показники смертності від ГКСбпST можуть бути рівні або перевищувати показники ГКС з підйомом сегмента ST. До 12 міс рівень смертності, рецидиви ІМ і періодична нестабільність в сучасних реєстрах становлять >10 % [222]. Ранні події пов'язані з розривом коронарної бляшки і тромбозом, а більш пізні - з патофізіологією хронічного атеросклерозу і систолічною функцією ЛШ. Висока ймовірність ускладнень, особливо смерті і серцево-судинних подій після перенесеного ГКС привела до розробки моделей прогнозування ризику. Ці моделі стали необхідними для прийняття рішення про найкращу терапевтичну або хірургічну тактику. Вони також допомагають виділяти пацієнтів низького ризику, які не потребують додаткового контролю. Тому рання стратифікація пацієнтів з ризиком розвитку несприятливих подій після перенесеного ГКС, попри велику кількість підходів, шкал тощо, є сучасною та актуальною. На жаль існуючі методи (TIMI, GRACE, Sanchis, Vancouver, HEART, HEARTS3 та Hess) не в повній мірі задовольняють клініцистів, і ці засоби слід застосовувати обережно та у відповідному контексті, оскільки жоден з них не перевершує судження клініциста [182,183,223-227]. Наприклад більшість шкал було розроблено на базі даних клінічних досліджень, в які не включалися хворі певних категорій, відповідно вони не в повній мірі відображають реальну клінічну практику. Тому продовжуються наукові пошуки раціональних та економічно обґрунтованих алгоритмів.

Нами було проведено розробку та оцінку прогностичних властивостей шкали ризику розвитку КТчк ССС/ІМ/НС протягом одного, трьох та п'яти

років після ГКСбпСТ на ЕКГ. З метою побудови шкали прогнозування, використовувалися регресійні методики із включенням найбільш вагомих ФР, які вивчалися в даній роботі. Визначення найбільш прогностично значимого рівня окремих кількісних показників та оцінка інформативності шкали ризику в прогнозуванні настання КТчк проводилося за допомогою логістичної регресії та створення ROC-кривих.

6.1 Зв'язок факторних ознак з ризиком досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ

На першому етапі аналізу було використано метод побудови однофакторних моделей логістичної регресії для виявлення зв'язку факторних ознак з ризиком досягнення комбінованої КТчк ССС/ІМ/НС у хворих через 12 міс після ГКСбпСТ на ЕКГ. Аналіз було проведено для 27 ФР: стать, ВВС, ПМК, сімейний анамнез АГ, паління, ХСН в анамнезі, прийом до госпіталізації АСК, БАБ,БМК, нітратів, ІАПФ, рецидивуючий больовий синдром, трансформація в ІМ за період госпіталізації, персистуюча ГЛШН, призначення АК в стаціонарі, проведення ЧКВ в стаціонарі, нітрати в стаціонарі, вік > 65 років, поєднаний показник ЧКВ-Q-ІМ, прийом АСК в стаціонарі, кількість балів за шкалою ТІМІ та GRACE, рівень ШОЕ і лейкоцитів в крові в 1-у добу госпіталізації, вміст креатиніну і ШКФ. Аналіз проведено для 389 пацієнтів: для 88 пацієнтів досягнута КТчк ССС/ІМ/НС (вихідна змінна $Y=1$), для 301 пацієнтів КТчк ССС/ІМ/НС не досягнута (вихідна змінна $Y=0$).

В термін спостереження 12 місяців пацієнти приймали БАБ 56,2%, БМК 9,48%, антитромбоцитарні препарати 63,3%, нітрати 26,8%, ІАПФ 45,0%, гіполіпідемічні препарати 29,4%.

Результати однофакторного аналізу логістичної регресії представлені в Додаток Д36.

Під час проведення аналізу виявлено, що найвищий ризик досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 12 міс пов'язаний з трансформацією ГКС в ІМ (ВШ 9,9; 95 % ДІ 2,6–38,3; $p<0,001$), а також з прийомом нітратів до госпіталізації (ВШ 4,0; 95 % ДІ 2,6–38,3; $p<0,001$). Рівень ШОЕ в 1-шу добу госпіталізації

підвищував ризик досягнення КТчк через 12 міс на 5 % ($p=0,003$) на кожен пункт збільшення, рівень креатиніну на 1 % ($p=0,01$) на кожен пункт збільшення. Також виявлено зростання ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС в 2,5 рази ($p<0,001$) зі збільшенням кількості балів за шкалою ТІМІ (95 % ДІ 1,7–3,6) та в 1,9 рази ($p<0,001$) при збільшенні кількості балів за шкалою GRACE (95 % ДІ 1,3–2,8) на кожен пункт рахунку [221].

Виявлено статистично значуще підвищення ($p<0,05$) ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС при ІМ в анамнезі ($p=0,015$) (ВШ 1,8; 95 % ДІ 1,1–2,9), при прийомі до госпіталізації АТ-препаратів ($p<0,001$) (ВШ 2,6; 95 % ДІ 1,6–4,3), АК ($p<0,01$) (ВШ 2,2; 95 % ДІ 1,2–4,0), блокаторів β -адренорецепторів ($p<0,05$) (ВШ 1,8; 95 % ДІ 1,1–3,0), іАПФ ($p<0,05$) (ВШ 1,7; 95 % ДІ 1,1–2,9). Ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс спостереження достовірно підвищувався за наявності персистуючої ГЛШН ($p=0,018$) (ВШ 2,3; 95 % ДІ 1,2–4,5), фактора ЧКВ-Q-ІМ ($p<0,05$) (ВШ 1,8; 95 % ДІ 1,1–3,0), рецидивуючого больового синдрому ($p<0,001$) (ВШ 2,6; 95 % ДІ 1,6–4,2) та ХСН в анамнезі ($p<0,001$) (ВШ 2,7; 95 % ДІ 1,4–2,2).

Застосування АСК було пов'язане з підвищенням імовірності розвитку КТчк ССС/ІМ/НС в 2,6 рази ($p<0,001$). Вік пацієнта при його збільшенні спричиняв достовірне підвищення ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС на 5 % на кожен рік ($p<0,001$), вік >65 років підвищував вірогідність розвитку КТчк на 150 % ($p<0,001$) в порівнянні з більш молодшими пацієнтами.

Зв'язок ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС зменшувався із наявністю проведення ЧКВ в стаціонарі ($p>0,05$) (ВШ 0,37; 95 % ДІ 0,14–0,97), наявністю ВВС ($p<0,001$) (ВШ 0,30; 95 % ДІ 0,16–0,59), тютюнопалінням в анамнезі ($p<0,05$) (ВШ 0,50; 95 % ДІ 0,29–0,86) і зі збільшенням ШКФ на кожен пункт приросту ($p<0,001$) (ВШ 0,98; 95 % ДІ 0,97–0,98).

Таким чином, найбільший вплив на досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 1 рік спостереження мав розвиток ІМ у хворого з ГКС в період госпіталізації. Розвиток ІМ при ГКС істотно погіршує прогноз пацієнтів залежно від розміру некрозу і ступеня погіршення систолічної функції лівого шлуночка [221]. Зниження ризику досягнення КТчк після проведеного ЧКВ в стаціонарі

узгоджується з нашими попередніми даними, за якими відзначалася тенденція до поліпшення прогнозу і расходження кривих Каплан-Майерса через 1 рік спостереження. У рандомізованих дослідженнях FRISC II, TACTICS-TIMI 18 і RITA 3 показано, що рання інвазивна стратегія (ЧКВ або АКШ) покращує прогноз, в порівнянні з неінвазивним лікуванням [228-230]. TACTICS-TIMI 18 також показав, що користь від раннього інвазивного лікування була найбільшою у пацієнтів з високим ризиком з підвищеними концентраціями тропоніну Т в плазмі, тоді як результати для пацієнтів з низьким ризиком були аналогічні між раннім інвазивним і неінвазивним лікуванням [231].

Рання СН на тлі ІМ відображає значне пошкодження міокарда і, таким чином, пов'язана з характеристиками інфаркту, включаючи локалізацію і розмір, а також час реперфузії. Тоді як в основі персистуючої ГЛШН лежить гіперперфузія та контрактильна дисфункція міокарда на тлі значного багатосудинного АС ураження КА, прогресуючого ішемічного ремоделювання серця, рецидивуючого ІМ і субклінічної ішемії, що погіршує прогноз пацієнта. За нашими даними, персистуюча ГЛШН підвищувала ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС в 2,3 раза ($p=0,018$). За результатами одного з реєстрів серцева недостатність помітно підвищує ризик смерті після ІМ. Цей надлишковий ризик незалежний від фракції викиду лівого шлуночка (збережена або знижена), але більше для пацієнтів з персистуючою ГЛШН, ніж з ГЛШН зраннім початком.

За нашими даними збережена функція нирок зменшувала ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС протягом 12 міс спостереження: збільшення кількісного показника ШКФ на 1 мл/хв/1,73 м² знижувала ймовірність розвитку КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс спостереження на 2 %. Це узгоджується з тим, що ризик досягнення КТчк ССС/ІМ/НС пов'язаний також і з збільшенням креатиніну в 1-у добу госпіталізації [221]. За даними літератури у 42 % пацієнтів з ГКС виявляють порушення ниркової функції на основі показників сироваткового креатиніну і КК. Загальна смертність і комбінована точка смертність/ІМ збільшуються через 30 і 180 днів після ГКС

у хворих з порушеною функцією нирок. КК є незалежним предиктором ризику смерті/МІ [232]. Підвищений ризик смертності, пов'язаний з легкою, середньою та важкою ХНН, показаний в багатьох дослідженнях і цей ризику збільшуються тим більше, чим більш виражена ниркова дисфункція. Доказано, що зниження ШКФ пов'язано зі збільшенням ризику смерті і сукупної кінцевої точки ССС, повторного ІМ, СН, інсульту або реанімації після зупинки серця за даними VALIANT [225].

При проведенні аналізу виявлено що найбільший ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс був пов'язаний з трансформацією ГКС в ІМ (ВШ=9,9 (95 % ДІ 2,6–38,3), $p<0,001$), а також з прийомом нітратів до госпіталізації (ВШ = 4,0 (95 % ДІ 2,6–38,3), $p<0,001$). Рівень ШОЕ в 1-у добу госпіталізації збільшував ризик досягнення КТ через 12 міс на 5 % ($p=0,003$) на кожен пункт збільшення, рівень креатиніну на 1 % ($p=0,01$) на кожен пункт збільшення. Також виявлено зростання ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС в 2,5 разі ($p<0,001$) із зростанням кількості балів за шкалою ТІМІ (95 % ДІ 1,7–3,6), та в 1,9 ($p<0,001$) рази при збільшенні кількості балів за шкалою GRACE (95 % ДІ 1,3–2,8) на кожен пункт рахунку. Виявлено статистично значуще зростання ($p<0,05$) ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС при ІМан ($p=0,015$), ВШ=1,8 (95 % ДІ 1,1–2,9), при прийомі до госпіталізації АТ препаратів ($p<0,001$), ВШ=2,6 (95 % ДІ 1,6–4,3), АК ($p<0,01$), ВШ=2,2 (95 % ДІ 1,2–4,0), БАБ ($p<0,05$), ВШ=1,8 (95 % ДІ 1,1–3,0), іАПФ ($p<0,05$), ВШ=1,7 (95 % ДІ 1,1–2,9). Ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс достовірно збільшувався при наявності персистуючої ГЛШН, ($p<0,05$), ВШ = 2,3 (95 % ДІ 1,2–4,0), фактора ЧКВ-Q-ІМ ($p<0,05$), ВШ=1,8 (95 % ДІ 1,1–3,0), рецидивуючого больового синдрому ($p<0,001$), ВШ=2,6 (95 % ДІ 1,6–4,2). Прийом АСК був пов'язаний зі збільшенням імовірності розвитку КТ ССС/ІМ/НС в 2,6 рази ($p<0,001$). Вік пацієнта при його збільшенні сприяв достовірному збільшенню ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС на 5 % на кожен рік збільшення ($p<0,001$), вік > 65 років збільшував шанс розвитку КТ на 150 % ($p<0,001$) в порівнянні з більш молодшими пацієнтами [221].

Найбільший ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс був

пов'язаний з розвитком ІМ (ВШ=9,9), а також з прийомом нітратів до госпіталізації (ВШ = 4,0). Розвиток ІМ при ГКС істотно погіршує прогноз пацієнтів в залежності від розміру некрозу і ступеня погіршення систолічної функції ЛШ. У дослідженні PURSUIT частота смерті у хворих з новим або повторним ІМ в перші 6 міс після ГКС в 3,3 рази перевищувала частоту смерті в групі без ІМ (18,3 % до 5,5 %, $p=0,001$) [234]. За нишими даними негативний вплив ІМ істотно зменшувався, якщо пацієнту проводилася реваскуляризація, що підтверджується комбінованим ФР ЧКВ-Q-ІМ, який в меншій мірі погіршував прогноз (ВШ=1,8, $p<0,05$). При цьому рання реваскуляризація достовірно покращувала виживання хворих з ГКС протягом 12 міс спостереження. Прийом нітратів до надходження в стаціонар вказує на довготривале захворювання і больовий синдром, які обумовлені вираженим атеросклерозом КА [221]. За даними рандомізованих клінічних досліджень нітрати не знижують ризик ССУ. Лікування стабільної стенокардії за допомогою нітратів часто пов'язане з поганим контролем ЧСС і АТ на тлі недостатнього призначення БАБ і БКК. Також продемонстровано прямий зв'язок між неадекватним лікуванням стабільної стенокардії і смертю або ІМ [231]. Завдяки сучасному лікуванню ІХС пацієнти зі стабільною стенокардією стають все старше і, паралельно, мають все більшу кількість супутніх захворювань, що також погіршує прогноз.

До факторів, що збільшують ймовірність розвитку КТ в 2 і більше разів відносяться АСК терапія в анамнезі і прийом БКК до госпіталізації, що говорить, про наявність супутніх ІХС та АГ у хворого. Рецидивуючий больовий синдром, персистуюча ГЛШН, кількість балів за шкалою ТІМІ, призначення АК в стаціонарі - вказують на тяжкість клінічних проявів, виражений атеросклеротичний процес і супутню патологію і погіршують прогноз пацієнта. До ФР, пов'язаним з виразністю коронарного атеросклерозу або з коморбідністю, що підсилює шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС із ВШ < 2,0 відносяться: ІМ в анамнезі, прийом БАБ і іАПФ до госпіталізації, кількість балів за шкалою GRACE.

Вік > 65 років збільшує шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС в 2,5 рази.

Приріст ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після ГКС становить 5% на кожен рік збільшення віку. Віковий критерій використовується в багатьох шкалах для прогнозу ускладнень при ГКС. Більш старший вік пов'язаний з наявністю коморбідної патології, вікових та пов'язаними з хворобами фізіологічними і патологічними змінами серця і судин. У літніх людей частіше виявляють атипичний больовий синдром і менш виражені зміни на ЕКГ, особам старше 75 років рідше призначають інвазивне лікування [3].

За нашими даними, наведеними вище, пацієнтам з більш важкими клінічними проявами в стаціонарі призначали наркотичні анальгетики, ПАТТ і хірургічні методи лікування. Логістичний аналіз показав, що в цій підгрупі істотно збільшений ризик розвитку КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після ГКСбпST на ЕКГ. ГКС починається з активації тромбоцитів і утворення тромбу після ерозії або розриву бляшки. Антиагрегантна терапія запобігає активації тромбоцитів; будучи найбільш патогенетичним лікуванням ГКС. У численних дослідженнях доведено, що АСК знижує ризик розвитку повторного ІМ або смерті у пацієнтів з НС [235]. ПАТТ із застосуванням клопідогрелю або тікагрелору істотно запобігає розвитку повторного ІМ або смерті за даними РКД [236,237]. Наші дані підтверджують те, що застосування однієї лише АСК недостатньо для запобігання розвитку віддалених СС ускладнень після ГКСбпST.

Рівень ШОЄ збільшує ризик досягнення КТ через 12 міс після ГКС на 5% на кожний пункт приросту. Запалення відіграє вирішальну роль у розвитку атеросклерозу. Підвищення змісту лігандів СД40, лейкоцитів, ШОЄ, відображають вираженість атеротромбозу і запалення пов'язаного з ним. За даними літератури підвищення ШОЄ при надходженні в стаціонар пов'язано з порушенням коронарного кровотоку, може відображати недостатню реперфузію і є ФР смерті від ІХС [213, 214]. Оцінка ШОЄ при ГКС корисна для виявлення пацієнтів з негативним прогнозом.

Сімейний анамнез АГ, прийом нітратів на госпітальному етапі та рівень лейкоцитів крові не впливали на розвиток КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після ГКСбпST [221].

Оцінка по 27 ФР імовірності досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після ГКС в реальній клінічній практиці є громіздкою та не зручною для застосування. Використання для побудови шкали ризику показників ВШ з високими значеннями не завжди відображають дійсну картину ризику, так як частина хворих, які не мають цього ФР, може виявитися в підгрупі помилково негативних результатів. Так наприклад, в нашому випадку, пацієнти з трансформацією ГКС в ІМ мають дуже високу ймовірність досягнення КТчк через 12 міс. Однак, включення цього показника в шкалу ризиків може не дозволити оцінити тяжкість ризику пацієнтів з ГКСбпСТ на ЕКГ з менш вираженими клінічними проявами при госпіталізації. Тому для виявлення набору факторних ознак, що дозволять прогнозувати ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після ГКС в реальних умовах клінічної практики було використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей регресії.

Для відбору значимих ознак (з 27 проаналізованих) було використано метод покрокового відкидання/включення ознак (Stepwise із порогом відкидання $p > 0,2$ та порогом включення $p < 0,1$), за результатами якого було виділено 4 значимих ознаки: ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, ШКФ (СКД_EPI), прийом нітратів до госпіталізації, кількість балів за шкалою TIMI. Модель прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після ГКС побудована на 4-х виділених ознаках адекватна ($\chi^2=58,9$ при 4-х ступенях свободи, $p < 0,001$), в таблиці 6.1. наведені коефіцієнти моделі.

Таблиця 6.1

Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозування ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 12 міс після ГКСбпСТ (при стандартизації за іншими ФР).

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95 % ВІ)
Нітрати (до госп.)	$1,27 \pm 0,30$	$< 0,001$	3,6 (2,0–6,4)
Кількість балів за шкалою TIMI	$0,63 \pm 0,22$	0,004	1,9 (1,2–2,9)
ШОЕ (1 доба) мм/год	$0,042 \pm 0,020$	0,033	1,04 (1,00–1,08)
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$-0,018 \pm 0,007$	0,010	0,98 (0,97–0,99)
Constant	$-2,14 \pm 0,72$	0,003	

Таким чином, встановлено, що при наявності прийому нітратів в анамнезі ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС зростає в 3,6 раза, ВШ = 3,6 (95 % ВІ 2,0–6,4), ($p < 0,001$) при стандартизації за іншими ФР. Виявлено зростання ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС із зростанням показника кількості балів за шкалою ТІМІ в 1,9 рази, ВШ = 1,9 (95 % ДІ 1,2–2,9), ($p=0,004$) на кожен пункт шкали ТІМІ, із зростанням ШОЕ на кожен 1 мм/год в 1-у добу госпіталізації в 1,04, рази ВШ = 1,04 (95 % ДІ 1,01–1,08), ($p=0,033$). Ризик досягнення КТ через 12 міс спостереження знижується на 2 % при збільшенні ШКФ (на кожний 1мл/хв/1,73м²), ВШ=0,98 (95 % ДІ 0,97–0,99), ($p=0,01$).

Нами розроблена імовірніша шкала оцінки ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКСбпST (табл. 6.2).

Таблиця 6.2.

Шкала оцінки ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 12 місяців після перенесеного ГКСбпST

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Значення
Нітрати (до госп.)	$1,27 \pm 0,30$	Так - 1 Ні - 0
Кількість балів за шкалою ТІМІ	$0,63 \pm 0,22$	1 - 7
ШОЕ (1 доба), мм/год	$0,042 \pm 0,020$	Кількісний показник
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$-0,018 \pm 0,007$	Кількісний показник
Constant	$-2,14 \pm 0,72$	

Розраховується ймовірність виникнення події для кожного пацієнта індивідуально за формулою

$$P = 1 / (1 + e^{-Z})$$

$$Z = \text{Constant} + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3 + b_4 \times X_4$$

Всі перераховані ФР, включені в 4-х факторну модель, можуть бути легко отримані і оцінені в 1-у добу госпіталізації пацієнта з ГКС. До групи ризику належать пацієнти з ймовірністю розвитку КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс отриманої на підставі розробленої моделі більше 50 %.

На малюнках представлені криві операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС протягом 12 міс

спостереження за індексами шкал TIMI та GRACE. (рис. 6.1)

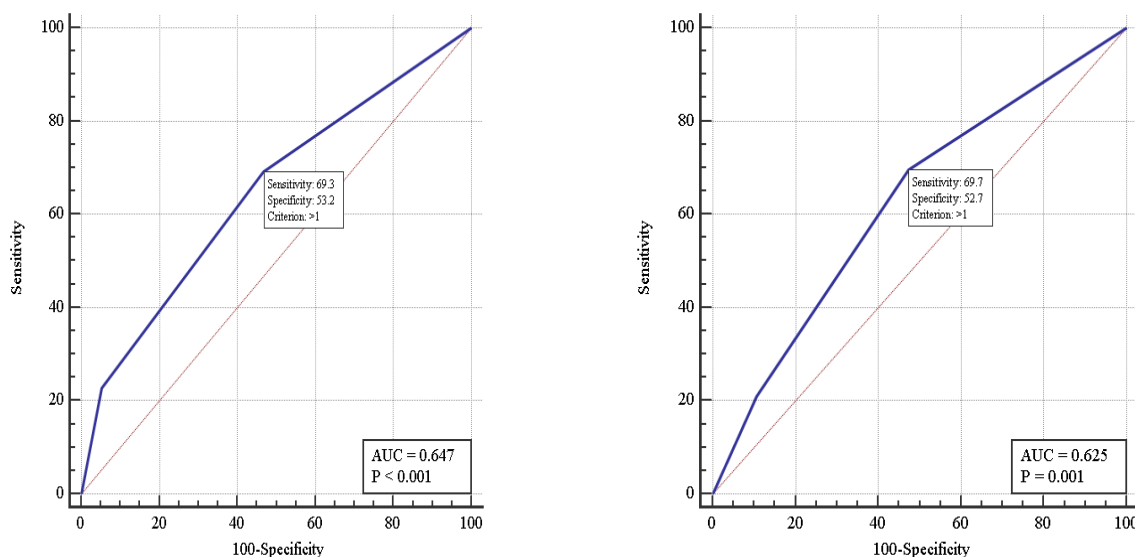


Рис. 6.1. Крива операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС протягом 12 міс після ГКСбпST за індексами шкал TIMI (а) та GRACE (б).

Проведений ROC аналіз свідчить про наявність зв'язку значення індексів шкал TIMI ($AUC = 0,66 \pm 0,04$ (95 % ДІ 0,61–0,72)) та GRACE ($AUC = 0,63 \pm 0,02$ (95 % ДІ 0,57–0,68)) з ризиком досягнення КТчк CCC/ІМ/НС протягом 12 міс спостереження.

На рис. 6.2 представлено криву операційних характеристик прогнозування ризику моделі логістичної регресії.

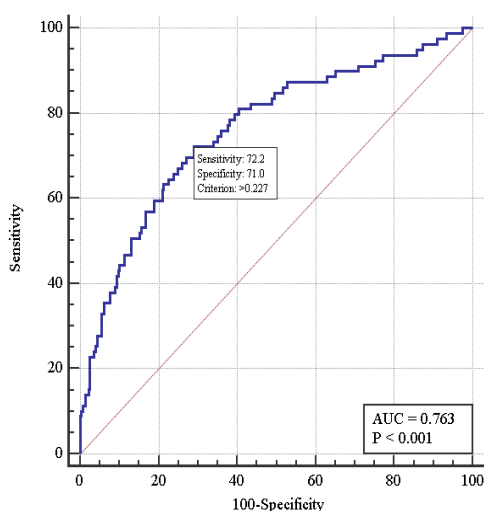


Рис. 6.2. Крива операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКСбпST моделі логістичної регресії.

Проведений ROC аналіз свідчить про наявність вираженого ступеня зв'язку показника Y моделі ($AUC = 0,76 \pm 0,03$ (95 % ДІ 0,72–0,81)) з ризиком досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ.

Для порівняння прогностичних характеристик розробленої моделі з прогнозом ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС за шкалами TIMI та GRACE використано метод порівняння ROC-кривих (рис. 6.3).

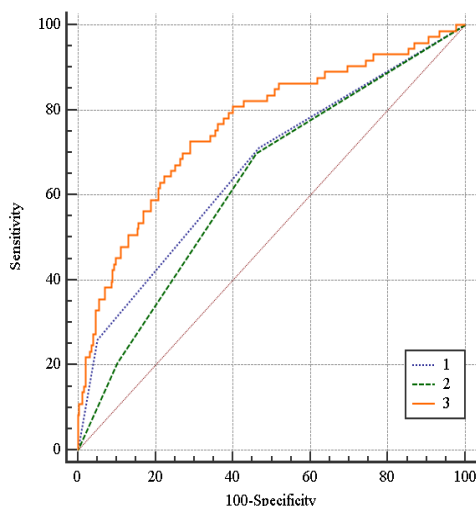


Рис. 6.3. Криві операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКСбпST: 1 – за шкалою TIMI, 2 – за шкалою GRACE, 3 – розробленої моделі логістичної регресії.

При проведенні порівняння виявлено, що площа під кривою операційних характеристик отриманої моделі логістичної регресії перевищує ($p=0,002$) площу під кривою операційних характеристик за шкалою TIMI на $\Delta=0,10 \pm 0,03$ (95 % ДІ 0,04–0,16). Площа під кривою операційних характеристик отриманої моделі логістичної регресії також перевищує ($p<0,001$) площу під кривою операційних характеристик за шкалою GRACE на $\Delta=0,13 \pm 0,04$ (95 % ДІ 0,06–0,20). Площа під кривою операційних характеристик за шкалою TIMI достовірно не відрізнялася від площі під кривою операційних характеристик за шкалою GRACE: $\Delta=0.035 \pm 0.0416$ (95 % ДІ -0.047–0.116), ($p=0,41$).

Таким чином, врахування рівня ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, ШКФ і прийому нітратів до госпіталізації до індексу за шкалою TIMI дозволяє

суттєво поліпшити ($p=0,002$) якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ. Запропонована модель може бути використана для цього прогнозу. Площа під кривою у отриманій моделі ($AUC = 0,76 \pm 0,03$) свідчить про дуже хорошу якість отриманої моделі. Запропонована 4-х факторна шкала має високі прогностичні властивості щодо оцінки ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС протягом року після ГКСбпST.

При виборі оптимальної (за індексом Юдена) критичної точки (cut-off) розділення моделі встановлено, що $Y_{crit} = 0,227$. При виборі цього порогу прийняття рішення чутливість становить 72,2 % (95 % ДІ 60,9 % – 81,7 %), специфічність – 71,0 % (95 % ДІ 65,3 % – 76,3 %), позитивна предиктивна здатність моделі (ППЗ) становить 41,6 % (95 % ДІ 36,1 % - 47,3 %), вірно класифікуються негативні випадки (негативна предиктивна здатність, НПЗ) в 89,9 % (95 % ДІ 86,1 % - 92,8 %). Для цього порогу збережений баланс по відношенню правдоподібності (+LR=+2,49, -LR= -0,39). При підвищенні порогу прогнозування до 0,260 чутливість 4-и факторної моделі знижується до 59,49 % (95 % ДІ 47,9 - 70,4 %), кількість невірно класифікуються випадків становить при цьому 18,84 % (специфічність – 81,16 % (95 % ДІ 76,0 - 85,6 %)), ППЗ моделі знижується (що неприпустимо для даної моделі) і становить 47,5% (95 % ДІ 40,0 - 55,1 %), НПЗ знижується до 87,5 % (95 % ДІ 84,2 - 90,2 %). Для цього порога збільшується як відношення позитивної, так і негативної правдоподібності (LR=+3,16, -LR= -0,50). При підвищенні порогу прогнозування до 0,361 чутливість моделі прогнозування зменшується і становить 50,63 % (95 % ДІ 39,1 - 62,1 %), специфічність – 86,96 % (95 % ДІ 82,4 - 90,7 %), ППЗ моделі - 52,6 % (95 % ДІ 43,3 - 61,8 %), НПЗ знижується до 86,0 % (95 % ДІ 83,0 - 88,5 %). Для цього порога збільшується як відношення позитивної, так і негативної правдоподібності (+LR=+3,88, -LR= -0,57). При зниженні порогу прогнозування до 0,158 чуливість моделі прогнозування становить 79,75 % (95 % ДІ 69,2 - 88,0 %), суттєво збільшується кількість невірно класифікованих даних до 40,58 % (специфічність 59,42 % (95 % ДІ 53,4 - 65,3 %)), ППЗ моделі знижується і

становить лише 36,0 % (95 % ДІ 31.9 - 40.3 %), НПЗ підвищується до 91,1 % (95 % ДІ 86.7 - 94.1 %). Для цього порогу істотно знижується відношення позитивної правдоподібності (+LR=+1,97), що неприпустимо для таких моделей. На підставі цього аналізу пацієнти з ймовірністю досягнення КТ протягом 12 міс після ГКС більше 70 %, отриманої за розробленою шкалою ризику відносяться до групи високого ризику. Пацієнти з ймовірністю від 59 до 70 % - до групи помірного ризику.

Таким чином, пацієнти з ГКСбпСТ представляють гетерогенну групу з досить варіабельним прогнозом. У даних осіб з метою визначення лікувальної стратегії (екстрена інвазивна, рання інвазивна, відстрочена інвазивна, або консервативна стратегії) необхідне проведення стратифікації ризику якомога раніше після надходження в стаціонар. За нашими даними основними предикторами розвитку КТ ССС/ІМ/НС протягом 12 міс спостереження є прийом нітратів в анамнезі, кількість балів за шкалою ТІМІ, рівень ШОЕ в 1-у добу госпіталізації і рівень ШКФ. Стратифікація ризику за 4-х факторною моделлю заснована на клінічних характеристиках і простих, доступних для визначення в рутинній практиці, лабораторних показниках, суттєво поліпшує ($p=0,002$) якість прогнозу ризику досягнення негативних серцево-судинних ускладнень (смерть, ІМ, НС) через 12 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ. Додавання до кількості балів за шкалою ТІМІ ФР, які відображають активність неспецифічного запалення, порушення функції нирок і непрямой ознаки вираженості атеросклеротичного процесу, тобто - рівня ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, ШКФ і прийому нітратів до госпіталізації збільшує прогностичні можливості шкали. Отримана модель показала хорошу прогностичну точність для КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс і дозволяє виявити підгрупи пацієнтів високого ризику, які найбільше виграють від активного лікування і реваскуляризації міокарда, виконаної під час первісного перебування в стаціонарі.

6.2 Зв'язок факторних ознак з ризиком досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпСТ

Для виявлення зв'язку факторних ознак з ризиком досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ на першому етапі аналіз було проведено для 41 ФР: стать, ВВС, перенесений в анамнезі ІМ, сімейний анамнез ССЗ, ліпідемія в анамнезі, ЦД в анамнезі, ХСН в анамнезі, прийом до госпіталізації АТ терапії, БАБ, АК, нітратів, іАПФ; АГ, рецидивуючий больовий синдром, трансформація ГКС в ІМ на госпітальному етапі, ШЕС при виписці, ГЛШН в 1-у добу госпіталізації, персистуюча ГЛШН, депресія ST на ЕКГ, призначення на госпітальному етапі АК, нітратів, іАПФ, нітратів в/в, проведення ЧКВ в стаціонарі, вік старше 65 років, поєднаний ФР ЧКВ -Q-ІМ, прийом АСК, кількість балів за шкалою TIMI, та за шкалою GRACE, вік, САТ і ДАТ (10-а доба), ШОЕ на 1-у і 10-у добу, рівень лейкоцитів у крові (1-а доба), рівень ЛПНЩ в крові (10-а доба), СКФ, гемоглобін у крові (1-а доба), ФВЛШ (1-а доба), товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) (1-а доба), фракція укорочення (ФУ) (10-а доба) [215]. Аналіз проведено для 391 пацієнтів: для 138 (35,3 %) пацієнтів досягнута КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс. після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ (вихідна змінна $Y=1$), для 253 (64,7 %) пацієнтів КТчк ССС/ІМ/НС не досягнута (вихідна змінна $Y=0$).

В термін спостереження 36 місяців пацієнти приймали БАБ 54,9%, БКК 8,23%, антитромбоцитарні препарати 55,8%, нітрати 18,3%, ІАПФ 44,5%, гіполіпідемічні препарати 31,7%.

Для подальшої верифікації отриманих закономірностей всі дані з використанням генератора випадкових чисел були розділені в дві групи: навчальна множина (341 пацієнт) та підтверджуюча множина (50 пацієнтів). Навчальна множина була використана для виявлення факторів ризику та побудови багатофакторної моделі прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпСТ. Підтверджуюча множина використана для перевірки прогностичних якостей побудованої моделі на нових даних. Для навчальної множини даних у для 128 (37,5%)

пацієнтів досягнута КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ (вихідна змінна $Y=1$), для 213 (62,5%) пацієнтів КТ ССС/ІМ/НС не досягнута (вихідна змінна $Y=0$).

В Додаток Д37 представлені результати однофакторного аналізу логістичної регресії прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ на навчальній множині даних.

Виявлено негативний зв'язок ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ з ВВС (ВШ = 0,30 (95 % ДІ 0,17–0,22), $p < 0,001$), проведенням ЧКВ при госпіталізації (ВШ = 0,33 (95 % ДІ 0,15–0,74), $p = 0,004$), рівнем лейкоцитів (ВШ = 0,88 (95 % ДІ 0,79–0,97), $p=0,014$) і гемоглобіну в 1-у добу госпіталізації (ВШ = 0,97 (95 % ДІ 0,96–0,99), $p = 0,003$), ШКФ (ВШ = 0,98 (95 % ДІ 0,97–0,99), $p = 0,002$), ФВ (ВШ = 0,94 (95% ДІ 0,91–0,98), $p = 0,001$) в 1-у добу и ФУ (ВШ = 0,001 (95 % ДІ 0,000–0,398), $p = 0,031$) на 10-у добу госпіталізації.

Таким чином чоловіча стать за нашими даними в меншій мірі збільшувала шанс розвитку КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після ГКС ніж жіноча. Цьому сприяє те, що жінки рідше і пізніше звертаються за медичною допомогою, а нетиповий больовий синдром у них менше викликає підозру на ГКС і у них частіше застосовують консервативні методи лікування. ВВС негативно впливала на ризик розвитку КТ. Ймовірно це пов'язано з більш активним лікуванням таких пацієнтів і більш частим застосуванням у них хірургічних методів.

Найбільш істотним фактором, що впливає на розвиток КТ ССС/ІМ/НС через 3 роки після ГКС є ЧКВ на госпітальному етапі: проведення ЧКВ у хворих з ГКСбпST на ЕКГ покращує прогноз і зменшує шанс розвитку КТчк ССС/ІМ/НС на 67 %. За нашими даними, наведеними в розділі 6 розбіжність кривих Каплан-Майєрса спостерігається вже через 3 місяці після розвитку ГКСбпST і суттєво збільшується до 12 міс спостереження ($p<0,05$). Таким чином, більш активне застосування ЧКВ у хворих з ГКСбпST на ЕКГ може поліпшити їх прогноз і продовжити життя. Наші дані узгоджуються з даними численних досліджень останніх років, в яких доведено, що рання інвазивна

стратегія знижує довгострокові ризики серцево-судинної смерті або ІМ, особливо у пацієнтів з високим ризиком [238,239].

Важливим несприятливим прогностичним фактором є ФВЛШ в 1-у добу госпіталізації, яке визначає необхідність ранньої реваскуляризації. За нашими даними, збережена ФВЛШ зменшує шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс на 6% на кожен пункт збільшення, порівняно зі зниженою ФВ [215]. За даними різних досліджень зниження ФВЛШ є незалежним ФР смерті, а також шлуночкових аритмій як на госпітальному етапі, так і у віддалений період при ГКСбпST і чим більш виражене зниження ФВ, тим більший ризик. Зниження ФВЛШ при ГКС асоційоване з вираженістю некрозу і підвищенням тропоніну І. У пацієнтів з ІМ і дисфункцією ЛШ ризик смерті в 4-5 разів вище, ніж при неішемічній дисфункції ЛШ. Виражене зниження ФВЛШ при ГКС, частіше є ознакою розвитку ІМ, ніж НС, а значить і гіршого віддаленого прогнозу [240-243].

Віддалений прогноз після ГКС залежить від вираженості міокардіального фіброзу. Істотним фактором, який відображає ступінь пошкодження міокарда є не лише ФВЛШ, а й ФУ. ФУ в більшій мірі відображає зміни скорочувальної здатності міокарда, ніж ФВ. При ІМ спостерігається патологічне ремоделювання ЛШ. Некроз м'язових волокон і міжфібрилярного колагену супроводжується дилатацією порожнини ЛШ, перерозподілом регіональної напруги на стінки ЛШ, компенсаторною гіперкінетичною активністю здорових ділянок міокарда, спрямованої на збереження загальної ФВ і ФУ м'язових волокон ЛШ. Кінетична асинхронність між пошкодженими і інтактними відділами стінки ЛШ і регіонарна механічна неоднорідність зумовлюють зниження насосної функції ЛШ в цілому, приводячи до поступової гіпоконтрактильності всього міокарда [244]. Тому збережена скоротлива здатність міокарда сприяє сприятливому прогнозу. За даними нашого дослідження збереження або збільшення ФУ на 10-у добу госпіталізації зменшує ризик досягнення КТ через 36 міс на 5 % на кожен пункт збільшення, в порівнянні зі зниженими показниками.

За нашими даними відсутність збільшення рівня лейкоцитів в 1-у добу

госпіталізації з ГКСбпST не збільшує ризик розвитку КТ ССС/ІМ/НС через 3 роки спостереження. За даними деяких досліджень підвищення кількості лейкоцитів в периферичній крові у хворих з ГКС пов'язано із тромборезистентністю, гіршою коронарною та міокардіальною перфузією та корелює із розміром некрозу міокарда, ФВЛШ та знижується після проведення успішної реперфузії, що пояснює значну незалежну прогностичну роль цього показника.

Нормальний вміст гемоглобіну в крові в 1-у добу госпіталізації за нашими даними також не впливав негативно на віддалений прогноз. Показано, що анемія, виявлена при ГКС, є незалежним предиктором короткостроковій і довгостроковій смертності, повторно ішемічних подій, кровотеч, повторного ІМ. Однак віддалений результат, який визначається як смертність від усіх причин і повторна госпіталізація при ГСН, у тих пацієнтів, у яких з плином часу відновлювався рівень гемоглобіну, був схожий з таким у пацієнтів без вихідної анемії. Існує думка, що анемія при ГКС може бути пов'язана з неспецифічним запаленням і викидом цитокінів, що впливає на обмін заліза. Тому легкі форми анемії не мають негативного прогностичного значення [245].

Зберігався сприятливий вплив нормальної функції нирок на прогноз: збережена ШКФ сприяла зниженню ризику розвитку КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST.

Трансформація ГКС протягом госпітального періоду в ІМ сприяла зростанню ризику розвитку КТ ССС/ІМ/НС впродовж 36 міс ($p < 0,001$), ВШ=4,7 (95% ДІ 1,2–17,9), $p=0,025$. Персистуюча ГЛШН збільшувала ризик досягнення КТ через 36 міс ВШ = 3,5 (95% ДІ 1,7–7,4), $p=0,001$, потовщення МШП, виявлене в 1-у добу госпіталізації ВШ = 4,6 (95% ДІ 1,5–13,8), $p=0,007$. Шанси розвитку КТ ССС/ІМ/НС істотно збільшувалася при наявності таких факторів, як прийом нітратів до госпіталізації ($p < 0,001$), на госпітальному етапі ($p < 0,002$) і в/в введенні нітратів ($p=0,007$) на 160%, 210% та 110% відповідно. Збільшення шансу досягнення КТ ССС/ІМ/НС було достовірно пов'язане зі збільшенням кількості балів за шкалою TIMI на 150%

на кожен пункт приросту (ВШ = 2,5 (95% ДІ 1,8–3,6), $p < 0,001$), за шкалою GRACE на 120% (ВШ = 2,2 (95% ДІ 1,5–3,2), $p < 0,001$), а також на 200% при наявності ХСН в анамнезі (ВШ = 3,0 (95% ДІ 1,5–6,1), $p = 0,002$). Наявність ІМ і ЦД в анамнезі збільшує ризик досягнення КТ, ВШ = 2,1 (95 % ДІ 1,4–3,3), $p < 0,001$ і ВШ = 2,9 (95 % ДІ 1,6–5,2), $p = 0,001$, відповідно, рецидивуючий больовий синдром, ВШ = 2,4 (95 % ДІ 1,5–3,9), $p < 0,001$, ЧКВ-Q ІМ, ВШ = 2,1 (95 % ДІ 1,3–3,3), $p = 0,001$, застосування АТ препаратів в анамнезі ВШ = 2,1 (95 % ДІ 1,3–3,3), $p = 0,001$, застосування в стаціонарі іАПФ, АСК: ВШ = 2,4 (95% ДІ 1,2–4,5), $p = 0,001$; ВШ = 2,1 (95 % ДІ 1,3–3,2), $p = 0,002$, відповідно. Прийом до госпіталізації с ГКС БАБ збільшував шанси розвитку КТ через 3 роки спостереження на 70% ($p = 0,028$), іАПФ на 70 % ($p = 0,033$), АГ в анамнезі на 110% ($p = 0,012$), ГЛШН в 1-у добу госпіталізації на 70% ($p = 0,012$), депресія сегмента ST на 60% ($p = 0,038$). Більш старший вік збільшував шанси досягнення КТ на 6% на кожен рік різниці ($p < 0,001$). Підвищений САТ і ДАТ на 10-у добу госпіталізації збільшувало шанс досягнення КТ через 36 міс на 4% ($p = 0,001$) та 5% ($p = 0,041$), відповідно; ШОЕ в 1-у и 10-у добу госпіталізації на 7% ($p < 0,001$) и 3% ($p = 0,020$), відповідно, ХСЛПНЦ на 10-у добу на 30 % ($p = 0,047$).

Спадковість по ССЗ і ШЕС (на часу виписки) не впливали на ризик досягнення КТ.

Найбільший ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ мають пацієнти з ІМ під час госпітального періоду, з персистуючою ГЛШН і гіпертрофією МШП. ГЛШН в 1-у добу госпіталізації в меншій мірі впливала на досягнення КТ ССС/ІМ/НС, ніж персистуюча ГЛШН. Розвиток ІМ при ГКС істотно погіршує прогноз пацієнтів в залежності від розміру некрозу і ступеня погіршення систолічної функції ЛШ. Гостра фаза ремоделювання, пов'язана з ішемією, некрозом і гібернацією міокарда та призводить до негайної систолічної та діастолічної дисфункції, в подальшому переходить в наступне неішемічне розширення інфарктної зони в сусідню неінфарктну ділянку (експансія інфаркту). У хронічній фазі розвивається гіпертрофія і дилатація неінфарктних ділянок

міокарда. Хронічне ремоделювання ЛШ сприяє розвитку СН і збільшує ризик СС смерті у віддаленому періоді. Проведення ЧКВ покращує віддалений прогноз хворих з перенесеним ІМ, про що свідчить менший ризик при поєднанні факторів ЧКВ-Q-ІМ.

В основі персистуючої ГЛШН лежить гіпоперфузія та контрактильна дисфункція міокарда на тлі значного, багатосудинного АС ураження коронарного русла, прогресуючого ішемічного ремоделювання серця, рецидивуючого ІМ і субклінічної ішемії, що погіршує прогноз пацієнта. Рання СН на тлі ІМ відображає значне пошкодження міокарда і, таким чином, пов'язана з характеристиками інфаркту, включаючи локалізацію і розмір, а також час реперфузії. Тому менший вплив ГЛШН, яка розвивалась тільки в 1-у добу госпіталізації на розвиток КТ ССС/ІМ/НС пов'язано з ефективним відновленням коронарного кровотоку на тлі лікування і зменшення зони пошкодження міокарду. Наші дані узгоджуються з даними інших авторів [246,247]. Так за результатами одного з реєстрів СН помітно збільшує ризик смерті після ІМ. Цей надлишковий ризик незалежний від ФВ (збережена або знижена), але більше для пацієнтів з персистуючою ГЛШН, ніж з ГЛШН з раннім початком [247].

Гіперторфія МШП істотно збільшує ризик розвитку КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс після ГКС. Наявність гіпертрофії ЛШ, особливо концентричної, є найбільш важливим предиктором коронарних подій [248,249].

У пацієнтів з ІХС асиметрична гіпертрофія МШП пов'язана зі значним АС правої і лівої КА і більш важкими клінічними проявами ІХС та порушеннями функції ЛШ [250]. Наявність гібернованого міокарда поєднується з високим ризиком ускладнень, таких як НС, нефатальний ІМ, раптова смерть [251].

Через 3 роки спостереження зберігався суттєвий вплив прийому нітратів до госпіталізації на ризик досягнення КТчк ССС/ІМ/НС, що пов'язано з поширеністю АС процесу і неадекватним контролем ФР. Рецидивуючий больовий синдром взаємопов'язаний з призначенням нітратів на госпітальному етапі, особливо із застосуванням в/в форм і відображає прогресування стенокардії. Менший, ніж прийом нітратів до госпіталізації

вплив цих ФР на віддалений прогноз, мабуть обумовлений ефективним і своєчасним лікуванням - ці ФР потребують ангіографії та ранньої реваскуляризації. Збільшення ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС з зростанням кількості балів за шкалою ТІМІ та за шкалою GRACE на кожен пункт приросту пов'язані з тяжкістю клінічних проявів, які в свою чергу, обумовлені важкістю АС процесу, зоною ішемії, віком та супутньою патологією. Негативний вплив ХСН, ІМ, ЦД і, в меншій мірі АГ, в анамнезі обумовлено поширеністю і тяжкістю АС процесу, пов'язаного з цими захворюваннями, а можливо, і їх неадекватним лікуванням. За даними досліджень пацієнти з ГКС з найбільш високим ішемічним ризиком часто отримують менш активне хірургічне і терапевтичне лікування, так званий «парадокс лікування-ризик» [252]. Дисліпідемія в анамнезі і ХСЛПНЦ на 10-у добу госпіталізації вказують на відсутність адекватного контролю дисліпідемії, що сприяє прогресуванню АС і істотно збільшує шанс досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 3 роки спостереження. Концентрація циркулюючих ЛПНЦ і інших ліпопротеїдів, що містять АроВ, і загальна тривалість їх дії сприяють як зростанню АС бляшок, так і поширенню АС ураження [253]. Доведено, що рівень ХСЛПНП причинно пов'язаний з ризиком ГКС, і що зниження рівня ХСЛПНП знижує ризик розвитку ГКС, а довгостроковий вплив нижчих рівнів ХСЛПНП пов'язано з більш низьким ризиком ССУ в порівнянні з більш короткостроковим впливом [254-256].

За нашими даними більш старший вік збільшує шанси досягнення КТ на 6% на кожен рік різниці ($p < 0,001$), а вік > 65 років збільшує ВШ досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 3 роки спостереження в 2,5 рази ($p < 0,001$). Вікова зміни ССС включають АС і фізіологічні зміни судинного русла, підвищення постнавантаження і дисфункцію ЛШ, а також фізичні і когнітивні зміни, коморбідні захворювання (ЦД, АГ, рак, дисфункція нирок, ХСН, ХОЗЛ), зміну метаболізму ліків, дизрегуляцію запальної відповіді (підвищення СРП, ІЛ-6), що сприяє ризику ГКС і погіршує наслідки. За даними CRUSADE ризику ускладнень у літніх осіб сприяє недіагностована ЕКГ, пізня госпіталізація, менше застосування ранньої АТ-терапії та

реваскуляризації. Ризик смертності з віком прогресивно збільшується. За даними одного з досліджень серед тих, хто вижив у лікарні, вищий ризик у людей похилого віку триває від 30 днів до 1 року (смертність від 1 року від GRACE: від 75 до 84 років, 15 %; 85 років, 25 %). Шанс померти через 1 рік після ГКСбпСТ для пацієнтів у віці 75 років становить 1 до 5, а для > 85 років, це більше ніж 1 до 4 [3].

Застосування АТ препаратів, БАБ, АКК, іАПФ в анамнезі і в стаціонарі відображає наявність супутніх захворювань, поширеного коронарного атеросклерозу які погіршують прогноз і потребують більш активного лікування.

За нашими даними монотерапія АСК асоціюється з гіршим прогнозом у хворих через 36 міс після ГКС в порівнянні з ПАТТ: у хворих, яким в стаціонарі була призначена монотерапія АСК шанси досягнення КТ ССС/ІМ/НС був в 2,1 рази вищим ніж в групі ПАТТ. Раніше було описано, що в підгрупі АСК більш рідко призначалися статини і інтракоронарне втручання, в той час як істотно частіше призначалися пероральні нітрати. У різних дослідженнях доведена більша ефективність ПАТТ для запобігання розвитку атеротромбозу і повторних ішемії після перенесеного ГКС в порівнянні з АСК.

Наявність депресії ST є незалежним предиктором 1-річної смертності при ГКСбпСТ [257]. Коли тромб не закриває артерію повністю (або існує досить потужний колатеральний кровотік при гострій оклюзії), на тлі больового синдрому спостерігають депресію сегмента ST. При транзиторній оклюзії частки тромбоцитарних тромбів можуть бути джерелом мікроемболій дистальних ділянок коронарних судин, у відповідних ділянках міокарда утворюються некрози, що призводить до додаткової дисфункції ЛШ і розвитку ішемічного ремоделювання [258]. Депресія ST пов'язана у хворих з ГКСбпСТ з іншими несприятливими прогностичними факторами, такими як рівень тропонинів, жізнеугрожаючі аритмії, СН [259]. За нашими даними цей ЕКГ феномен незначно але достовірно (на 60%) збільшує шанси розвитку КТ ССС/ІМ/НС у віддаленому періоді, через 3 роки після ГКС ($p = 0,038$).

Неадекватний контроль АТ, як САТ, так і ДАТ, на етапі госпіталізації достовірно збільшує шанс досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс АГ вважається незалежним ФР інсульту і смерті після ГКС [260].

Вираженість неспецифічного запального процесу за показниками ШОЕ в 1-у і 10-у добу госпіталізації, збільшує шанс розвитку КТчк на 7% і 3% на кожен 1 мм/год. Фактори запалення відіграють значну роль в активності і прогресуванні АС процесу. ШОЕ може бути простим, доступним для рутинного визначення фактором, визначаючим підвищений ризик відстрочених ускладнень у хворих з ГКС. Зберігається суттєвий вплив на розвиток ускладнень протягом 3-х років спостереження застосування АТ препаратів в анамнезі, прийома в стаціонарі АК, іАПФ, у меншій мірі прийом до госпіталізації БАБ, АК, іАПФ, АГ в анамнезі.

Таким чином, найбільш істотним фактором, що негативно впливає на розвиток КТчк ССС/ІМ/НС є показання до ургентної реваскуляризації під час госпітального періоду. Більш активне застосування ЧКВ у хворих з ГКС може поліпшити їх прогноз і продовжити життя. Збережена ФВ в 1-у добу та ФУ на 10-у добу госпітального етапу знижує шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс спостереження в порівнянні з більш низькими значеннями. Відсутність підвищення рівня лейкоцитів і нормальний вміст гемоглобіну в крові в 1-у добу госпіталізації та збережена функція нирок за даними ШКФ сприяють зниженню ризику розвитку КТ ССС/ІМ/НС.

Найбільший ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ мають пацієнти з трансформацією процесу в ІМ під час госпітального періоду, персистуюча ГЛШН і гіпертрофія МШП. Неадекватний контроль дисліпідемії до госпіталізації і підвищення ХСЛПНЩ на 10-у добу госпіталізації істотно збільшують шанс досягнення КТчк ССС/ІМ/НС. Підвищений рівень ШОЕ в 1-у і 10-у добу госпіталізації, що відображає вираженість неспецифічного запального процесу, збільшує шанс розвитку КТ на 7% і 3% на кожен 1 мм/год. Імовірність розвитку КТчк ССС/ІМНС збільшується в 2 і більше разів при наявності таких факторів як прийом нітратів до госпіталізації і на госпітальному етапі, в/в введення

нітратів, збільшення кількості балів за шкалою TIMI і за шкалою GRACE на кожен пункт приросту, рецидивуючий больовий синдром, наявність ХСН, ІМ і ЦД в анамнезі, більш старший вік, вік старше 65 років, ЧКВ_Q ІМ, прийом АТ препаратів в анамнезі прийом в стаціонарі АКК, іАПФ, АСК. У меншій мірі але достовірно збільшують ризик досягнення КТ через 3 роки спостереження прийом до госпіталізації з ГКС БАБ, АКК, іАПФ, АГ в анамнезі, ГЛШН в 1-у добу госпіталізації, депресія сегмента ST на ЕКГ, підвищений САТ і ДАТ на 10-у добу госпіталізації.

Для виявлення набору факторних ознак, що дозволять прогнозувати ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ було використано метод побудови та аналізу багатфакторних моделей регресії на навчальній множині даних. Для відбору значимих ознак (із 41 проаналізованих) було використано метод покрокового відкидання/включення ознак (Stepwise із порогом відкидання $p > 0,2$ та порогом включення $p < 0,1$), за результатами якого виділено 5 значимих ознак: ліпідемія, прийом нітратів до госпіталізації, ШКФ, кількість балів за шкалою TIMI, ШОЕ в 1-у добу госпіталізації. Модель, прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST на ЕКГ побудована на 5-и виділених ознаках адекватна (χ^2 -квадрат=52,9 при 5-и ступенях свободи, $p < 0,001$). В таблиці 6.3 наведені коефіцієнти моделі отримані на основі логістичної регресії прогнозування досягнення КТ.

Таблиця 6.3.

Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозування ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 місяців після перенесеного ГКСбпST (стандартизація за 41 ФР) для навчальної множини

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
Дисліпідемія в анамнезі	$0,51 \pm 0,29$	0,079	–
Нітрати (до госп.)	$0,82 \pm 0,27$	0,003	2,3 (1,3–3,9)
ШКФ, мл/мин/1,73м ²	$-0,017 \pm 0,007$	0,013	0,98 (0,97–0,99)
Кількість балів за шкалою TIMI	$0,58 \pm 0,22$	0,009	1,8 (1,2–2,8)
ШОЕ (1 доба), мм/год	$0,056 \pm 0,020$	0,005	1,06 (1,02–1,10)
Constant	$-1,44 \pm 0,69$	0,037	

Таким чином, встановлено, що при наявності прийому нітратів в анамнезі шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС збільшується в 2,3 рази ($p=0,003$, (95% ДІ 1,3–3,9). Зростання оцінки за шкалою ТІМІ в 1,8 рази ($p=0,009$, (95 % ДІ 1,2–2,8) на кожен пункт збільшення, ШОЕ в 1-у добу госпіталізації в 1,06 рази на кожен 1 мм/год збільшення ($p=0,005$, (95 % ДІ 1,02–1,10). ШКФ негативно пов'язана з ризиком досягнення КТчк ($ВШ = 0,98$ (95 % ДІ 0,97–0,99), $p=0,013$).

Таким чином найбільш істотними предикторами досягнення КТ ССС/ІМ/НС виявилися ФР пов'язані з тривалістю і виразністю АС уражень КА (прийом нітратів в анамнезі та дисліпідемія), фактор, що відображає активність неспецифічного запалення (ШОЕ в 1-у добу госпіталізації), бали за шкалою ТІМІ, та функція нирок.

Нами розроблена імовірніша шкала оцінки ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ (табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

Шкала оцінки ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 місяців після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Значення
Нітрати (до госп.)	$0,82 \pm 0,27$	Так - 1 Ні - 0
Дисліпідемія в анамнезі	$0,51 \pm 0,29$	Так - 1 Ні - 0
Кількість балів за шкалою ТІМІ	$0,58 \pm 0,22$	1 - 7
ШОЕ (1 доба), мм/год	$0,056 \pm 0,020$	Кількісний показник
ШКФ, мл/мин/1,73м ²	$-0,017 \pm 0,007$	Кількісний показник
Constant	$-1,44 \pm 0,69$	

Розраховується ймовірність виникнення події для кожного пацієнта індивідуально за формулою

$$P = 1 / (1 + e^{-Z})$$

$$Z = \text{Constant} + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3 + b_4 \times X_4 + b_5 \times X_5$$

Всі перераховані ФР, що включені в, можуть бути легко отримані і оцінені в 1-у добу госпіталізації пацієнта з ГКС. До групи ризику належать пацієнти з ймовірністю розвитку КТчк отриманої на підставі моделі більше 50 %.

На малюнках представлені криві операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST на ЕКГ за індексом шкал TIMI та GRACE (рис. 6.4).

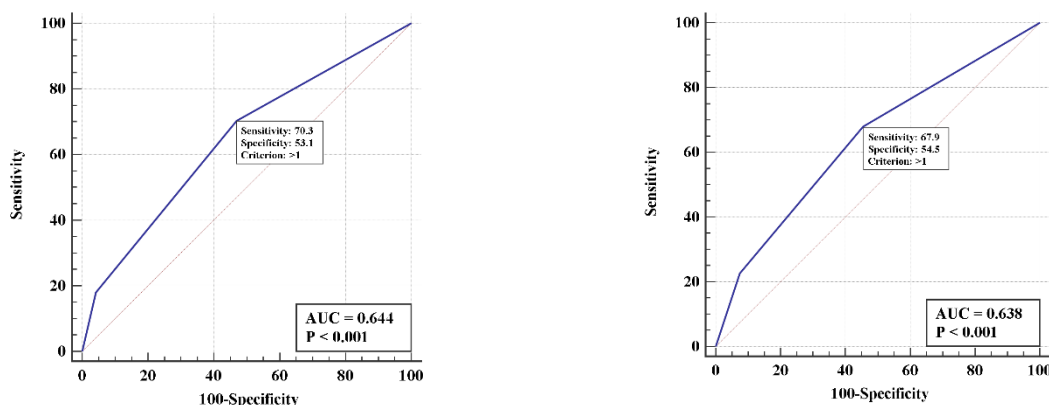


Рис. 6.4. Крива операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 36 міс після ГКС за індексом шкал TIMI та GRACE для навчальної множини.

Проведений ROC аналіз свідчить про наявність зв'язку значення індексів шкал TIMI (AUC= 0,64 (95 %ВІ 0,59–0,70)) та GRACE (AUC= 0,64 (95 %ВІ 0,58–0,69)) з ризиком досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST на ЕКГ.

На рис. 6.5 представлено криву операційних характеристик моделі прогнозування ризику досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST.

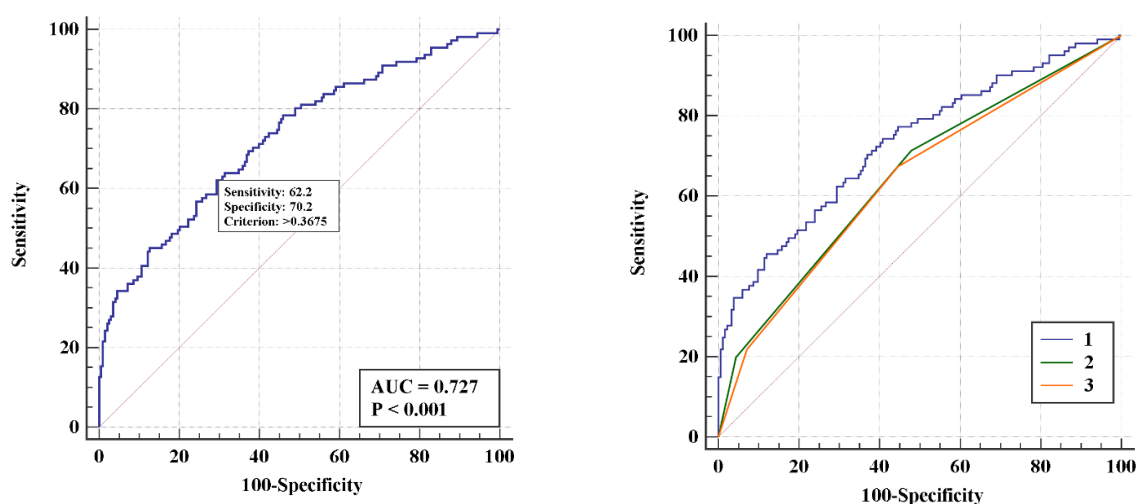


Рис. 6.5. А) Крива операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST в моделі логістичної регресії для навчальної множини. Б) Криві операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST: 1 – в моделі логістичної регресії, 2 – за індексами TIMI, 3 – за індексами GRACE для навчальної множини.

Для операційних характеристик 5-и факторної моделі прогнозування був виявлен гарний ступень вираженості зв'язку показника Y моделі ($AUC = 0,73$ (95% ВІ 0,67–0,78)) з ризиком досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 36 міс спостереження (рис. 6.5.А). При проведенні порівняння ROC-кривих (рис. 6.5. Б) виявлено, що площа під кривою операційних характеристик моделі логістичної регресії перевищує ($p=0,005$) площу під кривою операційних характеристик за індексами TIMI на $\Delta=0,08$ (95 % ДІ 0,02–0,14). Площа під кривою операційних характеристик моделі логістичної регресії також перевищує ($p=0,014$) площу під кривою операційних характеристик за індексами GRACE на $\Delta=0,09$ (95 % ДІ 0,02–0,17).

При виборі оптимальної критичної точки розділення моделі встановлено, що $Y_{crit}=0,3675$. При виборі цього порогу прийняття рішення чутливість моделі прогнозування ризику досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКС для навчальної множини становить 62,2 % (95 % ВІ 52,5 % – 71,2%), специфічність – 70,2 % (95 % ВІ 63,3 % – 76,5%), ППЗ моделі становить 53.9% (95 % ДІ 47.5 %–60.2 %), НПЗ - 76.8% (95% ДІ 71.9% - 81,0%). Для цього порога збережений баланс по відношенню правдоподібності (+LR = +2.09 -LR = 0.54). Таким чином, на підставі цих

даних, пацієнтів з розрахованої по моделі імовірністю більше 60% можна віднести до групи високого ризику розвитку КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST. Пацієнтів з імовірністю більше 50% - до групи помірного ризику.

Таким чином, врахування таких ФР, як дисліпідемія та прийом нітратів до госпіталізації, ШОЕ в 1-у добу госпіталізації та ШКФ, до рахунку за шкалою ТІМІ дозволяє суттєво поліпшити ($p < 0,05$) якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST і запропонована модель може бути використана для цього прогнозу.

Було проведено верифікацію моделі прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на нових даних (даних підтверджуючої множини). На рисунку 6.6 наведено криву операційних характеристик розробленої моделі логістичної регресії прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST, побудованої на підтверджуючій множині даних.

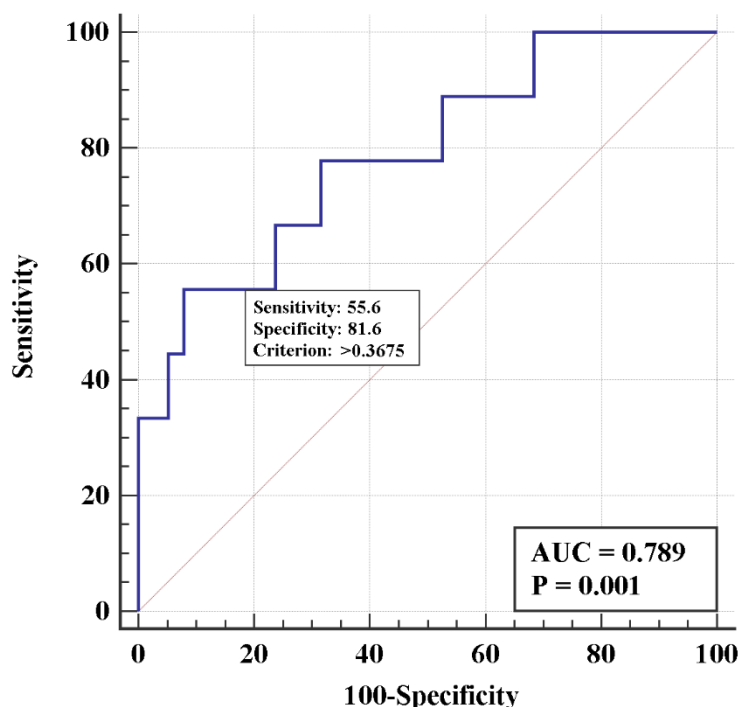


Рис. 6.6. Крива операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після ГКСбпST в моделі логістичної регресії для підтверджуючої множини.

Площа під кривою операційних характеристик моделі логістичної регресії побудованої на підтверджуючій множині даних, $AUC = 0,79$ (95% ДІ 0,65–0,90) і статистично значимо не відрізнявся від показників площі, побудованій на навчальній множині $AUC = 0,73$ (95% ВІ 0,67–0,78). Таким чином, запропонована модель підтвердила свої прогностичні характеристики на нових даних, що означає можливість її практичного використання.

Стратифікація ризику за моделлю заснована на клінічних характеристиках і доступних для визначення в рутинній практиці, лабораторних показниках, суттєво поліпшує ($p < 0,05$) якість прогнозу ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ. Додавання до кількості балів за шкалою ТІМІ ФР, які відображають активність неспецифічного запалення, порушення функції нирок і ознак вираженості АС процесу, тобто - рівня ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, ШКФ, ліпідемії та прийому нітратів до госпіталізації збільшує прогностичні можливості шкали. Запропонована модель показала хорошу прогностичну точність для КТ ССС/ІМ/НС через 3 роки спостереження і дозволяє виявити підгрупи пацієнтів високого ризику, які найбільше виграють від активного лікування і реваскуляризації міокарда, виконаної під час первісного перебування в стаціонарі, а також при подальшому спостереженні. Рання стратифікація ризику грає центральну роль, оскільки користь від більш нової і більш агресивної стратегії лікування полягає в профілактиці, мабуть, пропорційно ризику несприятливих клінічних явищ.

6.3 Зв'язок факторних ознак з ризиком досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпСТ

Для виявлення зв'язку факторних ознак з ризиком досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ на першому етапі було використано метод побудови однофакторних моделей логістичної регресії для 35 ФР: чоловіча стать, ВВС, перенесений в анамнезі ІМ, дисліпідемія в анамнезі, ЦД, ХСН в анамнезі, прийом до госпіталізації АТ

терапії, нітратів, АГ, рецидивуючий больовий синдром, наркотичні анальгетики, розвиток ІМ на госпітальному етапі, ГЛШН в 1-у добу, персистуюча ГЛШН, інверсія зубця Т на ЕКГ, депресія ST на ЕКГ, призначення на госпітальному етапі АК, нітратів, іАПФ, нітратів в/в, нітратів таблетованих, вік старше 65 років, поєднаний ФР ЧКВ-Q-ІМ, прийом АСК, кількість балів за шкалою TIMI, кількість балів за шкалою GRACE, вік, ШОЕ і гемоглобін крові в 1 добу госпіталізації, рівень гемоглобіну крові на 10 добу, ХСЛПНЩ в крові (1 доба), ШКФ, КДІ (1 доба), КСІ (1 доба), ФВЛШ (1 доба).

В термін спостереження 60 місяців пацієнти приймали БАБ 42,6%, БКК 9,26%, антитромбоцитарні препарати 48,15%, нітрати 14,4%, ІАПФ 37,0%, гіполіпідемічні препарати 31,9%.

Для проведення верифікації всі дані з використанням генератора випадкових чисел були розділені в дві групи: навчальна множина (341 пацієнт) та підтверджуюча множина (50 пацієнтів). Для навчальної множини даних у для 160 (46,9%) пацієнтів досягнута КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ (вихідна змінна $Y=1$), для 181 (53,1%) пацієнтів КТ ССС/ІМ/НС не досягнута (вихідна змінна $Y=0$).

В Додаток Д38 представлені результати однофакторного аналізу на навчальній множині даних.

Виявлено зв'язок ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ негативного характеру з чоловічою статтю (ВШ=0,45 (95 % ДІ 0,27–0,73), $p=0,001$), ЗС (ВШ=0,39 (95 % ДІ 0,24–0,65), $p<0,001$), інверсією зубця Т на ЕКГ (ВШ=0,60 (95 % ДІ 0,38–0,93), $p=0,022$), ФВЛШ (ВШ=0,95 (95 % ДІ 0,91–0,98), $p=0,002$), рівнем гемоглобіну на 1-у (ВШ=0,98 (95 % ДІ 0,96–0,99), $p=0,004$) та 10-у добу госпіталізації (ВШ=0,98 (95% ДІ 0,96–0,99), $p=0,008$) та з ШКФ (ВШ=0,98 (95% ДІ 0,97–0,99), $p<0,001$).

Таким чином чоловіча стать на 55% у меншій мірі, ніж жіноча мала шанс розвитку КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST. Наші дані узгоджуються з даними літератури. Жінки різного віку мають

більш високу частоту внутрішньолікарняних і довгострокових ускладнень при ГКС ніж чоловіки, включаючи кровотечу, СН, кардіогенний шок, гостру ниркову недостатність, рецидивуючий ІМ, інсульт і повторну госпіталізацію. Жінки з діагнозом ГКСбпST, як правило, старші за чоловіків, частіше мають ЦД, АГ, СН та інші супутні захворювання, у них частіше застосовують консервативні методи лікування [261,262].

Хворим зі стенокардією, що вперше виникла частіше призначають більш широке обстеження і активне лікування, раннє хірургічне втручання, тому ФР ЗС зменшував шанс розвитку КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після ГКС на 60 %.

Виражена інверсія зубця Т (>2 мм) може бач пов'язана з гострою ішемією на тлі критичного стенозу передньої низхідної гілки ЛКА або з гострою ТЕЛА. Поєднання депресії ST з інверсією Т є предиктором більш високої смертності протягом року у пацієнтів з ГКС. Ізольована інверсія зубця Т при надходженні до стаціонару не асоціюється з гіршим прогнозом порівняно з відсутністю змін на ЕКГ, але часто викликає більш швидку діагностику і лікування [263]. Можливо тому за нашими даними інверсія зубця Т не збільшувала шанс досягнення КТ через 5 років спостереження.

Знижена ФВ ЛШ частіше є ознакою розвитку ІМ, може свідчити про наявність вираженого АС КА, і може впливати на вибір реваскуляризації (ЧКВ або АКШ). Виражене зниження ФВ ЛШ при ГКСбпST є ознакою гіршого віддаленого прогнозу. За нашими даними, чим більше у хворого була ФВЛШ при надходженні, тим краще у нього був прогноз через 60 міс спостереження після ГКСбпST. Збережена ФВ ЛШ зменшувала шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС на 5% на кожен пункт збільшення, порівняно зі зниженою ФВ.

З анемією пов'язано підвищення ризиків короткострокових результатів при ГКС, включно зі смертністю; довгостроковий ризик залишається суперечливим. Ризик несприятливого результату вище у пацієнтів з рівнем гемоглобіну <11 г/дл [264]. Це пов'язано з підтриманням вищого серцевого викиду на тлі анемії, рецидивуючою ішемією, тим, що пацієнти з анемією

рідше отримують лікування АСК і у них частіше виникають ускладнення з кровотечею при ЧКВ. Тільки хронічна, довготривала анемія впливає на віддалений прогноз [265]. За нашими даними нормальний вміст гемоглобіну в крові в 1-у добу або збільшення його рівня на 10-у добу достовірно зменшують шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після ГКСбпST.

Підвищений ризик смертності при ГКС збільшується в міру погіршення градієнта ниркової дисфункції [233]. За даними реєстра SWEDENEART зниження функції нирок гірше впливало на віддалений прогноз у пацієнтів з ГКС, ніж наявність ЦД [266]. Попередні дослідження продемонстрували більш високу внутрішньолікарняну, 30-денну і 3-річну смертність у пацієнтів з ГІМ і нирковою недостатністю в порівнянні з неушкодженою нирковою функцією [233, 266].

За нашими даними збережена функція нирок (за даними ШКФ) зменшує шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 5 років спостереження у хворих з ГКСбпST.

Виявлено зростання шансів досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST у 8,2 разу ($p=0,049$) у хворих з трансформацією ГКС в ІМ на госпітальному етапі (95 % ДІ 1,0–68), в 3,5 рази ($p<0,001$) при ХСН до ГКС в анамнезі (95 % ДІ 1,5–5,9), в 2,6 рази ($p=0,002$) при ЦД в анамнезі (95 % ДІ 1,4–4,7), у хворих, які приймали нітрати ($p<0,001$) до госпіталізації 2,5 (95 % ДІ 1,6–3,9), при рецидивуючому больовому синдромі ($p<0,001$, 2,3 (95 % ДІ 1,4–3,6)), при збільшенні кількості балів за шкалою GRACE ($p<0,001$) на кожен пункт рахунки 2,5 (95 % ДІ 1,8–3,6). На 130 % збільшують шанс досягнення КТчк ССС/ІМ/НС вік >65 років ($p<0,001$, 95 % ДІ 1,5–3,7) і прийом іАПФ на госпітальному етапі ($p=0,008$, 2,2 (95 % ДІ 1,3–3,9)). Призначення наркотичного анальгетика збільшує шанс досягнення КТчк на 110 % ($p=0,016$, 95 % ДІ 1,2–3,9), кількість балів за шкалою TIMI на 130% ($p<0,001$, 95 % ДІ 1,6–3,3), АК на 90% ($p=0,044$, 95 % ДІ 1,0–3,6), АСК на 100% ($p=0,003$, 95 % ДІ 1,3–3,0). Наявність ІМан збільшує шанси досягнення КТ ССС/ІМ/НС після ГКС в 1,7 рази ($p=0,024$, 95 % ДІ 1,1–2,6),

дисліпідемії в 1,9 рази ($p=0,012$, 95 % ДІ 1,1–3,1), АГ в 2,1 рази ($p=0,008$, 95 % ДІ 1,2–3,5), прийом АТ препаратів в 2,0 рази ($p=0,003$, 95 % ДІ 1,3–3,0). Виявлено зростання шансів досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ на 110% ($p=0,013$, 95 % ДІ 1,2–3,7) на тлі прийому нітратів на госпітальному етапі, при цьому в/в введення нітратів збільшувало шанс досягнення КТчк на 30% ($p=0,039$), таблетовані форми – на 70% ($p=0,030$). Персистуюча ГЛШН збільшувала шанс розвитку КТчк через 60 міс після ГКС в 2,6 рази ($p=0,013$, 95 % ДІ 1,2–5,5), тоді як ГЛШН (1 доба) в 1,5 рази ($p=0,039$, 95 % ДІ 1,0–2,3). Депресія сегмента ST збільшувала шанси розвитку КТчк ССС/ІМ/НС на 100% ($p=0,002$), ФР ЧКВ-Q-ІМ на 70% ($p=0,023$). Збільшення шанси досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 60 місяців після ГКС склало 6% на кожен рік збільшення віку ($ВШ=1,06$ (95 % ДІ 1,03–1,08), $p<0,001$), 5% при збільшенні ШОЕ (1 доба) на кожен 1 мм/год ($ВШ=1,05$ (95 % ДІ 1,02–1,09), $p=0,002$), 30% при збільшенні ХС ЛПНЩ (1 доба) ($ВШ=1,3$ (95 % ДІ 1,0–1,6), $p=0,020$), 4% для КСІ (1 доба) ($ВШ=1,04$ (95 % ДІ 1,01–1,07), $p=0,009$) на кожен пункт приросту.

Розвиток ІМ за нашими даними істотно погіршує прогноз пацієнтів при ГКСбпST на ЕКГ, що узгоджується з даними інших авторів. Розвиток ІМ, в залежності від розміру некрозу і ступеня погіршення систолічної функції ЛШ, що відбивається в підвищенні біомаркерів пошкодження міокарда, є одним із предикторів негативного віддаленого прогнозу [267]. Поєднання ФР ЧКВ-Q-ІМ в меншій мірі негативно впливало на прогноз, збільшуючи шанси досягнення КТ ССС/ІМ/НС лише в 1,7 рази. Це доводить, що проведення ЧКВ в стаціонарі зменшує ризик досягнення КТчк, пов'язаний з розвитком ІМ.

За нашими даними ХСН в анамнезі не мала негативного впливу на прогноз через 1 і 3 роки спостереження але збільшувала шанси досягнення КТ ССС/ІМ/НС в 3,0 рази через 5 років після ГКС. За даними більшості реєстрів ХСН, ЦД і АГ в анамнезі являються основними ФР, що погіршують прогноз хворих з ГКС у віддаленому періоді. Більш того, відзначено збільшення осіб з цими коморбідними захворюваннями в європейській

популяції [268-270].

За нашими даними ЦД в анамнезі в 2,6 рази, АГ в 2,1 рази збільшували ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 5 років після ГКСбпST на ЕКГ.

Фактори, пов'язані з клінічної нестабільністю хворого, активністю атеротромбозу, рецидивуючою ішемією на госпітальному етапі - рецидивуючий больовий синдром, персистуюча ГЛШН за нашими даними істотно збільшують ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 5 років спостереження. У меншій мірі збільшували ризик призначення наркотичних анальгетиків, ГЛШН (1 доба). Депресія сегмента ST є ще однією ознакою нестабільного атеротромбозу на тлі вираженого АС ураження КА. За нашими даними депресія збільшує шанси досягнення Кк ССС/ІМ/НС через 60 міс після ГКС в 2,0 рази. По даним інших авторів наявність депресії сегмента ST (≥ 1 мм) і блокади лівої ніжки пучка Гіса були незалежно пов'язані з віддаленою ССС або ІМ. На цій прогноз не впливала стратегія лікування [271].

Прийом нітратів на госпітальному етапі також відображає клінічну нестабільність хворого і збільшує ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКС на 120 %, незалежно чи це в/в чи таблетована форма. У сучасній практиці більшість пацієнтів, яким потрібен постійний внутрішньовенний нітрогліцерин для полегшення стенокардії, піддаються ургентній КАГ і ЧКВ. Місцеві або оральні нітрати є прийнятною альтернативою внутрішньовенного введення нітрогліцерину для пацієнтів, у яких немає рефрактерній або рецидивуючої ішемії. За нашими даними прийом нітратів на госпітальному етапі не зменшує досягнення КТ ССС/ІМ/НС у віддаленому періоді, тому рішення про їх призначення не повинно виключати терапію за допомогою інших перевірених методів зниження смертності, таких як ББ, іАПФ. Збільшення використання більш агресивної фармакотерапії пов'язане із посиленням довготривалої виживаності пацієнтів, госпіталізованих з ГКС. У хворих, які приймали на госпітальному етапі монотерапію АСК шанс розвитку КТ ССС/ІМ/НС протягом 5 років спостереження був в 2 рази вище, ніж у тих, хто отримував

ПАТТ.

Зберігався вплив більш старшого віку, в порівнянні з молодшим, і вік >65 років на ризик досягнення КТчк протягом 5 років спостереження. За даними одного з реєстрів у третини пацієнтів старше 65 років розвивається ССУ протягом 3-х років після ІМ [264]. За даними іншого - 10-річний ризик ускладнень у людей похилого віку пов'язаний з багатосудинним ураженням КА, з більшою кількістю коморбідних захворювань, вони рідше отримують АСК, НМГ і реваскуляризацію при ГКС [273].

Для виявлення набору факторних ознак, що дозволять прогнозувати ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ (із 35 проаналізованих) на навчальній множині даних було використано метод покрокового відкидання/включення ознак (Stepwise), за результатами якого було виділено 7 значимих ознак: дисліпідемія, нітрати, інверсія зубця Т, рецидив болю, кількість балів за шкалою GRACE, ШКФ, ШОЕ (1 доба). Модель, прогнозування ризику досягнення КТчк Y_{60} побудована на 7-и виділених ознаках адекватна ($\chi^2=63,4$ при 7-и ступенях свободи, $p<0,001$), в таблиці 6.5 наведені коефіцієнти моделі.

Таблиця 6.5.

Коефіцієнти моделі логістичної регресії прогнозування ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST (стандартизація по 35 ФР) для навчальної множини даних.

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
Дисліпідемія в анамнезі	$1,14 \pm 0,31$	$<0,001$	3,1 (1,7–5,7)
Нітрати(до госп.)	$0,64 \pm 0,29$	0,027	1,9 (1,1–3,4)
Інверсія зубця Т	$-0,52 \pm 0,28$	0,065	0,59 (0,34–1,03)
Рецидив болю	$0,47 \pm 0,30$	0,118	1,6 (0,9–2,9)
GRACE score	$0,61 \pm 0,21$	0,004	1,8 (1,2–2,8)
ШКФ мл/мин/1,73м ²	$-0,016 \pm 0,008$	0,035	0,98 (0,97–1,00)
ШОЕ (1 доба) мм/год	$0,033 \pm 0,020$	0,101	1,03 (0,99–1,08)
Constant	$-0,89 \pm 0,74$	0,264	

Таким чином, встановлено, що при наявності ліпідемії в анамнезі шанси досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST

збільшується в 3,1 рази ($p < 0,001$), прийом нітратів в анамнезі збільшує шанс досягнення КТчк в 1,9 рази ($p = 0,027$), кількість балів за шкалою GRACE в 1,8 рази ($p = 0,004$). ШКФ має негативний зв'язок з ризиком розвитку КТчк ($ВШ = 0,98$ (95% ДІ 0,97–1,00), $p = 0,033$).

Тобто найбільш істотними предикторами досягнення КТчк ССС/ІМ/НС виявилися ФР пов'язані з тривалістю і виразністю АС уражень КА (прийом нітратів в анамнезі, дисліпідемія та рецидивуючий больовий синдром), фактор, що відображає активність неспецифічного запалення (ШОЕ в 1-у добу госпіталізації), бали за шкалою GRACE. Негативний вплив на досягнення КТчк мали інверсія зубця Т та збережена функція нирок.

Нами розроблена імовірнісна шкала оцінки ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпСТ (табл. 6.6).

Таблиця 6.6.

Шкала оцінки ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 60 місяців після перенесеного ГКСбпСТ

Показник	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Значения
Дисліпідемія (X1)	$1,14 \pm 0,31$	Кількісний показник
Нітрати (до госп.) (X2)	$0,64 \pm 0,29$	Так - 1 Ні - 0
Кількість балів за шкалою GRACE (X3)	$0,61 \pm 0,21$	1 – 317
Рецидив болю (X4)	$0,47 \pm 0,30$	Так - 1 Ні - 0
Інверсія зубця Т (X5)	$-0,52 \pm 0,28$	Так - 1 Ні - 0
ШОЕ в 1-у добу мм/ч (X6)	$0,033 \pm 0,020$	Кількісний показник
ШКФ (X7), мл/мин/1,73м ²	$-0,016 \pm 0,008$	Кількісний показник
Constant	$-0,89 \pm 0,74$	

Розраховується ймовірність виникнення події для кожного пацієнта індивідуально за формулою

$$P=1/(1+e^{-Z})$$

$$Z= \text{Constant} + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + b_3 \times X_3 + b_4 \times X_4 + b_5 \times X_5 + b_6 \times X_6 + b_7 \times X_7$$

Всі перераховані ФР, включені в 7-й факторну модель, можуть бути легко отримані і оцінені в 1-у добу госпіталізації пацієнта з ГКС. До групи ризику належать пацієнти з ймовірністю розвитку КТчк отриманої на підставі цієї моделі більше 50 %.

На рис. 6.6 представлені криві операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 60 міс після ГКС за індексом шкал ТІМІ (Мал. 6.6а) та GRACE (рис. 6.6б)

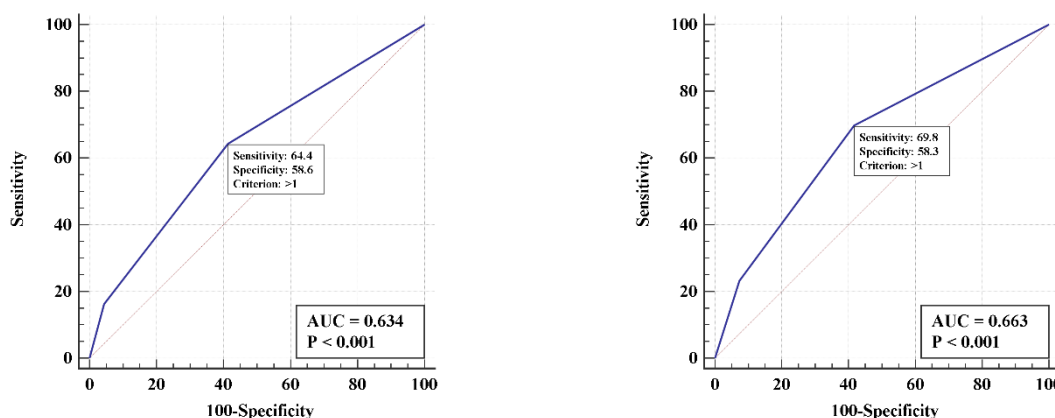


Рис. 6.6. Криві операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 60 міс після ГКС за індексами шкал ТІМІ (6.6а) та GRACE (6.6б) для навчальної множини даних.

Проведений ROC аналіз свідчить про наявність зв'язку значення індексів шкал ТІМІ (AUC=0,63 (95 % ДІ 0,58–0,69)) та GRACE (AUC= 0,66 (95 % ДІ 0,61–0,72)) з ризиком досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 60 міс після ГКС на навчальній множині даних.

На рис. 6.7 представлено криву операційних характеристик моделі прогнозування ризику досягнення КТ CCC/ІМ/НС через 60 міс після ГКС для навчальної множини даних.

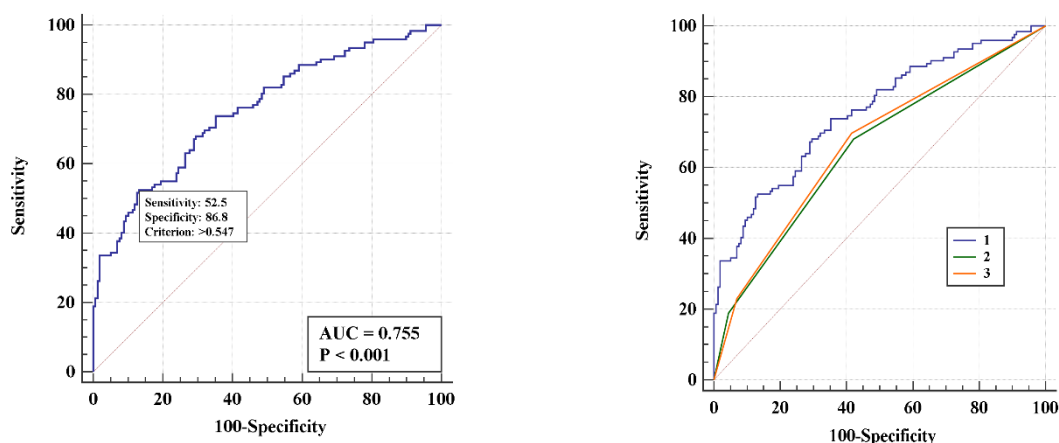


Рис. 6.7. А) Крива операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТчк Y_{60} в моделі логістичної регресії для навчальної множини даних Б) Криві операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТчк Y_{60} : 1 - в моделі логістичної регресії 2 – за шкалою TIMI, 3 – за шкалою GRACE для навчальної множини даних.

Проведений ROC аналіз свідчить про наявність середнього ступеня вираженості зв'язку показника Y моделі ($AUC = 0,76$ (95 %BI 0,70–0,80)) з ризиком досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 60 міс після ГКС.

Для порівняння прогностичних характеристик розробленої моделі з прогнозом ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 60 міс після ГКС за шкалами TIMI та GRACE використано метод порівняння ROC-кривих (рис. 9). При проведенні порівняння виявлено, що площа під кривою операційних характеристик моделі логістичної регресії перевищує ($p=0,002$) площу під кривою операційних характеристик за TIMI score на $\Delta=0,10$ (95% ДІ 0,04–0,16). Площа під кривою операційних характеристик моделі логістичної регресії також перевищує ($p=0,001$) площу під кривою операційних характеристик за GRACE score на $\Delta=0,09$ (95 % BI 0,04–0,15).

Таким чином, врахування дисліпідемії, прийому нітратів, інверсія зубця Т, рецидиву болю, ШКФ, ШОЕ до кількості балів по шкалі GRACE дозволяє суттєво поліпшити ($p=0,001$) якість прогнозу ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через 60 міс після ГКС і запропонована 7-и факторна модель може бути використана для цього прогнозу. При виборі оптимальної критичної точки прийняття рішення для навчальної множини даних чутливість моделі прогнозування ризику досягнення КТчк CCC/ІМ/НС через

60 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ становить 52,5% (95 % ДІ 43,2% – 61,6%), специфічність – 86,8% (95 % ДІ 80,5% – 91,6%). Тобто до групи високого ризику досягнення КТчк через 60 місяців після ГКС відносяться пацієнти з ймовірністю 53% і вище, розрахованої по 7-й фактроній моделі в 1-у добу госпіталізації.

Таким чином, предикторами, що погіршують віддалений прогноз через 60 міс спостереження є дисліпідемія та прийом нітратів в анамнезі, рецидив болю, кількість балів за шкалою GRACE і ШОЕ в 1-у добу госпіталізації. Інверсія зубця Т та збережена функція нирок (за показником ШКФ) поліпшує прогноз хворого.

Було проведено верифікацію моделі прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпСТ на нових даних (даних підтверджуючої множини). На рисунку 6.8 наведено криву операційних характеристик розробленої моделі логістичної регресії прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після ГКСбпСТ, побудованої на підтверджуючій множині даних.

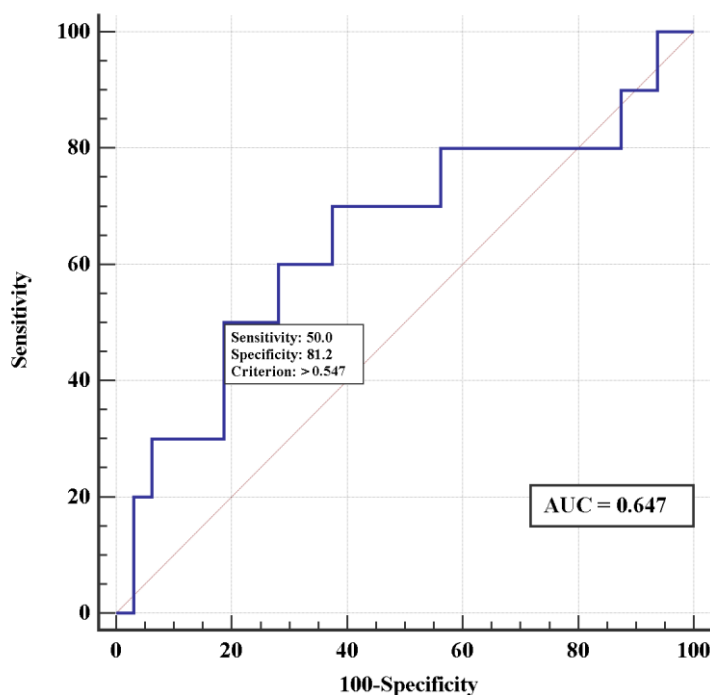


Рис. 6.8. Крива операційних характеристик прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після ГКСбпСТ в моделі логістичної регресії для підтверджуючої множини.

Площа під кривою операційних характеристик моделі логістичної регресії побудованої на підтверджуючій множині даних статистично значимо не відрізнявся від показників площі, побудованій на навчальній множині, запропонована модель підтвердила свої прогностичні характеристики на нових даних, що означає можливість її практичного використання.

Показано, що тяжкі клінічні прояви мають більше значення в перші кілька місяців після перенесеного інфаркту, тоді як в подальшому більше значення починають грати поширеність і вираженість АС змін і коморбідні захворювання. За нашими даними фактор, який вказує на тяжкість атеросклеротичного ураження КА, прийом нітратів в анамнезі, та фактор, що відображає активність неспецифічного запалення, ШОЭ в 1-у добу госпіталізації, мають істотний вплив на розвиток ССУ протягом 1-го, 3-х і 5-і років після перенесеного ГКС. Наявність дисліпідемії у хворого є негативним предиктором віддаленого прогнозу після ГКС через 3 і 5 років. За результатами порівняльного аналізу було встановлено, що шкала TIMI мала високі прогностичні властивості відносно оцінки ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС протягом 1 та 3 років після ІМ. Але шкала TIMI мала нижчу інформативність відносно п'ятирічного періоду прогнозування. Шкала GRACE виявилася більш предиктивною через 60 міс спостереження. Значущим предиктором досягнення КТчк через 5 років спостереження став рецидивуючий больовий синдром. Імовірно це пов'язано з тим, що цей синдром при ГКС обумовлює ранню реваскуляризацію і тому менш впливає на ранній прогноз. Однак рецидивуючий больовий синдром пов'язаний з вираженим атеросклеротичним процесом, подальший розвиток якого погіршує віддалений, п'ятирічний, прогноз. Збережена функція нирок відіграє позитивну роль в прогнозуванні ССУ протягом 12, 36 і 60 міс після ГКС. Інверсія зубця Т за нашими даними мала позитивний вплив на прогноз при п'ятирічному спостереженні, можливо за рахунок раннього включення цих пацієнтів до групи інвазивного лікування. Отже, додавання до кількості балів за шкалою TIMI або GRACE ФР, які відображають активність неспецифічного запалення, порушення функції нирок і ознак вираженості АС

процесу збільшує прогностичні можливості цих шкал. Всі додаткові дані легко можуть бути отримані в 1-у добу поступлення в стаціонар хворого з ГКС. Розроблені в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України шкали на основі логістичної регресії перевищують шкали TIMI і GRACE і дозволяють суттєво поліпшити якість прогнозу ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через один, три і п'ять років спостереження після ГКС. Отримані дані переконливо свідчать про високу діагностичну потужність розроблених шкал в виявленні хворих як із низьким, так і з високим ризиком несприятливого перебігу ІХС в віддаленому періоді після ІМ, та можливість їх використання у хворих в рутинній клінічній практиці. Найбільшою чутливістю володіє модель, розроблена для 12 місяців прогнозування. Пацієнти з ГКС - це гетерогенна популяція з різним ризиком смерті і ССУ, як в короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Рання стратифікація ризику грає центральну роль, оскільки користь від більш нової і більш агресивної хірургічної і фармакологічної стратегії лікування полягає в профілактиці несприятливих клінічних явищ у хворих з незначними клінічними проявами на госпітальному етапі. Розроблені шкали дозволяють виявити підгрупи пацієнтів високого ризику, які найбільше виграють від активного лікування і реваскуляризації міокарда, виконаної під час первісного перебування в стаціонарі.

Основні висновки розділу:

На базі обстеження і ретроспективного аналізу хворих на ГКСбпST були розроблені моделі прогнозування розвитку несприятливих подій після виписки їх зі стаціонару, які є простими і доступними для застосування в клінічній практиці.

Основу шкали ризику настання КТчк у хворих, які перенесли ГКСбпST через 12 міс спостереження складали відомості про прийом до госпіталізації нітратів, кількість балів за шкалою TIMI, ШОЕ (1-а доба госпіталізації), розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) (4-х факторна модель). Найбільш істотними предикторами досягнення КТчк через 36 міс виявилися прийом нітратів в анамнезі, дисліпідемія, ШОЕ (1-а доба), бали за

шкалою ТІМІ. Збережена функція нирок негативно впливала на досягнення КТчк (5-і факторна модель). Основу шкали ризику досягнення КТчк через 60 міс склали прийом нітратів в анамнезі, дисліпідемія, рецидивуючий больовий синдром, ШОЕ (1-а доба), бали за шкалою GRACE, інверсія зубця Т на ЕКГ та ШКФ (7-і факторна модель).

Проведений аналіз інформативності моделей в строки 1, 3 та 5 років показав, що за чутливістю та специфічністю розроблені моделі для прогнозування несприятливих подій є високоінформативними.

Використання моделей оцінки ризику несприятливого перебігу ГКС після виписки зі стаціонару надає можливість виділяти хворих з високим ризиком настання подій, та індивідуалізовано визначати тактику лікування.

Основні результати даного розділу висвітлено у наступних публікаціях:

1. Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST. Український медичний часопис. 2020; 3 (137), Т. 2: 42-47. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.137.182548.
2. Parkhomenko A., Dovgan N., Lutay Y., Kozhukhov S. Markers of Poor Prognosis in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Without Revascularization: A 3-Year Survival Analysis. J Med Res Innov. 2018;2(2):e000139. DOI: 10.15419/jmri.139

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В структурі даної роботи знаходять відображення декілька взаємопов'язаних положень:

- роль клініко-анамнестичних факторів, які впливають на перебіг ГКСбпСТ на ЕКГ в госпітальному періоді та формують передумови для виникнення несприятливих наслідків захворювання в віддаленому періоді (протягом п'яти років після ГКС);
- вплив маркерів системного запалення, глікемії, наявності дисфункції нирок на перебіг захворювання як в госпітальному, так і в віддаленому періоді після ГКСбпСТ на ЕКГ та вивчення зв'язку цих показників із ризиком ССУ;
- вплив ФР на розвиток несприятливих наслідків ГКС протягом одного, трьох та п'ятирічного періоду спостереження після ГКС;
- виявлення комплексу найбільш інформативних показників для оцінки ризику настання несприятливих віддалених наслідків ГКС протягом одного, трьох та п'ятирічного періоду спостереження після ГКС.

Передумовами для проведення цієї роботи є існування великої кількості методик, які пропонуються для оцінки ризику несприятливих наслідків ГКС при короткотривалому та довготривалому спостереженні [194, 195], інформативність яких не завжди є добре вивченою та значно варіює по даним різних дослідників [171, 172]. На цей час є актуальною розробка методики оцінки ризику розвитку віддалених наслідків ГКСбпСТ на ЕКГ, яка була б доступною в використанні, та інформативною не залежно проведення реперфузійної терапії.

Метою роботи була кількісна оцінка ризику віддалених несприятливих наслідків ГКС на підставі вивчення провідних неінвазивних маркерів ризику несприятливого перебігу ГКСбпСТ на ЕКГ. Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

1. Оцінити взаємозв'язок клініко-анамнестичних та гемодинамічних даних із розвитком ускладнень в госпітальному періоді ГКСбпСТ та несприятливим перебігом при п'ятирічному спостереженні після ГКС;

2. Провести оцінку взаємозв'язку лабораторних показників, в тому числі показників функції нирок, маркерів ушкодження міокарда та активності системного запального процесу з розвитком ускладнень протягом госпітального періоду ГКСбпСТ та протягом п'ятирічного періоду після ГКС;
3. Оцінити інформативність неінвазивних електрофізіологічних досліджень щодо виявлення хворих із високим ризиком несприятливих віддалених наслідків ГКСбпСТ;
4. Розробити шкалу кількісної оцінки ФР серцево-судинної ускладнень протягом одного, трьох та п'ятирічного періоду після перенесеного ІМ.

Об'єктом дослідження були ФР ускладненого перебігу госпітального періоду ГКСбпСТ та розвитку несприятливих віддалених наслідків ГКС, перебіг ІХС після ГКСбпСТ. Предмет дослідження: показники клінічного перебігу ГКСбпСТ, кардіогемодинаміки, наявність ознак електрофізіологічних змін міокарда, дисфункції нирок, активації системного запалення, дані про настання ССУ та розвиток повторного ІМ, НС протягом довготривалого спостереження.

Для вирішення поставлених завдань В основу роботи покладені результати аналізу клініко-анамнестичних характеристик та даних інструментального обстеження 490 хворих з ГКСбпСТ, які були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії медичних наук України. Діагноз ГКСбпСТ встановлювався на підставі критеріїв, які співпадають з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ та Європейського товариства кардіологів [1]. Дані обстежень були отримані ретроспективно, на підставі аналізу історій хвороби, та, частково, проспективно. Тривалість спостереження становила в середньому $4,86 \pm 0,07$ років. Аналіз перебігу госпітального періоду проводився за такими клінічними ознаками: наявність ЗС, яка оцінювалася як рецидив ангінозного больового синдрому в стані спокою тривалістю понад 10 хв після 24 год від початку стандартної антиангінальної терапії, який вимагав введення наркотичних анальгетиків або додаткової інфузії нітратів; рецидив гострого

ІМ або розвиток нового ІМ у хворих з НС; наявність ГЛШН за класифікацією Killip (2 - 4 класу); реєстрація при моніторингу ЕКГ шлуночкових порушень ритму - ШЕС високих градацій за класифікацією Lown (II-V класу), ідеовентрикулярного ритму, фібриляції шлуночків або стійкої шлуночкової тахікардії; розвиток ССС протягом госпітального періоду

Середній вік хворих складав $58,78 \pm 0,44$ роки. 74,49 % хворих становили чоловіки. АГ в анамнезі мали 77,35 %, палили на момент госпіталізації 34,087 % хворих і 53,88 % палили в минулому, ожиріння 16,53 % осіб, гіперліпідемію - 25,31 %, ЦД - 16,12 %, ПІК - 39,59 %, ХСН – 10,41 %, ЧКВ проводилися в минулому - 2,45 %, АКШ - 3,45 %. Стандартна терапія ГКС включала гепарини (88,78 %), дезагреганти (100,0 %), БАБ (82,45 %), інгібітори АПФ (70,82 %), гіполіпідемічну терапію (42,65 %).

Вивчали зв'язок показників лабораторного обстеження із розвитком ускладнень в госпітальному періоді ГКС та із повторним ІМ або ССС протягом одного, трьох та п'ятирічного періоду після ГКС. Оцінювали кількість лейкоцитів в периферичній крові (на першу, третю, десятую добу ІМ) і рівень фібриногену при госпіталізації. На першу та десятую добу ІМ визначали рівні ФНП- α , ІЛ-6, ліганду CD40, СРБ, СЕФР, ФФВ. КК та ШКФ визначалися розрахунковим методом за загальноприйнятими формулами.

ЕхоКГ було проведено на першу та десятую добу ГІМ в В-режимі в чотирьохкамерній позиції на апараті “Toshiba-SSH 40A” та “Medison SSL 7000”.

Інтервенційні втручання (КАГ, ангіопластика, стентування) проводились у відділенні інтервенційної кардіології та рентген хірургії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

Загально-клінічні дослідження, вимірювання рівня біомаркерів проводилось в акредитованих лабораторіях відділу імунології, центральній клініко-біохімічній лабораторії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска» НАМН України.

В дослідженні вивчали такі КТ: 1) – протягом госпітального періоду: серцево-судинна смерть (ССС), ІМ (трансформація ГКС в ІМ із зубцем Q),

рецидив ІМ, персистуюча ГЛШН; та комбіновані КТ: ССС/ІМ, ССС/ІМ/рецидив ІМ, ССС/ІМ/ГЛШН, ССС/ІМ/рецидив ІМ/ГЛШН; 2) – протягом тривалого спостереження: ССС, ІМ, НС, СН, інсульт та комбіновані кінцеві точки: ССС/ІМ, ССС/ІМ/НС, ССС/ІМ/НС/СН, ССС/ІМ/НС/СН/інсульт). Тривале спостереження включало аналіз даних про розвиток кінцевих точок через рік, три роки та п'ять років після ГКС.

Для вирішення першої задачі було проведено вивчення клініко-анамнестичних та гемодинамічних показників, та виділено декілька найбільш інформативних ФР несприятливого перебігу госпітального періоду ГІМ та настання ССС або розвитку повторного ІМ при тривалому спостереженні та визначено їх пріоритетність. При вивченні ФР ішемічних ускладнень, було з'ясовано що найбільш важливими незалежними ФР розвитку рецидиву больового синдрому після 1-ї доби у хворих з ГКСбпST є ХСН (ВШ=2,18, $p=0,02$), АГ в анамнезі (ВШ=2,01, $p=0,015$), а також використання наркотичних анальгетиків для зняття больового синдрому (ВШ=4,19, $p=0,0002$), що вказує на наявність хронічних атеросклеротичного ураження судин у цій групі хворих. Вік > 65 років, сімейний анамнез ІХС, прогресуюча стенокардія до госпіталізації суттєво впливали на відсутність стабілізації клінічного стану (ВШ = 2,76, $p=0,005$, ВШ = 3,77, $p=0,03$, ВШ = 4,47, $p=0,019$), що надає підстави вважати, що частина випадків пов'язана з хронічним атеросклерозом судин, який маніфестував ГКС. За даними багатофакторного аналізу шанс виявити відсутність стабілізації стану збільшувалась більш ніж в 9 разів при багатосудинному пошкодженні КА при КАГ (ВШ = 9,65, $p=0,027$). Підтвердженням цього є те що у хворого ГКС трансформація в ІМ без зубця Q збільшує ризик дестабілізації стану хворого в понад 3 рази (ВШ = 3,30, $p=0,001$). Ризик розвитку персистуючої ГЛШН суттєво збільшувался при наявності у хворого з ГКС персистуючої стенокардії до госпіталізації в 11,6 рази ($p=0,02$), ЦД в анамнезі в 3 рази ($p=0,02$), ішемії на ЕКГ в 5 разів ($p=0,005$), а ШЕС майже в 6 разів ($p=0,0002$), що також відображає попереднє атеросклеротичне ураження судин. При вивченні пріоритетності впливу ФР на розвиток рецидиву рецидиву ІМ

виявилося, що найбільше значення мали дисліпідемія в анамнезі або/і виявлена при надходженні (ВШ = 3,54, $p=0,042$) і вік > 65 років (ВШ = 4,32, $p=0,019$). Маркером ризику також є ШЕС під час надходження (ВШ = 4,54, $p=0,017$). Найбільш істотним незалежним чинником ризику госпітальної летальності у хворих з ГКСбпСТ на ЕКГ є використання наркотичних анальгетиків для купірування больового синдрому (ВШ = 15,96, $p=0,0015$). Істотно збільшує ризик розвитку ССС в госпітальний період ШЕС на час надходження до стаціонару (ВШ = 9,82, $p=0,028$).

Таким чином патогенетичний ФР – дисліпідемія і атеросклеротичні зміни, пов'язані з старшим віком, грають основну роль в ризик розвитку рецидиву ІМ. Використання наркотичного анальгетиків, яке пов'язане з рецидивним больовим синдромом, відображає нестабільність інтракоронарного тромбозу і є грізним предиктором ССС. ШЕС під час надходження є значним незалежним ФР розвитку важких ішемічних ускладнень та ССС.

За даними покрокового логарифмічного регресійного аналізу найбільш впливовим незалежним ФР наявності стійкої ШЕС на 10-ту добу госпіталізації у хворих з ГКСбпСТ є наявність виражених структурних змін міокарду - аневризми ЛШ в анамнезі (ВШ=38,89, $p=0,038$). Суттєву роль відіграють ШЕС під час вступу (ВШ=41,33, $p=0,0012$) і екстрасистолічна аритмія в анамнезі (ВШ=13,07, $p=0,0012$).

Для більш точної оцінки ФР розвитку ішемічних ускладнень ГКС протягом госпітального періоду було проаналізовано декілька комбінованих КТ. Так у хворих з ІМ без зубця Q КТчк ССС/ІМ/рецидив ІМ реєструвалася значно частіше, ніж у хворих з НС (5,43 та 1,17 % відповідно, $p=0,02$). Старший вік (>65 років) збільшував шанс розвитку КТчк ССС/ІМ/рецидив ІМ в 3,5 рази ($p=0,046$). Однак, після проведення регресійного аналізу даних лише такі ФР, як використання наркотичних анальгетиків (ВШ=24,96, $p=0,0004$) та ШЕС (ВШ=5,75, $p=0,0079$) на час госпіталізації зберігали свій негативний вплив на розвиток комбінованої КТ ССС/ІМ/рецидив ІМ.

Для розвитку КТ ССС/прогресуюча ГЛШН/ІМ/рецидив ІМ самостійне

прогностичне значення мали такі ФР як ЦД в анамнезі, ШЕС на час госпіталізації та ішемія на ЕКГ, прогресуюча стенокардія до госпіталізації і встановлений діагноз ІМ без зубця Q. Найбільше збільшення додаткового ризику розвитку КТчк спостерігалось у хворих з прогресуючою стенокардією до госпіталізації - в 11,6 рази ($p=0,020$). Ці дані відображають хронічні структурні зміни, та багатосудинне атеросклеротичне ураження, які передують розвитку ГКС у важких хворих.

Отже ФР мають різну значимість в розвитку ускладнень у хворих з ГКС. Найбільш впливовими факторами ішемічних ускладнень і ССС є використання наркотичного анальгетика, ШЕС високих градацій при надходженні, прогресуюча стенокардія в анамнезі, ішемія на ЕКГ. Суттєвий вплив на розвиток ІМ або його рецидиву ІМ має також старший вік і гіперліпідемія, на розвиток стійкої ШЕС - аневризми ЛШ в анамнезі, а на відсутність стабілізації стану - сімейний анамнез ІХС. АГ в анамнезі має незалежний вплив на рецдивуючий больовий синдром.

Для реалізації другого завдання дослідження використання біохімічних маркерів поряд з клінічними відіграє провідну роль в постановці діагнозу і уточненні найбільш адекватного методу лікування та більш точного прогнозування результату лікування для хворих з ГКС. Тому для більш детальної оцінки індивідуального ризику ускладнень були проаналізовані клініко-лабораторні дані 490 хворих на ГКСбпST на ЕКГ. Зі всіх ФР ішемічних подій найбільшою чутливістю і високою специфічністю мав фактор старшого віку (> 54 років для рецидиву больового синдрому ($p<0,05$), > 63 років для госпітальної летальності ($p<0,05$) і > 65 років для других ФР ($p<0,01$)). Активация системного запалення мала важливе прогностичне значення щодо розвитку ускладнень ГКС в госпітальному періоді. Так, високою чутливістю і специфічністю володіли фактори запалення (ІЛ-6, ШОЕ), фактори активації тромбоутворення (ФФВ, CD 40, рівень фібріногену). Підвищення рівня розчинної форми ліганду CD 40 статистично достовірно мало високу чутливість і специфічність щодо розвитку рецидиву ІМ, госпітальної смерті, персистуючої ГЛШН, а також для ускладнень КТчк

(ССС/ІМ, ССС/ІМ/ГЛШН) у хворих ГКСбпST. Підвищення рівня ФФВ мало високу чутливість і специфічність щодо додаткового введення наркотичних анальгетиків, розвитку рецидиву ІМ, госпітальної смерті, персистуючої ГЛШН, а також для ускладнень комбінованих КТ (ССС/ІМ, ССС/ІМ/ГЛШН). ЧСС, як показник нестабільної гемодинаміки, мав високу чутливість як маркер розвитку персистуючої ГЛШН та КТчк ССС/ІМ/ГЛШН. Такі високочутливі показники як вік пацієнта, підвищення маркерів запалення і тромбоутворення, ЧСС, ДАТ, зниження рівня гемоглобіну може застосовуватися для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень і рецидиву ІМ у хворих з ГКСбпST, для персонвізованого вибору тактики лікування.

Хворі з ГКСбпST, яким було встановлено діагноз ІМ без зубця Q, мали більш низький рівень ДАТ при надходженні, на 2-й день госпіталізації і при виписці ($p < 0,05$ у всіх випадках), і більш низький рівень САТ на 2-й день госпіталізації ($p < 0,05$). ЧСС у цих пацієнтів була достовірно нижче в 1-у добу госпіталізації ($p < 0,05$). Вміст маркерів некрозу ($p < 0,001$), а також ШОЕ ($p < 0,001$), лейкоцитів ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$) і ФФВ ($p < 0,05$) та глюкози ($p < 0,05$) в крові був істотно вищим в цій підгрупі хворих вже в 1-у добу госпіталізації. Відзначалася тенденція до зниження ШКФ. Тобто хворі з ГКСбпST, яким в подальшому було встановлено діагноз ІМ без зубця Q, в першу добу госпіталізації відрізнялися від хворих з НС нестійкою гемодинамікою, підвищеними показниками міокардіального некрозу та факторів запалення, а також підвищенням вмісту глюкози у крові. Зростання рівня СЕФР відображає процеси ангіогенезу, які були більш активованими у хворих з трансформацією ГКС в ІМ без зубця Q. Достовірно нижчий рівень ХС ЛПНЩ до 10-го дня госпітального періоду, можливо, відображає вплив більш жорсткої ліпідзнижуючої терапії в цій підгрупі хворих. Покроковий логарифмічний регресійний аналіз показав, що найбільш важливими незалежними ФР розвитку ІМ протягом госпітального періоду у хворих з ГКСбпST є ФФВ. На тлі збільшення вмісту $\text{ФФВ} \geq 222,0$ МО/дл на час надходження ризик розвитку ІМ протягом госпітального періоду зростав в 2,2

рази, $p < 0,05$. Хворі з рецидивуючим больовим синдромом відрізнялися більш старшим віком ($60,81 \pm 0,72$ к $57,75 \pm 0,61$, $p < 0,01$), високим рівнем АЛТ ($p < 0,05$) і ШОЕ ($p < 0,05$) і більш низьким рівнем гемоглобіну в крові в 1-у добу госпіталізації ($p < 0,05$), а також недостатнім зниженням ЧСС на 7-му добу госпіталізації ($p < 0,05$). Також пацієнти без клінічної стабілізації стану відрізнялися старшим віком ($64,28 \pm 1,34$ к $58,23 \pm 0,50$, $p < 0,001$), у них більш виражено активувалися фактори неспецифічного запалення, а також тривалий час зберігався більш високий рівень ЧСС ($68,81 \pm 1,75$ к $66,68 \pm 0,49$, $p < 0,05$), що відображало нестабільність серцевої гемодинаміки. За даними покрокового логарифмічного регресійного аналізу найбільш суттєвий вплив на розвиток відсутності стабілізації ГКС мали підвищення рівня СРП більше ніж 10 мг/л (ВШ= $3,37$, $p < 0,01$), та ФНП-альфа $> 50,3$ пг/мл (ВШ= $3,80$, $p < 0,05$), що відображало активацію процесів запалення і нестабільність атеросклеротичної бляшки. Ризик розвитку гострих ішемічних подій істотно зростає при активації локального запалення в інтимі КА, так як запускається каскад реакцій, що активують процеси, що протікають локально в АС бляшці, будучи додатковим чинником її руйнування. Більш виражено проявлявся запальний процес у пацієнтів, яким в зв'язку з клінічним станом застосовувалися наркотичні анагетика, що відображалось підвищенням рівня ШОЕ, лейкоцитів, ФФВ і ІЛ-6 на 1-у і 10-у добу госпіталізації. Погіршення функції нирок (ШКФ < 80 мл/хв/ $1,73$ м², $p < 0,05$) також пов'язане з застосуванням наркотичного анальгетика. Підвищений вміст в крові факторів запалення і тромбоутворення: ІЛ-6 $> 6,2$ пг/мл ($p < 0,05$), ФФВ 247 МО/дл ($p < 0,05$), ШОЕ > 10 мм/год ($p < 0,05$) виявилися найбільш важливими предикторами необхідності застосування наркотичного анальгетика. ШЕС частіше спостерігалась на тлі нестабільної гемодинаміки на другу добу госпіталізації і супроводжувалась більш низьким ДАТ при виписці ($73,57 \pm 1,80$ мм рт. ст. к $78,50 \pm 0,51$ мм рт. ст., $p < 0,05$), а також більш низькими рівнями глюкози крові в 1-у добу ($p < 0,01$).

Важкість хворих з ГЛШН була обумовлена нестабільністю гемодинаміки, вираженими запальними реакціями крові, уповільненням

процесів антикоагуляції, а також підвищенням рівня глюкози і зниженням гемоглобіну в крові. Так в 1-у добу у хворих з ГЛШН спостерігається підвищення ДАТ ($88,00 \pm 4,61$ мм рт. ст. к $79,92 \pm 0,83$ мм рт. ст., $p < 0,05$) і достовірно вищий рівень ЧСС (> 69 уд/хв.), який зберігався до 7-ї доби госпіталізації ($p < 0,01$). Предикторами персистуючої ГЛШН є підвищений вміст в крові факторів запалення і тромбоутворення: sCD40 $> 1,25$ пкг/мл ($p < 0,05$), ФФВ > 221 МО/дл, ШОЕ > 10 мм/год ($p < 0,05$).

Старший вік (> 66 років), істотне підвищення вмісту ФФВ ($p < 0,05$), а також виявлення лейкоцитозу до 10-й доби ($> 6,8 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), та нестабільність гемодинаміки, яка проявлялась в персистуючому зниженні як САТ (< 115 мм рт. ст., $p < 0,05$), так і ДАТ (< 73 мм рт. ст., $p < 0,05$) до 10-й доби госпіталізації, є несприятливими прогностичними факторами розвитку рецидиву ІМ.

Госпітальна ССС розвилась у 6 осіб, що склало 1,22 %. Померлі хворі відрізнялися більш старшим віком (> 66 років), персистуючим до 2-ї доби госпіталізації підвищенням САТ ($p < 0,05$), активацією факторів атеротромбозу і уповільненням процесів антикоагуляції, а також зниженим рівнем гемоглобіну станом на 1-у добу госпіталізації ($p < 0,05$) та відсутність динаміки зниження ШОЕ ($p < 0,05$) на 10-у добу госпітального періоду. Найбільш значимо збільшували ризик смерті протягом госпітального періоду підвищення рівнів факторів що беруть участь в тромбоутворенні – фібриногену $> 3,75$ г/л ($p < 0,05$) та лігандів CD40 $> 1,25$ пкг/мл ($p < 0,05$) в 1-шу добу госпіталізації. Підвищений вміст маркерів тромбоутворення і уповільнення процесів антикоагуляції, а також гіперглікемія і лейкоцитоз до 10-ї доби госпіталізації відіграють основну роль в розвитку КТ госпітальна ССС/ІМ і КТ ССС/ІМ/ГЛШН. Нестабільність атеротромбозу проявляється в клінічній нестабільності гемодинаміки у цих хворих. Порушення функції нирок ($\text{ШКФ} < 79,0$ мл/хв./м²) призводить до значного зростання частоти розвитку КТ ССС/ІМ/ГЛШН ($p < 0,05$).

Для виконання третьої задачі в даному дослідженні проводилося вивчення впливу ПАТТ на розвиток ішемічних ускладнень у хворих з ГКС

показав, що клінічно більш важки хворі, з ішемічними змінами на ЕКГ ($p < 0,01$), пацієнти, з більш високим піковим значенням КФК ($451,0 \pm 55,6$ ОД/л до $214,7 \pm 25,8$ ОД/л, $p < 0,001$) та тромбоцитозом в крові ($236,6 \pm 10,2 \times 10^9$ /л до $192,8 \pm 6,4 \times 10^9$ /л, $p < 0,001$) частіше приймали ПАТТ. Діагноз ІМ потребував призначення ПАТТ в 2 рази частіше ніж монотерапію АСК ($p < 0,001$). У зв'язку з більш вираженими клініко-лабораторними проявами, їм частіше призначалося коронарне втручання, а також більш інтенсивне лікування із застосуванням наркотичних анальгетиків, бета-блокаторів, статинів і НМГ. Тоді як в групі АСК пацієнти частіше отримували нітрати ($p < 0,001$). На фоні прийому ПАТТ протягом року спостереження у хворих рідше розвивалися ускладнення сумарної КТчк ішемічних подій КТ 3 ССС/ІМ/НС/СН. Але розвиток ускладнень КТчк 1 (ССС/ІМ), КТ 2 (ССС/ІМ/НС) і КТ 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт) достовірно не відрізнявся від підгрупи пацієнтів, які отримували АСК. Монофакторний аналіз в загальній групі підтвердив нижчу частоту розвитку КТ 3 у хворих ГКС, яким в стаціонарі була призначена ПАТТ з розбіжністю кривих вже через 5 місяців від розвитку ГКС ($P < 0,05$). Таким чином ПАТТ суттєво покращує прогноз сумарних ішемічних подій та виживаємість у хворих з ГКС протягом 1 року спостереження в порівнянні з АСК. Достовірного впливу ПАТТ на зниження частоти розвитку ССС або ІМ протягом року після перенесеного ГКС виявлено не було ($p = 0,1$). Результати аналізу показують, що призначення ПАТТ у даної категорії хворих на тлі сучасної фармакологічної терапії призводить до помірного поліпшення якості життя (за рахунок меншої частоти розвитку епізодів кардіальної ішемії і СН, які потребують призначення нітратів на додаток до базисної терапії), не надаючи при цьому істотного впливу на річний прогноз. Можна відзначити найбільшу ефективність ПАТТ щодо попередження розвитку вищевказаних КТчк в період з 5 місяців після перенесеного ГКС. Застосування аналізу з підбором порівнянних груп («Case-match-Control») виявило, що в групі АСК більш ніж в 2 рази частіше розвивалися ускладнення КТ 3 (ССС/ІМ/НС/СН) та КТ 4 (ССС/ІМ/НС/СН /інсульт), ніж в групі ПАТТ ($p < 0,05$ в обох випадках). За

даними аналізу кривих дожиття призначення ПАТТ в стаціонарі призводило до істотного покращання прогнозу щодо розвитку кінцевої точки КТ 3 (ССС/ІМ/НС/СН) протягом року після гострого коронарного синдрому. Розбіжність кривих спостерігалася вже через 3 місяці після розвитку ГКСбпST і істотно збільшувалася до 12 міс спостереження ($p < 0,05$). За даними аналізу дожиття без КТ 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт) в залежності від призначення ПАТТ в стаціонарі через 3 міс після розвитку ГКС випадків серцево-судинних ускладнень не спостерігалось. Тоді як у хворих групи АСК відзначили подальший розвиток ускладнень КТ 4 ($X^2 = 4,779$, $p < 0,05$). Суттєво зменшуються ішемічні ускладнення КТчк 3 (ССС/ІМ/НС/СН) і КТчк 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт) на тлі ПАТТ у хворих з ГКС протягом 1 року спостереження в порівнянні з АСК. Найбільша ефективність ПАТТ відзначається щодо попередження розвитку вищевказаних КТ в період з 3 міс після перенесеного ГКСбпST.

Порівняння показників між групами з і без проведення ЧКВ показало достовірно більш високу частоту розвитку КТ ($p < 0,01$ для КТ 2, КТ 3 і КТ 4), без достовірних відмінностей за частотою розвитку СССР/ІМ протягом року спостереження в групі хворих без ЧКВ. Ретроспективно можна відзначити, що істотні відмінності відзначалися в проведеному лікуванні: у групі з ЧКВ більш широко застосовувалися НМГ, наркотичні анальгетики, а також іАПФ і статини, тоді як в групі без ЧКВ частіше призначалася стандартна терапія бета-адреноблокаторами та нітратами. Надалі, протягом 12 міс спостереження КТчк, що включали НС/СН/інсульт, розвивалися в групі без ЧКВ істотно частіше, ніж в групі з хірургічним втручанням ($p < 0,01$).

За даними однофакторного аналізу дожиття проведення ЧКВ в стаціонарі призводило до істотного покращання прогнозу щодо розвитку КТ 2 (ССС/ІМ/НС), КТ 3 (ССС/ІМ/НС/СН) і КТ 4 (ССС/ІМ/НС/СН/інсульт) протягом року після ГКСбпST. Розбіжність кривих спостерігається вже через 3 міс після розвитку ГКСбпST ($p < 0,05$ во всех випадках). У хворих без ЧКВ ми відзначили подальший розвиток ускладнень КТ2, КТ3, КТ4. Такім чином

інвазивне лікування суттєво покращують прогноз і виживаємость хворих на ГКСбпСТ. Можна відзначити найбільшу ефективність ЧКВ щодо попередження розвитку вищевказаних КТчк в період з 3 місяців після перенесеного ГКС. Проте статистичний аналіз впливу проведення ЧКВ на розвиток кінцевих точок КТ1 - КТ4 протягом 12 міс після розвитку ГКС з урахуванням 11-ти супутніх чинників, що мають вплив на перебіг захворювання в даній когорті хворих, показав лише тенденцію ($p=0.08$) до меншої частоти розвитку КТ, що включали НС, СН, інсульт, у хворих з ГКСбпСТ, яким в стаціонарі було проведено ЧКВ. Достовірного впливу ЧКВ на зниження частоти розвитку ССС або ІМ протягом року після перенесеного ГКС виявлено не було ($p=0.5$), що ймовірно пов'язано з малою вибіркою.

Заключним етапом дослідження було проведення оцінки незалежного впливу виділених ФР несприятливого перебігу ІХС протягом одного, трьох і п'яти років після ІМ, для чого було розроблено модель аналізу за допомогою логістичної регресії і ROC-кривих. Для виявлення зв'язку факторних ознак з ризиком досягнення КТ ССС/ІМ/НС у хворих через 12 місяців після ГКСбпСТ на першому етапі аналіз було проведено для 27 факторів ризику. Найбільший вплив на досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 1 рік спостереження мало розвиток ІМ у хворого з ГКС в період госпіталізації. Негативний вплив ІМ істотно зменшувался, якщо пацієнту проводилася реваскуляризація, що підтверджується комбінованим ФР ЧКВ-Q-ІМ, який в меншій мірі погіршував проноз. При цьому рання реваскуляризація (ЧКВ) достовірно покращувала виживання хворих з ГКС протягом 12 міс спостереження. Зниження ризику досягнення КТчк після проведеного ЧКВ в стаціонарі узгоджується з нашими попередніми даними, за якими відзначалася тенденція до поліпшення прогнозу і расходженню кривих Каплан-Майерса через 1 рік спостереження в порівнянні з хворими без хірургічного втручання.

Персистуюча ГЛШН збільшувала ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС в 2,3 рази ($p=0,018$). Збільшення ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 1 рік спостереження у хворих, приймавших нітрати до госпіталізації пов'язано з

поширеністю атеросклеротичного процесу і неадекватним контролем ФР. Істотний негативний вплив на прогноз пацієнта протягом 12 міс також мали фактори, що вказують на вираженість атеросклеротичного процесу і наявність коморбідних захворювань в анамнезі: ІМ в анамнезі, прийом до госпіталізації АТ препаратів, АК, БАБ, іАПФ, призначення БКК в стаціонарі. Клінічні прояви нестабільності стану пацієнта, що відображають гострий атеротромбоз, в період госпіталізації, такі як рецидивний больовий синдром, зростання кількості балів за шкалою TIMI та за шкалою GRACE суттєво збільшували ризик досягнення КТ. Звертає увагу те, що прийом АСК (госп. період) був пов'язаний зі збільшенням імовірності розвитку КТ ССС/ІМ/НС в 2,6 рази в порівнянні з ПАТТ. Наші дані підтверджують те, що застосування однієї лише АСК недостатньо для запобігання розвитку віддалених СС ускладнень (ССУ) після ГКСбпST. Приріст ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС становив 5 % на кожен рік збільшення віку, а вік > 65 років збільшував шанс досягнення КТчк в 2,5 рази. Більш старший вік пов'язаний з наявністю коморбідної патології, вікових та асоційованих з хворобами фізіологічними і патологічними змінами серця і судин. Рівень ШОЄ збільшував ризик досягнення КТ через 12 місяців після ГКС на 5 % на кожний пункт приросту. Оцінка ШОЄ при ГКС корисна для виявлення пацієнтів з поганим прогнозом.

Збережена функція нирок зменшувала ризик досягнення КТчк протягом 1 року спостереження. Збільшення ШКФ на 1 мл/хв/1,73 м² знижувало ймовірність розвитку КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс спостереження на 2 %. Це узгоджується з тим, що ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС був пов'язаний також і з збільшенням креатиніну в 1-у добу госпіталізації (ВШ = 1,01 (95 % ДІ 1,00–1,02, $p=0,01$). Досить істотне зменшення ймовірності досягнення КТ через 1 рік спостереження за наявності ХСН у хворого може бути пов'язано з більш активним лікуванням цих пацієнтів, ніж до розвитку ГКС, а також з їх більшою прихильністю до лікування.

Методом покрокового відкидання/включення ознак (Stepwise) (з 27 проаналізованих) було виділено 4 найбільш значущих предиктора розвитку

КТчк ССС/ІМ/НС протягом 12 міс спостереження після ГКС: прийом нітратів в анамнезі, кількість балів за шкалою ТІМІ, зростанням ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, та ШКФ. Встановлено, що при наявності прийому нітратів в анамнезі ризик досягнення КТ ССС/ІМ/НС зростає в 3,6 раза ($p < 0,001$), із зростанням кількості балів за шкалою ТІМІ в 1,9 рази ($p = 0,004$) на кожен пункт шкали ТІМІ, із зростанням ШОЕ на кожен 1 мм/год в 1-у добу госпіталізації в 1,04 рази ($p = 0,033$). Збережена функція нирок знижує ризики досягнення КТчк через 12 міс спостереження на 2 % при збільшенні ШКФ на кожні 1 мл/хв/1,73м². Всі перераховані ФР, що включені в 4-х факторну модель, можуть бути легко отримані і оцінені в 1-у добу госпіталізації пацієнта з ГКС.

При проведенні порівняння зі шкалами ТІМІ та GRACE за допомогою ROC-кривих виявлено, що площа під кривою операційних характеристик 4-х факторної моделі логістичної регресії перевищує ($p = 0,002$) площу під кривою операційних характеристик за шкалою ТІМІ і площу під кривою операційних характеристик за шкалою GRACE ($p < 0,001$). Таким чином, врахування рівня ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, ШКФ і прийому нітратів до госпіталізації до індексу за шкалою ТІМІ дозволяє суттєво поліпшити ($p = 0,002$) якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ. Запропонована 4-х факторна модель може бути використана для цього прогнозу. Площа під кривою у 4-х факторної моделі ($AUC = 0,76 \pm 0,03$) свідчить про дуже хорошу якість отриманої моделі. Запропонована 4-х факторна шкала має високі прогностичні властивості щодо оцінки ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС протягом року після ГКСбпСТ на ЕКГ. При виборі оптимальної (за индексом Юдена) критичної точки розділення моделі ($Y_{crit} = 0,227$) встановлено, що чутливість 4-х факторної моделі становить 72,2 % (95 % ДІ 60,9 – 81,7), специфічність – 71,0 % (95 % ДІ 65,3 – 76,3), ППЗ моделі становить 41,6 % (95 % ДІ 36,1 – 47,3), вірно класифікуються негативні випадки (НПЗ) в 89,9 % (95 % ДІ 86,1 – 92,8). Тобто до групи дуже високого ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 12 міс після ГКС відносяться пацієнти з ймовірністю розвітку подій 72 % і вище,

розрахованої по 4-х факторної моделі. До групи високого ризику належать пацієнти з ймовірністю від 59 % до 72 %, отриманої на підставі 4-х факторної моделі.

Для виявлення зв'язку факторних ознак з ризиком досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ аналіз було проведено для 41 ФР. Найбільш істотним фактором, що негативно впливав на розвиток КТ ССС/ІМ/НС через 3 роки після ГКС є ЧКВ на госпітальному етапі: проведення ЧКВ у хворих з ГКСбпST на ЕКГ покращує прогноз і зменшує шанс розвитку КТ ССС/ІМ/НС на 68 %. За нашими даними, наведеними в розділі 5 розбіжність кривих Каплан-Майерса спостерігається вже через 3 місяці після розвитку ГКСбпST і суттєво збільшується до 12 міс спостереження ($p < 0,05$). Більш активне застосування ЧКВ у хворих з ГКСбпST на ЕКГ може поліпшити їх прогноз і продовжити життя. Збережена ФВ в 1-у добу та ФУ на 10-у добу госпітального етапу знижує шанс досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс спостереження в порівнянні з більш низькими значеннями. Відсутність підвищення рівня лейкоцитів і нормальний вміст гемоглобіну в крові в 1-у добу госпіталізації та збережена функція нирок за даними ШКФ сприяють зниженню ризику розвитку КТ ССС/ІМ/НС.

Найбільший ризик досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ мають пацієнти з трансформацією процесу в ІМ під час госпітального періоду, персистуючій ГЛШН і гіпертрофією МШП. Неадекватний контроль дисліпідемії до госпіталізації і підвищення ХСЛПНЩ на 10-у добу госпіталізації істотно збільшують шанс досягнення КТ ССС/ІМ/НС. Підвищений рівень ШОЕ в 1-у і 10-у добу госпіталізації, що відображає вираженість неспецифічного запального процесу, збільшує шанс розвитку КТ на 7 % і 3 % на кожен 1 мм/год. Імовірність розвитку КТчк ССС/ІМНС збільшується в 2 і більше разів при наявності таких факторів як прийом нітратів до госпіталізації і на госпітальному етапі, в/в введення нітратів, збільшення кількості балів за шкалою ТІМІ і за шкалою GRACE на кожен пункт приросту, рецидивуючий больовий синдром, наявність ХСН, ІМ

і ЦД в анамнезі, більш старший вік, вік старше 65 років, ЧКВ_Q ІМ, прийом АТ препаратів в анамнезі прийом в стаціонарі АК, іАПФ, АСК. У меншій мірі але достовірно збільшують ризик досягнення КТчк через 3 роки спостереження прийом до госпіталізації з ГКС БАБ, АК, іАПФ, АГ в анамнезі, ГЛШН в 1-у добу госпіталізації, депресія сегмента ST на ЕКГ, підвищений САТ і ДАТ на 10-у добу госпіталізації. Модель, прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 місяців після ГКСбпST на ЕКГ включила 5 факторних ознак: ФР пов'язані з тривалістю і виразністю АС уражень КА (прийом нітратів в анамнезі та ліпідемія), фактор, що відображає активність неспецифічного запалення (ШОЭ в 1-у добу госпіталізації), бали за шкалою ТІМІ, та функція нирок. До групи ризику належать пацієнти з ймовірністю розвитку КТчк отриманої на підставі 5-й факторної моделі більше 50 %. Для операційних характеристик 5-и факторної моделі прогнозування був виявлен гарний ступень вираженості зв'язку показника Y моделі ($AUC = 0,73$ (95 %ВІ 0,67–0,78)) з ризиком досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс спостереження. При проведенні порівняння ROC-кривих виявлено, що площа під кривою операційних характеристик 5-и факторної моделі логістичної регресії перевищує ($p=0,005$) площу під кривою операційних характеристик за індексами ТІМІ і перевищує ($p=0,014$) площу під кривою операційних характеристик за індексами GRACE. Чутливість 5-и факторної моделі прогнозування ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ становить 62,2 %, специфічність – 70,2 %. Таким чином, врахування таких ФР, як ліпідемія та прийом нітратів до госпіталізації, ШОЭ в 1-у добу госпіталізації та ШКФ, до рахунку за шкалою ТІМІ дозволяє суттєво поліпшити ($p=0,002$) якість прогнозу ризику досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 36 міс. після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ і запропонована 5-и факторна модель може бути використана для цього прогнозу. Стратифікація ризику за 5-и факторною моделлю заснована на клінічних характеристиках і доступних для визначення в рутинній практиці, лабораторних показниках, суттєво поліпшує ($p=0,002$) якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST на

ЕКГ. Додавання до кількості балів за шкалою ТІМІ ФР, які відображають активність неспецифічного запалення, порушення функції нирок і ознак вираженості АС процесу, тобто - рівня ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, ШКФ, дисліпідемії та прийому нітратів до госпіталізації збільшує прогностичні можливості шкали. Запропонована 5-и факторна модель показала хорошу прогностичну точність для КТ ССС/ІМ/НС через 3 роки спостереження і дозволяє виявити підгрупи пацієнтів високого ризику, які найбільше виграють від активного лікування і реваскуляризації міокарда, виконаної під час первісного перебування в стаціонарі, а також при подальшому спостереженні. Рання стратифікація ризику грає центральну роль, оскільки користь від більш нової і більш агресивної стратегії лікування полягає в профілактиці, мабуть, пропорційно ризику несприятливих клінічних явищ.

Для виявлення зв'язку факторних ознак з ризиком досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST на ЕКГ на першому етапі було використано метод побудови однофакторних моделей логістичної регресії для 35 ФР. Найбільш істотними предикторами досягнення КТчк ССС/ІМ/НС виявилися ФР пов'язані з тривалістю і виразністю АС уражень КА - рецидивуючий больовий синдром, дисліпідемія та прийом нітратів в анамнезі, фактор, що відображає активність неспецифічного запалення - ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, бали за шкалою GRACE. Інверсія зубця Т та збережена функція нирок зменшувало ризик досягнення кінцевої точки.

Імовірнісна шкала оцінки ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST включє 7 факторних ознак. До групи ризику належать пацієнти з ймовірністю розвитку КТчк отриманої на підставі 7-й факторної моделі більше 50 %. Проведений ROC аналіз свідчить про наявність середнього ступеня вираженості зв'язку показника Y моделі ($AUC=0,76$ (95% ВІ 0,70–0,80)) з ризиком досягнення КТчк ССС/ІМ/НС через 60 міс після ГКС. При проведенні порівняння прогностичних характеристик 7-и факторної моделі зі шкалами ТІМІ та GRACE за методом порівняння ROC-кривих виявлено, що площа під кривою операційних характеристик 7-и факторної моделі логістичної регресії перевищує ($p=0,002$) площу під

кривою операційних характеристик за TIMI score та площу під кривою операційних характеристик за GRACE score ($p=0,001$). При виборі оптимальної критичної точки прийняття рішення чутливість 7-и факторної моделі прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпСТ на ЕКГ становить 52,5 %, специфічність – 86,8 %.

Таким чином, предикторами, що погіршують віддалений прогноз через 60 міс спостереження є ліпідемія та прийом нітратів в анамнезі, рецидив болю, кількість балів за шкалою GRACE і ШОЕ в 1-у добу госпіталізації. Інверсія зубця Т та збережена функція нирок (за показником ШКФ) поліпшує прогноз.

Показано, що тяжкі клінічні прояви мають більше значення в перші кілька місяців після перенесеного інфаркту, тоді як в подальшому більше значення починають грати поширеність і вираженість АС змін і коморбідні захворювання. За нашими даними фактор, який вказує на тяжкість атеросклеротичного ураження КА, прийом нітратів в анамнезі, та фактор, що відображає активність неспецифічного запалення, ШОЕ в 1-у добу госпіталізації, мають істотний вплив на розвиток ССУ протягом 1-го, 3-х і 5-и років після перенесеного ГКС. Наявність дисліпідемії у хворого є негативним предиктором віддаленого прогнозу після ГКС через 3 і 5 років. За результатами порівняльного аналізу було встановлено, що шкала TIMI мала високі прогностичні властивості відносно оцінки ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС протягом 1 та 3 років після інфаркту. Але шкала TIMI мала нижчу інформативність відносно п'ятирічного періоду прогнозування. Шкала GRACE виявилася більш предиктивною через 60 міс спостереження. Значущим предиктором досягнення КТчк через 5 років спостереження став рецидивуючий больовий синдром. Імовірно це пов'язано з тим, що цей синдром при ГКС обумовлює ранню реваскуляризацію і тому менш впливає на ранній прогноз. Однак рецидивуючий больовий синдром пов'язаний з вираженим атеросклеротичним процесом, подальший розвиток якого погіршує віддалений, п'ятирічний, прогноз. Збережена функція нирок відіграє позитивну роль в прогнозуванні ССУ протягом 12, 36 і 60 міс після ГКС.

Інверсія зубця Т за нашими даними мала позитивний вплив на прогноз при п'ятирічному спостереженні, можливо за рахунок раннього включення цих пацієнтів до групи інвазивного лікування. Отже, додавання до кількості балів за шкалою TIMI або GRACE ФР, які відображають активність неспецифічного запалення, порушення функції нирок і ознак вираженості АС процесу збільшує прогностичні можливості цих шкал. Всі додаткові дані легко можуть бути отримані в 1-у добу поступлення в стаціонар хворого з ГКС. Розроблені в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» шкали на основі логістичної регресії перевищують шкали TIMI і GRACE і дозволяють суттєво поліпшити якість прогнозу ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через один, три і п'ять років спостереження після ГКС. Отримані дані переконливо свідчать про високу діагностичну потужність розроблених шкал в виявленні хворих як із низьким, так і з високим ризиком несприятливого перебігу ІХС в віддаленому періоді після ІМ, та можливість їх використання у хворих в рутинній клінічній практиці. Пацієнти з ГКС - це гетерогенна популяція з різним ризиком смерті і ССУ, як в короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі. Рання стратифікація ризику грає центральну роль, оскільки користь від більш нової і більш агресивної хірургічної і фармакологічної стратегії лікування полягає в профілактиці несприятливих клінічних явищ у хворих з незначними клінічними проявами на госпітальному етапі. Розроблені шкали дозволяють виявити підгрупи пацієнтів високого ризику, які найбільше виграють від активного лікування і реваскуляризації міокарда, виконаної під час первісного перебування в стаціонарі.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної задачі сучасної кардіології щодо встановлення найбільш вагомих факторів ризику ускладнень ГКС без стійкого підйому сегмента ST у гострому та віддаленому періодах захворювання для розроблення шкал оцінки ризику цих ускладнень, діагностичне значення яких перевищує існуючі закордонні аналоги.

1. Найбільш впливовими незалежними факторами ризику розвитку ускладнень госпітального періоду ГКС без стійкої підйому сегменту ST на ЕКГ є прогресуюча стенокардія перед госпіталізацією (ВШ 4,47-11,6), наявність стійкого больового синдрому і застосування наркотичних анальгетиків (ВШ 4,19-24,9), реєстрація шлуночкових порушень ритму при госпіталізації (ВШ 4,54-9,82), вік хворих (ВШ 2,76-4,32), наявність дисліпідемії (ВШ 3,54).
2. Визначено, що ранніми біохімічними маркерами розвитку ускладнень під час госпіталізації є підвищення показників активації прозапальних процесів (СРП, ФНП-альфа, ІЛ-6, CD40, ФФВ, ШОЕ), які є основою розвитку і прогресування атеротромботичних подій та серцевої недостатності. Для підвищення ризику смерті мають значення вік, наявність супутньої анемії, порушена толерантність до глюкози, підвищення рівня фібриногену і тромбоцитів крові ($p < 0,05$).
3. За даними оцінки ефективності призначеного лікування виявлено вплив подвійної антитромбоцитарної терапії (незалежно від анамнестичних, лабораторних даних і медикаментозного лікування) на розвиток ССС/ІМ/НС протягом першого року спостереження (зниження частоти розвитку подій на 47,1%, $p < 0,046$) та тенденцію до попередження ускладнень після проведення інтервенційних втручань (на 33,3%, $p < 0,08$).
4. На основі клініко-лабораторних досліджень у першу добу ГКС були створені шкали оцінки СС ризику (розвиток комбінованої КТ - ССС/ІМ/НС)

на 12, 36, 60 міс спостереження, які були побудовані на основі багатфакторних математичних моделей визначення провідних факторів ризику. Найбільш вагомими були відповідно до наведених термінів наступні: прийом до госпіталізації нітратів (ВШ 3,6 - 2,3 - 1,9), кількість балів за шкалами TIMI/ GRACE (ВШ 1,9 - 1,8 - 1,8), розрахункова ШКФ (ВШ 0,98 - 0,98 - 0,98). Значення вихідної дисліпідемії для оцінки ризику ССС/ІМ/НС виявлено лише для прогнозу через 60 міс після розвитку ГКС - ВШ 3,1 (95% ДІ 1,7-5,7).

5. Валідація розроблених шкал була проведена із залученням хворих контрольної вибірки, яка довела практичну значущість і подібність отриманих результатів. Аналіз площ під кривою операційних характеристик розроблених моделей не відрізнялись від показників площі, побудованій на навчальній множині.

6. Аналіз інформативності розроблених шкал ризику розвитку несприятливих подій протягом 12, 36 та 60 міс виявив, що за чутливістю та специфічністю всі шкали мають високу діагностичну значущість, а їх порівняння з відомими шкалами TIMI та GRACE свідчило про достовірні ($p=0,014$ та $p=0,005$ відповідно) переваги розроблених шкал у всі терміни спостереження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Раннє визначення (під час госпіталізації) біохімічних маркерів прозапальної відповіді і тромбоутворення у хворих на ГКС без підйому сегмента ST може бути використано в якості предикторів ускладнень і несприятливих клінічних наслідків (зокрема ліганд CD40 $>1,25$ пкг/мл, ФФВ >221 МО/дл, ІЛ-6 $>6,2$ пг/мл, СРП >10 мг/л, ФНП-альфа $>50,3$ пг/мл).
2. Використання розроблених шкал оцінки ризику несприятливого перебігу ГКС після виписки зі стаціонару, які є простими, доступними і зручними для лікарів, надає можливість виділяти хворих з високим ризиком розвитку ускладнень та індивідуалізовано визначати тактику подальшого лікування.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267-315.
2. Collet J.P., Thiele H, Barbato E, Barthélémy Ol, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 00: 1-79.
3. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM, American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Society of Geriatric Cardiology. Acute coronary care in the elderly, part I: nonST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on clinical cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-2569.
4. Goldberg RJ, Currie K, White K, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, et al. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2004;93:288–93
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40:237-269.

6. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
7. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-523
8. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wildi K, Puelacher C, Sabti Z, Rubini Gimenez M, Tschirky S, du Fay de Lavallaz J, Kozhuharov N, Szargy L, Mueller D, Breidthardt T, Strebel I, Flores Widmer D, Shrestha S, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Geigy N, Keller DI, Rentsch K, von Eckardstein A, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. 0/1-hour triage algorithm for myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation* 2018;137:436-451.
9. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, Sorensen NA, Badertscher P, Jann JE, Wussler D, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Strebel I, Du Fay de Lavallaz J, Selman F, Sabti Z, Kozhuharov N, Potlukova E, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Parenica J, Lohrmann J, Kloos W, Buser A, Geigy N, Keller DI, Osswald S, Reichlin T, Westermann D, Blankenberg S, Mueller C, APACE, BACC, and TRAPID-AMI Investigators. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39:3780-3794.
10. Chapman AR, Lee K, McAllister D, Cullen L, Greenslade J, Parsonage W, Worster A, Kavsak PA, Blankenberg S, Neumann J, Sorensen NA, Westermann D, Buijs MM, Verdel GJE, Pickering JW, Than MP, Twerenbold R, Badertscher P, Sabti Z, Mueller C, Anand A, Adamson P, Strachan FE, Ferry A, Sandeman D, Gray A, Body R, Keevil B, Carlton E, Greaves K, Korley FK, Metkus TS, Sandoval Y, Apple FS, Newby DE, Shah ASV, Mills NL. Association of high-

sensitivity cardiac troponin I concentration with cardiac outcomes in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA* 2017;318:1913–1924.

11. Hillinger P, Twerenbold R, Wildi K, Rubini Gimenez M, Jaeger C, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Grimm K, Reichlin T, Stallone F, Puelacher C, Sabti Z, Kozhuharov N, Honegger U, Ballarino P, Miro O, Denhaerynck K, Ekrem T, Kohler C, Bingisser R, Osswald S, Mueller C. Gender-specific uncertainties in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* 2017;106:28–37.

12. Miller-Hodges E, Anand A, Shah ASV, Chapman AR, Gallacher P, Lee KK, Farrah T, Halbesma N, Blackmur JP, Newby DE, Mills NL, Dhaun N. High-sensitivity cardiac troponin and the risk stratification of patients with renal impairment presenting with suspected acute coronary syndrome. *Circulation* 2018;137:425–435.

13. Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wussler D, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Reichlin T, Mueller C. Impact of the US food and drug administration-approved sex-specific cutoff values for high-sensitivity cardiac troponin T to diagnose myocardial infarction. *Circulation* 2018;137:1867–1869.

14. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Hillinger P, Wildi K, Jaeger C, Grimm K, Heitzelmann KF, Sabti Z, Badertscher P, Cupa J, Honegger U, Schaerli N, Kozhuharov N, du Fay de Lavallaz J, Lopez B, Salgado E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Adrada ER, Morawiec B, Parenica J, Ganovska E, Neugebauer C, Rentsch K, Lohrmann J, Osswald S, Reichlin T, Mueller C. Clinical effect of sex-specific cutoff values of high-sensitivity cardiac troponin T in suspected myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:912–920.

15. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaie M, deFilippi CR, Christ M, Santalo-Bel M, Panteghini M, Plebani M, Verschuren F, Jernberg T, French JK, Christenson RH, Body R, McCord J, Dilba P, Katus HA, Mueller C, TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications

using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol* 2016;209:26–33.

16. Sorensen NA , Neumann JT , Ojeda F , Schafer S , Magnussen C , Keller T , Lackner KJ , Zeller T , Karakas M , Munzel T , Blankenberg S , Westermann D , Schnabel RB. Relations of sex to diagnosis and outcomes in acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007297.

17. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2018;64:13471360.

18. Twerenbold R, Neumann JT , Sorensen NA , Ojeda F , Karakas M, Boeddinghaus J, Nestelberger T , Badertscher P , Rubini Gimenez M , Puelacher C, Wildi K, Kozhuharov N , Breitenbuecher D , Biskup E , du Fay de Lavallaz J, Flores D, Wussler D , Miro O , Martin Sanchez FJ , Morawiec B , Parenica , Geigy N, Keller DI , Zeller T , Reichlin T , Blankenberg S , Westermann D , Mueller C. Prospective validation of the 0/1-h algorithm for early diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:620–632

19. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr., Kirk JD, Smith SC, Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437442.

20. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbuecher D, Sabti Z, Puelacher C, Rubini Gimenez M, Kozhuharov N, Strebel I, Sazgary L, Schneider D, Jann J, du Fay de Lavallaz J, Miro O, MartinSanchez FJ, Morawiec B, Kawecki D, Muzyk P, Keller DI, Geigy N, Osswald S, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:15581568.

21. Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, Teltrop E, Kramer S, Quantius L, Zeller T, Karakas M, Blankenberg S, Westermann D. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017;38:35143520.
22. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J* 2013;165:371378 e373.
23. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S, Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:22852293.
24. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified Sgarbossa rule. *Ann Emerg Med* 2012;60:766776.
25. Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, Reichlin T, Greenslade JH, Giannitsis E, Christ M, Morawiec B, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Wussler DN, Koechlin L, Twerenbold R, Parsonage W, Boeddinghaus J, Rubini Gimenez M, Puelacher C, Wildi K, Buerge T, Badertscher P, DuFaydeLavallaz J, Strebel I, Croton L, Bendig G, Osswald S, Pickering JW, Than M, Mueller C, APACE, ADAPT and TRAPIDAMI Investigators. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart* 2019;105:15591567.
26. Strebel I, Twerenbold R, Wussler D, Boeddinghaus J, Nestelberger T, du Fay de Lavallaz J, Abacherli R, Maechler P, Mannhart D, Kozhuharov N, Rubini Gimenez M, Wildi K, Sazgary L, Sabti Z, Puelacher C, Badertscher P, Keller DI, Miro O, Fuenzalida C, Calderon S, Martin-Sanchez FJ, Iglesias SL, Osswald S, Mueller C, Reichlin T. Incremental diagnostic and prognostic value of the QRS-T angle, a 12-lead ECG marker quantifying heterogeneity of depolarization and

repolarization, in patients with suspected non-ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;277:815.

27. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, Reiter M, Moehring B, Schaub N, Balmelli C, Rubini Gimenez M, Hoeller R, Sakarikos K, Drexler B, Haaf P, Osswald S, Mueller C. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J* 2013;165:371378 e373

28. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, Sandeman D, Stables CL, Adamson PD, Andrews JPM, Anwar MS, Hung J, Moss AJ, O'Brien R, Berry C, Findlay I, Walker S, Cruickshank A, Reid A, Gray A, Collinson PO, Apple FS, McAllister DA, Maguire D, Fox KAA, Newby DE, Tuck C, Harkess R, Parker RA, Keerie C, Weir CJ, Mills NL, High-STEACS investigators. Highsensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:919928.

29. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2014;35:552556.

30. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, Steuer S, Bassetti S, Balmelli C, Winkler K, Kurz S, Stelzig C, Freese M, Drexler B, Haaf P, Zellweger C, Osswald S, Mueller C. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012;125:12051213 e1201.

31. Mueller C, Giannitsis E, Mockel M, Huber K, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Jaffe AS, Lindahl B, Biomarker Study Group of the ESC Acute Cardiovascular Care Association. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarkerbased strategies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:218222.

32. Mockel M, Giannitsis E, Mueller C, Huber K, Jaffe AS, Mair J, Plebani M, Thygesen K, Lindahl B, Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Editor's choice-rule-in of acute myocardial infarction: focus on troponin. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:212217.

33. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Koechlin L, Wussler D, Meier M, Troester V, Zimmermann T, Badertscher P, Wildi K, Gimenez Rubini, LopezAyala, M, Potlukova, P, Miro, E, Martin-Sanchez, O, Kawecki, FJ, Geigy, D, Keller, N, Reichlin, DI, Mueller, T, APACE Investigators, C. Clinical use of a new high-sensitivity cardiac troponin i assay in patients with suspected myocardial infarction. *Clin Chem* 2019;65:14261436.
34. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, Zellweger C, Moehring B, Stallone F, Sou SM, Mueller M, Denhaerynck K, Mosimann T, Reiter M, Meller B, Freese M, Stelzig C, Klimmeck I, Voegele J, Hartmann B, Rentsch K, Osswald S, Mueller C. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:23032311.
35. Boeddinghaus J, Twerenbold R, Nestelberger T, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Keser E, Rubini Gimenez M, Wussler D, Kozhuharov N, Rentsch K, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Morawiec B, Stefanelli S, Geigy N, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. Clinical validation of a novel high-sensitivity cardiac troponin i assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2018;64:13471360.
36. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Koechlin L, Meier M, Troester V, Wussler D, Badertscher P, Wildi K, Puelacher C, du Fay de Lavallaz J, Rubini Gimenez M, Zimmermann T, Hafner B, Potlukova E, Miro O, Martin-Sanchez FJ, Keller DI, Reichlin T, Mueller C, APACE Investigators. High-sensitivity cardiac troponin I assay for early diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2019;65:893904.
37. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac troponin elevation in patients without a specific diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:19.
38. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European

Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:3–5.

39. Price S , Platz E , Cullen L , Tavazzi G , Christ M , Cowie MR , Maisel AS , Masip J , Miro O , McMurray JJ , Peacock WF , Martin-Sanchez FJ , Di Somma S , Bueno H , Zeymer U , Mueller C , Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Expert consensus document: echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:427–440.

40. Ingkanisorn WP , Kwong RY , Bohme NS , Geller NL , Rhoads KL , Dyke CK , Paterson DI , Syed MA , Aletras AH , Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1427–1432.

41. Fox K , Achenbach S , Bax J , Cosyns B , Delgado V , Dweck MR , Edvardsen T , Flachskampf F , Habib G , Lancellotti P , Muraru D , Neglia D , Pontone G , Schwammenthal E , Sechtem U , Westwood M , Popescu BA. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J* 2019;40:553–558.

42. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, Blankstein R. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:880892.

43. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD004815.

44. Williams D, Braunwald E, Thompson B, Sharaf B, Buller C, Knatterud G. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Observations from the TIMI IIIB Trial. *Circulation*. 1996. 1;94(11):2749-55.

45. Wallentin L, Lindhagen L, Arnstrom E, Husted S, Janzon M, Johnsen SP, Kontny F, Kempf T, Levin LA, Lindahl B, Stridsberg M, Stahle E, Venge P, Wollert KC, Swahn E, Lagerqvist B, FRISC-II study group. Early invasive versus non-invasive treatment in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (FRISCII): 15 year follow-up of a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2016;388:19031911.
46. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:7180.
47. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:29082917.
48. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, Collaboration FIR. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:24352445.
49. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol* 2017;119:560564.
50. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835 – 842.
51. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of

hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163:2345 – 2353

52. Persson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Omland T, Caidahl K. Long-term prognostic value of mitral regurgitation in acute coronary syndromes. *Heart*. 2010;96:1803 – 1808.

53. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA, Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.

54. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med* 2004;117:145 – 150.

55. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIB. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators. Platelet IIB/IIIA antagonism for the reduction of acute global organization network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64 – 71.

56. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, Elbarouni B, Budaj A, Fox KA, Gore JM, Brieger D, Lopez-Sendon J, Langer A, van de Werf F, Steg PG, Yan AT. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2013;166:290 – 297.

57. Rubini Gimenez M , Twerenbold R , Boeddinghaus J , Nestelberger T , Puelacher C , Hillinger P , Wildi K , Jaeger C , Grimm K , Heitzelmann KF , Sabti Z , Badertscher P , Cupa J , Honegger U , Schaerli N , Kozhuharov N , du Fay de Lavallaz J , Lopez B , Salgado E , Miro O , Martin-Sanchez FJ , Adrada ER , Morawiec B , Parenica J , Ganovska E , Neugebauer C , Rentsch K , Lohrmann J , Osswald S , Reichlin T , Mueller C. Clinical effect of sex-specific cutoff values of

high-sensitivity cardiac troponin T in suspected myocardial infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:912–920.

58. Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS, Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012;33:20012006.

59. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-STelevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:12641272.

60 Balmelli C, Meune C, Twerenbold R, Reichlin T, Rieder S, Drexler B, Rubini MG, Mosimann T, Reiter M, Haaf P, Mueller M, Ernst S, Ballarino P, Alafify AA, Zellweger C, Wildi K, Moehring B, Vilaplana C, Bernhard D, Merk S, Ebmeyer S, Freidank H, Osswald S, Mueller C. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men. *Am Heart J* 2013;166:3037.

61. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:17601763.

62. Suwaidi J. A., D. N. Reddan, K. Williams, K. S. Pieper, R. A. Harrington, R. M. Califf, C. B. Granger, E. M. Ohman, D. R. Holmes Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002; 106: 974-980.

63. Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J., Solomon S.D., Kober, Rouleau J.-L., White H.D., Nordlander R., Maggioni A., Dickstein K., Zelenkofske S., Leimberger J.D., Califf R.M., Pfeffer M.A. (2004) Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 351: 1285-1295.
64. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:4049
65. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585591.
66. Alabas OA, Hall M, Dondo TB, Rutherford MJ, Timmis AD, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Gale CP. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2017;71:2532.
67. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-952.
68. Erikssen G., Liestøl K., Bjørnholt J.V., Stormorken H., Thaulow E., Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J*. 2000. 21 (19): 1614-1620.
69. Ozlu M. F., Sen N., Karakas M.F., Turak O., Ozcan F., Kanat S., Aras D., Topaloglu S., Cagli K., Selcuk M.T. Erythrocyte sedimentation rate in acute myocardial infarction as a predictor of poor prognosis and impaired reperfusion. *Med Glas (Zenica)*. (2012) 9 (2): 189-197.

70. Miriam Stucchi, Silvia Cantoni, Enrico Piccinelli, Stefano Savonitto, and Nuccia Morici. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2018; 14: 109–118
71. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111:2042–9.).
72. Vora AN, Chenier M, Schulte PJ, Goodman S, Peterson ED, Pieper K, Jolicoeur ME, Mahaffey KW, White H, Wang TY. Long-term outcomes associated with hospital acquired thrombocytopenia among patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014;168:189 196 e181.
73. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, and Hiczekiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers.* 2017; 2017: 3041565.
74. Adam AM, Rizvi AH, Haq A, Naseem R, Rehan A, Shaikh AT, Abbas AH, Godil A, Ali A, Mallick MSA, Khan M, and Lasharic MN. Prognostic value of blood count parameters in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart J.* 2018 Mar-Apr; 70(2): 233–240.
75. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260: 2088 – 2093.
76. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A – 25A.
77. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:717 – 722.
78. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome-a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2013;168:915 – 921.

79. Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685 – 692
80. Peterson E, Roe M, Mulgund J, DeLong E, Lytle B, Brindis R, Smith S Jr, Pollack C Jr, Newby LK, Harrington R, Gibler WB, Ohman EM. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *JAMA*. 2006. 26;295(16):1912-1920.
81. Borzak S, Cannon C P, Kraft P L, Douthat L, Becker R C, Palmeri S T, Henry T, Hochman J S, Fuchs J, Antman E M, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Am J Cardiol*. 1998. 15;81(6):678-681.
82. Kang JS, Goodman SG, Yan RT, Lopez-Sendon J, Pesant Y, Graham JJ, Fitchett D, Wong GC, Rose BF, Spencer FA, Yan AT; Canadian GRACE and CANRACE Investigators. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] and Canadian Registry of Acute Coronary Events [CANRACE]). *Am J Cardiol*. 2013 Jul 1;112(1):51-6.
83. El-Kadri M, Sharaf-Dabbagh H, Ramsdale D. Role of antiischemic agents in the management of non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). *Cardiovasc Ther*. 2012. 30(1):e16-22
84. Bers DM, Perez-Reyes E. Ca channels in cardiac myocytes: Structure and function in Ca influx and intracellular Ca release. *Cardiovasc. Res*. 1999. 42:339–360.
85. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: Findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* . 1987;60:18A–25A
86. Verapamil in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1984. 5:516–528.

87. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II–DAVIT II). *Am J Cardiol.* 1990; 66 :779–785
88. Boden WE, Krone RJ, Kleiger RE, et al. Electrocardiographic subset analysis of diltiazem administration on long-term outcome after acute myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial Research Group. *Am J Cardiol.* 1991. 67:335–342.
89. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med.* 1986. 315: 423–429.
90. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: The impact of nicorandil in angina (IONA) randomized trial. *J Lancet.* 2002. 359:1269–1275.
91. Koster R, Kaehler J, Meinertz T. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: The REDUCTION study. *Am Heart J.* 2009. 158:e51–e57.
92. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patient with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA.* 2007. 297:1775–1783.
93. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC group. *Lancet.* 1990. 336: 827 – 830.
94. Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG, Steinke WE, Smitherman TC, Doherty JE 3rd, Schnaper HW, LeWinter MM, Linares E, Pouget JM, Sabharwal SC, Chesler E, DeMots H. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med.* 1983. 309: 396 – 403.
95. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin,

heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988. 319: 1105 – 1111.

96. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010. 363:930 – 942.

97. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002. 324: 71 – 86.

98. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA, Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.

99. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, Bassand JP, De Caterina R, Eikelboom JA, Gulba D, Hamon M, Helft G, Fox KA, Kristensen SD, Rao SV, Verheugt FW, Widimsky P, Zeymer U, Collet JP. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011. 32:1854 – 1864.

100. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KAA, Yusuf S, CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010. 9. 376(9748):1233-1243.

101. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G.

Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009. 373: 309 – 317.

102. Gurbel PA, Tantry US, Shuldiner AR, Kereiakes DJ. Genotyping: one piece of the puzzle to personalize antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:112 – 116.

103. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, Pathak A, Scott SA, Gruel Y, Silvain J, Vignalou JB, Huerre Y, de la Briolle A, Allanic F, Beygui F, Barthelemy O, Montalescot G, Collet JP. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011;306:1765 – 1774.

104. De Servi S, Goedicke J, Schirmer A, Widimsky P. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014. 3: 363 – 372.

105. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM, TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012;367:1297-1309.

106. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Parris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the Onset/Offset study. *Circulation* 2009;120: 1097 – 1105.

107. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Investigators PLATO. Ticagrelor versus

clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.

108. Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, Storey RF, Wojdyla DM, Lewis BS, Maurer G, Wallentin L, James SK. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial. *Circulation* 2013;128:1055 – 1065.

109. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin– Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J*, 2014. 167: 437–444.

110. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;23:1441 – 1448.

111. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936-1942.

112. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM, ATLAS ACS 2/TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:919.

113. Brewster GS and Herbert ME. Heparin should be administered to every patient admitted to the hospital with possible unstable angina. *West J Med*. 2000 Aug; 173(2): 138–140.

114. Silvain J, Beygui F, Barthelemy O, Pollack C, Jr., Cohen M, Zeymer U, Huber K, Goldstein P, Cayla G, Collet JP, Vicaut E, Montalescot G. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.

115. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103: 658 – 663.
116. Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, Ozoux ML, Pensyl CE, Bigonzi F. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;61:163 – 170
117. Kereiakes D J, Grines C, Fry E, Esente P, Hoppensteadt D, Midei M, Barr L, Matthai W, Todd M, Broderick T, Rubinstein R, Fareed J, Santoian E, Neiderman A, Brodie B, Zidar J, Ferguson J J, Cohen M, NICE 1 and NICE 4 Investigators. National Investigators Collaborating on Enoxaparin. Enoxaparin and abciximab adjunctive pharmacotherapy during percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2001 Apr;13(4):272-8.
118. Montalescot G , Collet J P, Tanguy M L, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. *Circulation*. 2004 Jul 27;110(4):392-398.
119. Moliterno DJ, Hermiller JB, Kereiakes DJ, Yow E, Applegate RJ, Braden GA, Dippel EJ, Furman MI, Grines CL, Kleiman NS, Leuine GN, Mann T, 3rd, Nair RN, Stine RA, Yacubov SJ, Tcheng JE ELECT Investigators. A novel point-of-care enoxaparin monitor for use during percutaneous coronary intervention. Results of the Evaluating Enoxaparin Clotting Times (ELECT) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1132–9.
120. Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ankri A, Collet JP, Choussat R, Lechat P, and Montalescot G. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Oct; 60(4): 364–373.
121. Montalescot G, Cohen M, Salette G, Desmet WJ, Macaya C, Aylward PEG, Steg PhG, White HD, Gallo R, Steinhubl SR, STEEPLE Investigators. Impact of anticoagulation levels on outcomes in patients undergoing elective percutaneous

coronary intervention: insights from the STEEPLE trial. *Eur Heart J*. 2008;29(4):462-71.

122. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf R M. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA*. 2004;292:89–96.

123. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet*. 2000; 355:1936-1942

124. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1339 – 1349.

125. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. *Circulation* 2005;111:1390 – 1397.

126. Fitchett DH, Langer A, Armstrong PW, Tan M, Mendelsohn A, Goodman SG, INTERACT Trial Long-Term Follow-Up Investigators. Randomized evaluation of the efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. Long-term results of the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) trial. *Am Heart J*. 2006 Feb;151(2):373-379.

127. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy. Primary Results of the SYNERGY Randomized Trial. *JAMA*. 2004;292(1):45-54.
128. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al; STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2006;355(10):1006-1017
129. Simoons ML , Bobbink IWG, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U. PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study *J Am Coll Cardio*. 2004. 16;43(12):2183-90.
130. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464 – 1476.
131. Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468 – 476.
132. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA, OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006. 5;295(13):1519-1530.
133. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. The Fifth Organization to Access Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of

fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;354:1464–76.

134. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.

135. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:11071115.

136. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:23452353.

137. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative metaanalysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-2917.

138. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:13191325.

139. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:7180.

140. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, Collaboration FIR. Long-term outcome of a routine

versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435-2445.

141. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585-591.

142. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S, Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285-2293.

143. Alabas OA, Hall M, Dondo TB, Rutherford MJ, Timmis AD, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Gale CP. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2017;71:25-32

144. Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjornsdottir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633-644.

145. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L, Amouyel P, Bruthans J, Conde AC, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D, EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.

146. Karetnikova V, Gruzdeva O, Uchasova E, Osokina A, Barbarash O. Glucose levels as a prognostic marker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a case-control study. *BMC Endocr Disord* 2016;16:31
147. Study Investigators NICE-SUGAR, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-1297.
148. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-591
149. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:576-585.
150. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:627-633.
151. Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: Is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT/TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006;27:2323-2329.
152. ORIGIN Trial Investigators Mellbin LG, Ryden L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Diaz R, Yusuf S, Gerstein HC. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:3137-3144.
153. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;38:2228.

154. Ledru F, Ducimetiere P, Battaglia S, Courbon D, Beverelli F, Guize L, Gueronprez JL, Diebold B. New diagnostic criteria for diabetes and coronary artery disease: Insights from an angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1543–1550.
155. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373:1190–7.
156. Schwartz L, Bertolet M, Feit F, Fuentes F, Sako EY, Toosi MS, Davidson CJ, Ikeno F, King SB III. Impact of completeness of revascularization on long-term cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D). *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:166–173.
157. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ, Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1006–1013
158. Herbison P, Wong CK. Has the difference in mortality between percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in people with heart disease and diabetes changed over the years? A systematic review and meta-regression. *BMJ Open* 2015;5:e010055
159. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med* 2010;268:4049
160. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, Knudtson ML, APPROACH Investigators. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1587-1592.

161. Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T, SWEDEHEART. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Circulation* 2009;120:851858.
162. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:10561067.
163. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, Park JJ, Alhabib KF, Sato N, Miro O, Maggioni AP, Zhang Y, Spinar J, Cohen-Solal A, Iwashyna TJ, Mebazaa A, GREAT Network. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:201208.
164. Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, Newby LK, Pieper KS, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Diaz R, Ohman EM, White HD, James S, Granger CB. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. *JACC Heart Fail* 2013;1:223229.
165. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Celutkiene J, Chioncel O, Coats AJS, Collins SP, de Boer RA, Filippatos G, Gayat E, Hill L, Laine M, Lassus J, Lommi J, Masip J, Mebazaa A, Metra M, Miro O, Mortara A, Mueller C, Mullens W, Peacock WF, Pentikainen M, Piepoli MF, Polyzogopoulou E, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sionis A, Teerlink JR, Thum T, Varpula M, Weinstein JM, Yilmaz MB. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;doi:10.1002/ejhf.1831.

166. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102:1101-1106.
167. Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA, Jr., Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation* 2004;109:494-499.
168. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 636–648.
169. Grobbee DE, Pelliccia A. Secondary prevention of cardiovascular disease: unmet medical need, implementation and innovation. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:5-7
170. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750–758
171. Jennings C, Kotseva K, DeBacquer D, et al. on behalf of EUROACTION PLUS Study Group. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: The EUROACTION PLUS Varenicline trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1411–1420
172. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al. for the GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: Results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized

controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008; 168:2194–2204.

173. Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.

174. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moye L, Braunwald E. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–1581.

175. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.

176. ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events *N Engl J Med* 2008 ; 358:1547-1549.

177. Carillo S, Zhang Y, Fay R, Angioi M, Vincent J, Sutradhor SC, Ahmed A, Pitt B, Zannad F. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction - differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:149–157.

178. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438–445.

179. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681.

180. Benjo AM, El-Hayek GE, Messerli F, DiNicolantonio JJ, Hong MK, Aziz EF, Herzog E, Tamis-Holland JE. High dose statin loading prior to percutaneous coronary intervention decreases cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Jan 1;85(1):53-60
181. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-188.
182. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA, GRACE and GRACE2 Investigators. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 GRACE. *Heart* 2010;96:1095-1101.
183. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835 – 842.
184. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV, Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation* 2009;119:1873-1882.
185. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lear P, Cabanas-Grandio P, Gironde M, Rodriguez-Cordero M, Pereira-Lopez E, Romani SG, Gonzalez-Cambeiro C, Alvarez-Alvarez B, Garcia-Acuna JM, Gonzalez-Juanatey JR. Comparing the predictive validity of three contemporary bleeding risk scores in acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012;1:222-231.
186. Correia L, Ferreira F, Kalil F, Silva A, Pereira L, Carvalhal M, Cerqueira M, Lopes F, de Sá N, and Noya-Rabelo M. Comparison of ACUITY and CRUSADE

Scores in Predicting Major Bleeding during Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 105(1): 20–27.

187. Mehran R, Brodie B, Cox DA, et al. The Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial: study design and rationale. *Am Heart J.* 2008;156:44–56.

188. Hamm W, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso p, Dudek P, Gielen S, Huber K, Ohman M, Patrie M, Sonntag F, Sousa Uva M, Storey R, William W, Zanger D. ESC Scientific Document Group. 2010 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* (2011) 32, 2999–3054 doi:10.1093/eurheartj/ehr236

189. Killip T. 3rd, Kimball J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients // *Am. J. Cardiol.* – 1967. – Vol. 20. –P. 457–464.

190. Suave Lobodzinski S. ECG Patch Monitors for Assessment of Cardiac Rhythm Abnormalities *Progress in Cardiovascular Disease. Progress in cardiovascular Disease.* -2013.-Vol.56.-P.224-229.

<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.08.006>

191. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography). *Circulation.* 1999;100(8):886-93.

192. Wagner GS, Macfarlane P, Wellens H, Josephson M, Gorgels A, Mirvis DM, Pahlm O, Surawicz B, Kligfield P, Childers R, Gettes LS, Bailey JJ, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Kors JA, Mason JW, Okin P, Rautaharju PM, van Herpen G; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias

Committee, Council on Clinical Cardiology; American College of Cardiology Foundation; Heart Rhythm Society. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part VI: acute ischemia/infarction: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation*. 2009; 119(10): e262-70.

193. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplement*. - 2013. - 3:1–150

194. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al. Recommendations for chamber quantification // *Eur J Echocardiography*. – 2006.

195. Appleton C.P., Jensen J.L., Hatle L.K., Oh J.K. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 1997. - Vol. 10. - p. 271–91

196. Waggoner A.D., Bierig S.M. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2001. - Vol. 14. - p. 1143–52.

197. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA* 2011; 306:2120.

198. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник. Под ред. Коваленка В.М. і Корнацького В.М. Київ.-2012

199. Довгань Н. В., Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Гур'єва О.С. Незалежні маркери розвитку ускладнень у хворих з ГКС без стійкої елевації сегмента ST. *Укр. кардіологічний журнал*. 2012; (Додаток 1, Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України 2012 вересень 26-28; Київ): 111-112.

200. Довгань Н.В., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клиничко-анамнестические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода. Український кардіологічний журнал. 2018;4:48-56.
201. Dorsch M F, Lawrance R A, Sapsford R J, Durham N, Oldham J, Greenwood D C, Jackson B M, Morrell C, Robinson M B, Hall A S, for the EMMACE Study Group. Poor prognosis of patients presenting with symptomatic myocardial infarction but without chest pain. Heart. 2001;86:494–498
202. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Подгайная Е.А., Пархоменко А.Н., Овчаренко Е.В., Довгань Н.В. Изменения показателей гуморального иммунного ответа при ишемической болезни сердца. Лабораторная диагностика. 2014;2(10):93-101.
203. Рыжкова Н.А., Гавриленко Т.И., Пархоменко А.Н., Ломаковский А.Н., Довгань Н.В. Сравнительная характеристика функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Часть I. Относительные величины. Укр. кард. журн. 2006;5:30-34.
204. Spencer FA, Meyer TE, Gore JM, et al. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation. 2002; 105: 2605–2610.
205. Bavry A. A., Bhatt D. L. Acute coronary syndromes in clinical practice. Springer-Verlag, London, 2009
206. Al-Hadi H. A., Fox K. A. Cardiac markers in the early diagnosis and management of patients with acute coronary syndrome. SQU Medical Journal. 2009. №9 (3). pp. 231-246.
207. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. Circulation. 2002.№105(15). pp1760-1763.

208. Sheikh A. S., Yahya S., S. Sheikh N., and Sheikh A. A. C-reactive Protein as a Predictor of Adverse outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Heart Views*. 2012; 13(1): 7–12.
209. Sanchis J, Bodí V, Llácer A, Núñez J, Consuegra L, Bosch MJ, et al. Risk stratification of patients with acute chest pain and normal troponin concentrations. *Heart*, 91 (2005), pp. 1013-1018
210. de Servi S, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease. Cause or effect? *J Am Coll Cardiol*, 46 (2005), pp. 1496-502
211. Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S, OASIS 5 and OASIS 6 Investigators. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2010;31:5058.
212. Nording HM, Seizerand P, Langer HF. Platelets in inflammation and atherogenesis. Review. *Front Immunol.* 2015. 6;6:98.
213. Fatih Ozlu M1, Sen N, Fatih Karakas M, Turak O, Ozcan F, Kanat S, Aras D, Topaloglu S, Cagli K, Timur Selcuk M. Erythrocyte sedimentation rate in acute myocardial infarction as a predictor of poor prognosis and impaired reperfusion. *Med Glas (Zenica)*. 2012 Aug; 9 (2): 189-97.
214. Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J*. 2000; 21 (19): 1614-20.
215. Parkhomenko A., Dovgan N., Lutay Y., Kozhukhov S. Markers of Poor Prognosis in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Without Revascularization: A 3-Year Survival Analysis. *J Med Res Innov.* 2018;2(2):e000139. DOI: 10.15419/jmri.139
216. Lutay Y., Parkhomenko A., Irkin O., Dovgan N. Relationship between Creactive protein and von WILLEBRAND factor levels in patients with acute coronary syndromes without persistent ST elevation. *The Journal of Coronary Artery Disease*. 2003;5(1):26.

217. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Пархоменко О.М., Довгань Н.В. Роль фактора росту ендотелію судин при гострих формах ішемічної хвороби серця. *Фізіологічний журнал*. 2019, Т.65, №5: 33-39.
218. Lutay Y., Parkhomenko A., Dovgan N., Dosenko V., Moibenko A. Is plasma von Willebrand factor a good marker of endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes? *The Journal of Coronary Artery Disease*. 2005;5(1):95.
219. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Довгань Н.В., Якушко Л.В., Мигалина О.А. Участие иммунных факторов в патогенезе острого коронарного синдрома. *Укр. кардіологічний журнал*. 2009; Додаток 1:24.
220. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Заика В.И. Оценка вариабельности ритма сердца и электрофизиологических свойств миокарда у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST: значение для определения ближайшего и отдаленного прогноза. *Укр. кард. ж.* 2003;1:22-25.
221. Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST. *Український медичний часопис*. 3 (137), Т. 2 – V/VI 2020.
222. Montalescot G., Dallongeville J., Van Belle E., Rouanet S., Baulac C., Degrandisart A. and Vicaud E. (2007) STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J*, 28(12):1409-1417.
223. Six A.J., Backus B.E., and Kelder J.C. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008. 16(6): 191–196.
224. Fesmire FM, Martin EJ, Cao Y, Heath GW. Improving risk stratification in patients with chest pain: the Erlanger HEARTS3 score *Am J Emerg Med*. 2012 Nov;30(9):1829-37. doi: 10.1016/j.ajem.2012.03.017. Epub 2012 May 23.
225. Mooij JJ.A. Grading and Decision-Making in (Aneurysmal) Subarachnoid Haemorrhage. *Interv Neuroradiol*. 2001; 7(4): 283–289.
226. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu-González V, Gómez C, Bosch María José, Consuegra Luciano, Bosch Xavier, Chorro Francisco J, Llàcer Angel New

risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):443-449.

227. Jalili M, Hejripour Z, Amir Reza Honarmand, Nasim Pourtabatabaei. Validation of the Vancouver Chest Pain Rule: a prospective cohort study. *Acad Emerg Med*. 2012 Jul;19(7):837-42

228. Wallentin L. , Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Ståhle E., Swahn E. (2000) Outcome at 1 Year After an Invasive Compared With a Non-Invasive Strategy in Unstable Coronary-Artery Disease: The FRISC II Invasive Randomised Trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease. *Lancet*, 356 (9223):9-16.

229. Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca P.T., DiBattiste P.M., Gibson C.M., Braunwald E. (2001) Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*, 344:1879-87

230. Fox K.A.A., Poole-Wilson P.A., Henderson R.A., Clayton T.C., Chamberlain D.A., Shaw T.R.D., Wheatley D.J., Pocock S. J. (2002) Interventional Versus Conservative Treatment for Patients With Unstable Angina or non-ST-elevation Myocardial Infarction: The British Heart Foundation RITA 3 Randomised Trial. *Randomized Intervention Trial of Unstable Angina*. *Lancet*, 360 (9335):743-751

231. Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J.L., Tavazzi L., Boersma E., Danchin N., Delahaye F., Gitt A., Julian D., Mulcahy D., Ruzyllo W., Thygesen K., Verheugt F., Fox K.M. (2006) The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J*, 27: 1298-1304. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl005

232. Al SJ, Reddan DN, Williams K, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974-80.

233. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.)
234. Fintel DJ, Greenberg S, Lorenz TJ, Kitt MM: Myocardial infarction during the first 72 hours of hospitalization is a predictor of late-term mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (suppl A): 375A
235. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60
236. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
237. James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor Versus clopidogrel in patients with acute coronary Syndromes intended for non-invasive management: Substudy from prospective randomized PLATO trial. Inhibition and patient Outcome (PLATO) trial. *BMJ*. 2011; 342: d3527
238. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319–1325.
239. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L, FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2435–2445
240. Siddiqui AJ, Holzmann MJ. Association between reduced left ventricular ejection fraction following non-ST-segment elevation myocardial infarction and long-term mortality in patients of advanced age. *Int J Cardiol*. 2019 Dec 1; 296: 15-20.
241. Khan MH¹, Islam MN, Aditya GP, Islam MZ, Bhuiyan AS, Saha B, Bhowmick K, Hassan M, Paul PK, Chowdhury S, Rahman R. Correlation of

Troponin-I Level with Left Ventricular Ejection Fraction and In-hospital outcomes after First Attack of Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Mymensingh Med J.* 2017 Oct;26(4):721-731.

242. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM. The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation.* 1984 Feb;69(2):250-8.

243. Chaowalit N1, Auesethasak R, Santanakorn Y, Jakrapanichakul D, Kittipovanonth M, Chirakarnjanakorn S. Patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction present with more severe systolic and diastolic dysfunction than patients with unstable angina. *J Med Assoc Thai.* 2011 Suppl 1:S19-24.

244. Zornoff LA1, Paiva SA, Duarte DR, Spadaro J. Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. *Arq Bras Cardiol.* 2009 Feb;92(2):150-64

245. Miriam Stucchi, Silvia Cantoni, Enrico Piccinelli, Stefano Savonitto, and Nuccia Morici. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2018; 14: 109–118.

246. Lewis et al. Predictors of Late Development of Heart Failure in Stable Survivors of Myocardial Infarction The CARE Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1446 -1453.

247. Y. Gerber, S.A. Weston, M. Enriquez-Sarano, C. Berardi, A.M. Chamberlain, S.M. Manemann, R. Jiang, S.M. Dunlay, and V.L. Roger. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. *Circ Heart Fail.* 2016 Jan; 9(1): e002460. 21c.

248. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Koenigsberg M. Congestive heart failure, coronary events and atherothrombotic brain infarction in elderly blacks and whites with systemic hypertension and with and without echocardiographic and electrocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1991;67:295-9.

249. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the

Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.; Krumholz HM1, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Mar 15;25(4):879-84.

250. Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Zyrianov IP, Kolunin GV, Krinochkin DV, Bessonova MI, Bessonov IS. Asymmetric septal hypertrophy in patients with coronary artery disease. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Sep;11(8):698-702.)

251. Scliafer I., Elsosse A. Mechanisms development of stunning and hibernation. *J AmerCollCardiol*. 1996;27: 568-75

252. Ahrens I, Averkov O, Zúñiga EC, Fong AYY, Alhabib KF, Halvorsen S, Abdul Kader MABSK, Sanz-Ruiz R, Welsh R, Yan H, Aylward P. Invasive and antiplatelet treatment of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding and addressing the global risk-treatment paradox. *Clin Cardiol*. 2019 Oct;42(10):1028-1040.

253. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1141 1156

254. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, van de Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459 2472.

255. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267 1278.

256. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-1272; SWEDEHEART-2019. щорічний звіт
257. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Georgescu AA, Hassan Q, Luchansky J, Langer A, Goodman SG; Canadian ACS Registry Investigators. ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may not provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification. *Am Heart J*. 2006 Aug;152(2):270-6.
258. Wilson R.F., Holida M.D., White C.W. Quantitative angiographic morphology of coronary stenoses leading to myocardial infarction or unstable angina // *Circulation*.– 1986.– Vol. 73.– P. 286–293
259. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 21;53(16):1411-21
260. Greco C, Luongo R. Prognostic stratification in non-ST-elevation acute coronary syndromes: how and why. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2006 Apr;7(4 Suppl 1):7S-12S
261. Dey S, Flather MD, Devlin G, et al . Sex-related differences in the presentation, treatment and out- comes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009 року; 95: 20-26.
262. Radovanovic D, Erne P, Urban P, et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20,290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart* 2007;93: 1369–75.]
263. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med* 2004;117:145 – 150

264. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111:2042–9
265. Younger JO, Nauta ST, Akkerhuis KM, et al. Effect of anemia on short- and long-term outcome in patients hospitalized for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012;109:506–10.
266. Freeman RV1, Mehta RH, Al Badr W, Cooper JV, Kline-Rogers E, Eagle KA. Influence of concurrent renal dysfunction on outcomes of patients with acute coronary syndromes and implications of the use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):718-24.
267. Cohen M, Diez J, Fry E, Rao SV, Ferguson JJ 3rd, Zidar J, Levine G, Shani J. Strategies for optimizing outcomes in the NSTEMI-ACS patient The CATH (cardiac catheterization and antithrombotic therapy in the hospital) Clinical Consensus Panel Report. *J Invasive Cardiol*. 2006 Dec;18(12):617-39.].
268. Allen LA, O'Donnell CJ, Camargo CA Jr, Giugliano RP, Lloyd-Jones DM. Comparison of long-term mortality across the spectrum of acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2006 May;151(5):1065-71.
269. Hall M, Dondo TB, Yan AT, Goodman SG, Bueno H, Chew DP, Brieger D, Timmis A, Batin PD, Deanfield JE, Hemingway H, Fox KA, Gale CP. Association of Clinical Factors and Therapeutic Strategies With Improvements in Survival Following Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, 2003-2013. *AMA*. 2016 Sep 13;316(10):1073-82. doi: 10.1001/jama.2016.10766.
270. C.E. Darling, K.A.Fisher, D.D.McManus, A.H.Coles, F.A.Spencer, J.M.Gore, R.J.Goldberg. Survival after hospital discharge for ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction: a population-based study. *Clinical Epidemiology* 2013;5 229–236. SWEDEHEART-2019.
271. Peter Damman, Lene Holmvang, Jan G P Tijssen, Bo Lagerqvist, Tim C Clayton, Stuart J Pocock, Fons Windhausen, Alexander Hirsch, Keith A A Fox, Lars Wallentin, Robbert J de Winter. Usefulness of the Admission Electrocardiogram to Predict Long-Term Outcomes After non-ST-elevation Acute

Coronary Syndrome (From the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 [FIR] Trials) *Am J Cardiol.* 2012 Jan 1;109(1):6-12.]

272. E. Rapsomaniki , M. Thuresson , E. Yang et all. Using Big Data From Health Records From Four Countries to Evaluate Chronic Disease Outcomes: A Study in 114 364 Survivors of Myocardial Infarction *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.*2016 Jul 1;2(3):172-183.

273. Larry A Allen 1, Christopher J O'Donnell, Carlos A Camargo Jr, Robert P Giugliano, Donald M Lloyd-Jones. Comparison of Long-Term Mortality Across the Spectrum of Acute Coronary Syndromes *Am Heart J.* 2006;151(5):1065-71.

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевачії сегмента ST. Український медичний часопис. 2020; 3 (137), Т. 2: 42-47. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.137.182548. (Авторкою проведено обстеження пацієнтів, спостереження пацієнтів у віддаленому періоді; приймала участь у статистичному аналізі; аналіз результатів та висновки сформовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
2. Рыжкова Н.А., Гавриленко Т.И., Пархоменко А.Н., Ломаковский А.Н., Довгань Н.В. Сравнительная характеристика функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Часть I. Относительные величины. Український кардіологічний журнал. 2006; 5: 30-34. (Авторкою проведено відбір та лікування частини хворих, залучених у дослідження, забір та підготовка матеріалу для дослідження; приймала участь в узагальненні результатів).
3. Parkhomenko A., Dovgan N., Lutay Y., Kozhukhov S. Markers of Poor Prognosis in Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Without Revascularization: A 3-Year Survival Analysis. J Med Res Innov. 2018;2(2):e000139. DOI: 10.15419/jmri.139. (Авторкою проведено загальноклінічне та частково інструментальне обстеження пацієнтів, довгострокове спостереження хворих; приймала участь в інформаційному пошуку та аналізі наукової літератури з проблеми; аналіз результатів та висновки сформовано спільно з керівником, підготовлено статтю до друку).
4. Довгань Н.В., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клинико-анамнестические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода. Український кардіологічний журнал. 2018; 4: 48-

56. (Авторка проводила обстеження переважної більшості хворих, проаналізувала літературні джерела, аналіз результатів та висновки сформовано спільно з керівником, написано та підготовлено статтю до друку).

5. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Заика В.И. Оценка вариабельности ритма сердца и электрофизиологических свойств миокарда у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST: значение для определения ближайшего и отдаленного прогноза. Український кардіологічний журнал 2003; 1: 22-25. (Авторкою проведено загальноклінічне та інструментальне обстеження хворих, довгострокове спостереження хворих; приймала участь в аналізі наукової літератури; приймала участь в аналізі результатів та підготовці висновків).

6. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Пархоменко О.М., Довгань Н.В. Роль фактора росту ендотелію судин при гострих формах ішемічної хвороби серця. Фізіологічний журнал. 2019, Т.65, №5: 33-39. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz65.05.033>. (Авторкою проведено загальноклінічне та інструментальне обстеження хворих; проводила забір крові та попередню підготовку зразків крові пацієнтів для аналізу; приймала участь в інформаційному пошуку та аналізі наукової літератури).

7. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Подгайная Е.А., Пархоменко А.Н., Овчаренко Е.В., Довгань Н.В. Изменения показателей гуморального иммунного ответа при ишемической болезни сердца. Лабораторная диагностика. 2014; 2(10): 93-101. (Авторкою проведено обстеження та лікування частини залучених у дослідження хворих, забір та попередня підготовка проб крові пацієнтів, аналіз літературних джерел).

8. Довгань Н.В., Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Гур'єва О.С. Незалежні маркери розвитку ускладнень у хворих з ГКС без стійкої елевації сегмента ST. Український кардіологічний журнал. 2012; (Додаток 1, Матеріали XIII Національного конгресу кардіологів України 2012

вересень 26-28; Київ): 111-112. (Авторка провела відбір та обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, сформулювала текст тез).

9. Гавриленко Т.І., Рыжкова Н.А., Довгань Н.В., Якушко Л.В., Мигалина О.А. Участие иммунных факторов в патогенезе острого коронарного синдрома. Український кардіологічний журнал, 2009; (Додаток 1, Матеріали X Національного конгресу кардіологів України 2009 вересень 23-23; Київ): 24. (Авторкою проведено відбір, обстеження та лікування частини хворих, підготовка крові пацієнтів для аналізу; приймала участь в аналізі результатів та аналізі наукової літератури з проблеми).

10. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення супероксиданіону в нейтрофільних гранулоцитах. Патент на корисну модель UA102129U, публікація 26.10.2015, бюл. №20. (Авторкою проведено відбір та лікування частини хворих, залучених у дослідження, забір та підготовка матеріалу для дослідження; приймала участь в узагальненні результатів).

11. Гавриленко Т.І., Рижкова Н.О., Підгайна О.А., Торбас О.О., Бабій Т.В., Лутай Я.М., Довгань Н.В., Степура А.О., Сопко О.О. Спосіб визначення активності мієлопероксидази нейтрофільних гранулоцитів. Патент на корисну модель UA102130U, публікація 26.10.2015, бюл. №20. (Авторкою проведено відбір та лікування частини хворих, залучених у дослідження, забір та підготовка матеріалу для дослідження; приймала участь в узагальненні результатів).

Додаток Б

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження були представлені на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України (2021 р.) та на наступних наукових форумах: підсумкових наукових конференціях ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України «Актуальні питання сучасної кардіології», присвячених пам'яті М.Д. Стражеска (м. Київ, 2012 р.); VII, XIII національних конгресах кардіологів України (21-24 вересня 2004, м. Дніпропетровськ, 26-28 вересня 2012 р., м. Київ), «Атеросклероз і ішемічна хвороба серця: сучасний стан проблеми. Артеріальна гіпертензія як фактор ризику ІХС; профілактика ускладнень» (24-26 вересня 2003 р., м. Київ).

Додаток В**ПРОІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА НА
ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ**

Я _____

(П.І.Б. пацієнта)

отримав(ла) інформацію про дослідження, в якому мені запропоновано взяти участь, і даю добровільну згоду на обстеження та лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ДУ “ННЦ “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України.

Я проінформований(на) в повному обсязі лікарем Довгань Н.В. про:

План обстеження:

1. Загальний аналіз крові, фібриноген, СРБ, ліпидограма, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинін, білірубін, КФК, МБ-КФК, тропонін Т, ФФВ, ФНП-альфа, СЕФР, ІЛ-6, ІЛ-10, CD 40L, CD 40, CD 34.
2. Ехокардіографічне дослідження з визначення параметрів лівого шлуночка серця.
2. Електрокардіограма з додатковими грудними відведеннями.

План лікування: лікування відбуватиметься відповідно до стандартів, які існують для лікування хворих з гострим коронарним синдромом без підйому сегменту ST.

Дослідження, в якому я беру участь, не має за мету клінічні випробування медикаментозних засобів, усі призначені мені під час дослідження та по його закінченню препарати є зареєстрованими Українським фармакологічним центром та рекомендовані до використання відповідними українськими рекомендаціями, не містять підвищеного ризику для мого здоров'я та життя. Для мене є повністю зрозумілою мета, характер, методи та обсяг запланованого обстеження та лікування.

Я також ознайомлений(на) з планом запропонованого мені медикаментозного лікування і дією лікарських засобів, їх можливими побічними ефектами.

Я знаю, що на будь-якій стадії можу відмовитися від участі у даному дослідженні.

Я згодний(на) на можливу зміну медикаментозної терапії, тактики та методів лікування за умов обов'язкового інформування мене та роз'яснення причин такої зміни та побічних дій препаратів, що будуть призначені внаслідок такої заміни.

Я інформований(на) лікарем про відсутність ризику запропонованого мені обстеження та лікування, які, зважаючи на заплановані щодо мене заходи, є загалом загальноприйнятими та не носять експериментального характеру.

Я ознайомлений(на) з обсягом обстежень та планом візитів до лікаря, зобов'язуюсь дотримуватись цього плану, а за умови відмови від своєї подальшої участі у дослідженні – своєчасно повідомити про це лікаря.

Я дозволяю відповідно до плану лікування та обстеження або у випадку необхідності залучати до обстеження лікарів інших спеціальностей, середнього персоналу та інших співробітників лікувального закладу.

Я підтверджую, що обговорив(ла) і отримав(ла) повні відповіді на всі питання, що мені цікавили, мав(ла) достатньо часу на обміркування рішення про згоду на запропоноване обстеження та лікування.

Я інформований(на), що всі діагностичні заходи відповідають плану обстежень даного дослідження, яке проводиться безкоштовно.

Я можу звернутися до лікаря Довгань Н.В. з приводу будь-яких змін свого самопочуття впродовж проведення дослідження та отримати вичерпну консультацію.

Тим самим я доброю волею, без будь-якого тиску даю дозвіл лікарю Довгань Н.В. провести мені заплановане обстеження та на його основі підібрати оптимальне лікування.

Я підтверджую, що все вищеперераховане мною прочитане і повністю мені зрозуміло.

Я підписую цю згоду на основі мого волевиявлення.

Підпис пацієнта _____

Підпис лікаря _____

Додаток Д

Додаток Д1

Клініко-анамнестична характеристики хворих з ГКСбпST на ЕКГ

Показник	п	%
Діагноз ГІМ	206	42,04
Чоловіча стать	365	74,49
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	81	16,53
Стенокардія, яка виникла вперше	154	31,43
Прогресуюча стенокардія	336	67,76
АКШ в анамнезі	17	3,45
ПІК	194	39,59
Аневризма ЛШ в анамнезі	4	0,82
Спадковий анамнез ССЗ	28	5,71
Атеросклероз периферичних судин	12	2,45
Ангіографія в анамнезі	13	2,65
Перкутанні втручання в анамнезі	12	2,45
Подагра	8	1,63
Гіперліпідемія анамнестично	124	25,31
ГПМК в анамнезі	33	6,73
Паління (в цей час або кинув палити менше року тому)	167	34,08
Паління в анамнезі	264	53,88
Цукровий діабет, тип II	79	16,12
Кровотеча в анамнезі	25	5,10
ХСН в анамнезі	51	10,41
АСК в анамнезі	180	36,73
Бета-блокатор в анамнезі	171	34,90
Блокатор кальцієвих каналів в анамнезі	64	13,06
Нітрати в анамнезі	188	38,35
ІАПФ в анамнезі	159	32,45
Застосування статинів	22	4,45
Антиглікемічні препарати	22	4,45
АГ в анамнезі	379	77,35
Фібриляція передсердь	26	5,31
Шлуночкова екстрасистолія при поступленні	10	2,04
Біль при поступленні	314	64,08
Рецидив болю після першої доби	150	30,61
Застосування наркотичного анальгетику	66	13,45
ГЛШН при поступленні	21	4,29
Персистуюча ГЛШН (>48 год або після 2-ї доби)	32	6,53
ІМ в госпітальному періоді	12	2,45
Госпітальна летальність	6	1,22

Клініко-анамнестична характеристики хворих з НС в порівнянні з хворими на ІМ без зубця Q

Показник	НС (%) (n=284)	ІМ без зубця Q (%) (n=206)	P	ВШ (95 % ДІ)
Вік >65 років	22,54	29,61	нд	
Чоловіча стать	65,49	85,92	0,0001	3,18(1,95-5,19)
Стенокардія, de novo	23,59	34,47	0,013	1,70(1,12-2,59)
Прогресуюча стенокардія	76,41	65,53	0,013	0,59(0,39-0,90)
ПІК	48,24	36,41	0,015	0,62(0,42-0,91)
Аневризма ЛШ в анамнезі	0,35	1,46	нд	
Спадковий анамнез ССЗ	3,52	7,77	0,063	2,26 (0,96-5,34)
Менопауза (жінки)	27,46	11,65	нд	
Паління	29,23	41,75	0,009	1,74 (1,17- 2,59)
Паління в анамнезі	50,35	65,05	0,002	1,86 (1,75-2,76)
Цукровий діабет	15,49	17,96	нд	
ХСН в анамнезі	12,32	10,68	нд	
АСК в анамнезі	41,55	35,44	нд	
Бета-блокатор в анамнезі	39,79	31,55	0,083	0,69 (0,46-1,03)
Нітрати в анамнезі	46,83	36,89	0,034	0,66 (0,45-0,97)
АГ в анамнезі	80,63	72,22	0,057	0,65 (0,42-1,01)
Біль при госпіталізації	61,62	68,44	нд	
Зворотня стенокардія	31,34	36,41	нд	
Наркотичні анальгетики	8,45	17,48	0,009	2,24 (1,25-4,00)
Рефрактерна стенокардія	5,63	14,08	0,003	2,86 (1,45 -5,56)
ШЕС при поступленні	9,51	17,96	0,018	2,02 (1,56-3,53)
ШЕС (Lown III-V)	1,76	7,77	0,004	5,19 (1,68-16,06)
ГЛШН при поступленні	2,46	7,28	0,022	3,17 (1,18-8,50)
Персистуюча ГЛШН	3,17	9,71	0,007	3,36 (1,43-7,91)
ІМ в госпітальному періоді	1,06	4,37	0,039	4,34 (1,15-16,25)
Госпітальна летальність	0,35	2,43	0,087	7,12 (0,83-61,49)
Інверсія зубця Т	52,82	61,65	0,072	1,47 (0,99-2,19)

Частота розвитку больового синдрому тривалістю >10 хв (зворотньої стенокардії) після 1-ї доби у хворих з ГКСбпST в залежності від наявності ФР

Показник (ФР)	Без ФР, %	З ФР, %	P	ВШ (95 % ДІ)
Чоловіча стать	44,51	29,27	0,003	0,52 (0,33 - 0,80)
Стенокардія de novo	36,59	24,39	0,013	0,55 (0,33 - 0,88)
Прогресуюча стенокардія	24,39	36,91	0,013	1,81 (1,13 - 2,90)
ПІК	29,27	13,41	0,033	1,50 (1,04 - 2,31)
Паління (тепер)	21,34	15,24	0,003	0,51 (0,33 - 0,78)
Паління в анамнезі	39,63	28,66	0,008	0,57 (0,38 - 0,86)
Цукровий діабет	31,06	45,21	0,021	1,83 (1,09 - 3,05)
ХСН в анамнезі	30,85	52,94	0,002	2,52 (1,40 - 4,55)
АТТ	26,02	45,03	0,001	2,29 (1,52 - 3,44)
Бета-блокатор в анамнезі	27,86	43,13	0,001	1,94 (1,29 - 2,92)
Нітрати	25,00	44,68	0,001	2,40 (1,60 - 3,60)
АГ в анамнезі	29,50	32,81	0,004	2,13 (1,27 - 3,59)
Боль при поступленні	26,28	37,32	0,02	1,67 (1,09 - 2,57)
Наркотичні аналгетики	29,02	64,81	0,001	4,51 (2,47 - 8,21)
Персистуюча ГЛШН	1,19	17,69	0,001	17,93 (5,29-60,83)

Частота рефрактерної стенокардії у хворих з ГКСбпST в залежності від наявності ФР та перебігу госпітального періоду

Фактори ризику	Відсутність стабілізації, %		Р	ВІШ (95 % ДІ)
	Без ФР	З ФР		
Вік >65 років	5,79	18,75	0,001	3,75 (1,84 - 7,66)
Діагноз ГІМ без зубця Q	5,47	14,13	0,003	2,84(1,38 - 5,94)
Стенокардія de novo	11,67	2,44	0,005	0,19 (0,005-0,66)
Прогресуюча стенокардія	2,44	11,67	0,005	5,29 (1,60-17,48)
ПІК	5,60	13,68	0,006	2,67 (1,29 - 5,57)
Спадковий анамнез ССЗ	8,39	21,74	0,047	3,03 (1,00 - 9,39)
ХСН в анамнезі	7,97	17,65	0,045	2,48 (1,02 - 5,89)
АТТ	5,95	14,04	0,007	2,54 (1,25 - 5,20)
Нітрати	5,95	13,30	0,034	2,42 (1,18 - 5,00)
ІАПФ в анамнезі	6,80	13,70	0,024	2,18 (1,08 - 4,39)
АГ в анамнезі	2,94	10,95	0,023	4,06 (1,17 - 16,88)
Зворотня стенокардія	1,02	25,17	0,001	32,52 (9,36-135,10)
Наркотичні анальгетики	5,18	37,04	0,001	10,76 (4,98-23,33)
Інверсія зубця Т	12,28	5,65	0,026	0,43 (0,20-0,91)
Патологічний зубець Q	6,63	15,29	0,019	2,54 (1,15 - 5,50)
Багатосудинне ураження	4,55	25,93	0,027	9,65 (1,20-77,75)

Частота реєстрації персистуючої ГЛШН (Killip II-IV) протягом 48 год або більше, або розвитку ГЛШН після 48 год від госпіталізації у хворих з ГКСбпST відповідно до наявності ФР

Фактори ризику	Частота розвитку персистуючої ГЛШН, %			ВШ (95 % ДІ)
	Без ФР	з ФР		
Вік >65 років	3,96	11,61	0,007	3,15(1,41-7,02)
Діагноз ГІМ	3,13	9,78	0,005	3,36(1,43-7,91)
Стенокардія de novo	7,89	0,81	0,032	0,11(0,02-0,83)
Прогресуюча стенокардія	0,81	7,89	0,022	10,45(1,4-37,95)
ПІК	4,00	8,42	0,057	2,21(0,98-4,98)
Ангіографія в анамнезі	5,54	28,57	0,05	6,82(1,25-36,97)
Паління	7,29	3,29	0,087	0,42(0,16-1,14)
Цукровий діабет	4,36	13,70	0,003	3,48(1,51-8,02)
Антитромботичне лікування	3,72	9,36	0,022	2,60(1,15-5,88)
Блокатор кальцієвих каналів	4,22	16,39	0,01	4,38(1,88-10,16)
Нітрати	3,17	9,57	0,01	3,15(1,34-7,41)
ІАПФ в анамнезі	4,08	9,59	0,029	2,44(1,09-5,42)
Екстрасистолія в анамнезі	5,38	12,90	0,099	2,60 (0,84-8,08)
Боль при поступленні	1,92	8,10	0,02	4,35(1,28-14,72)
Зворотня стенокардія	1,02	15,65	0,001	17,68 (5,21-59,98)
Наркотичні аналгетики	2,07	29,63	0,001	19,21 (7,72-47,82)
Стабілізація	40,00	2,50	0,001	0,1 (0,12-0,16)
ШЕС при поступленні	3,93	18,97	0,001	5,73(2,48-13,20)
ГЛШН при поступленні	5,46	15,79	0,08	3,25(0,88-11,94)
ФВ ЛШ <40 % (1-ша доба)	4,21	17,39	0,015	4,79(1,35-17,04)

Частота розвитку ІМ у хворих з НС або рецидиву ІМ у хворих з ІМ без зубця Q в залежності від наявності ФР

Фактор ризику	Частота розвитку рецидиву ІМ, %		Р	ВШ (95 % ДІ)
	без ФР	з ФР		
Вік >65 років	1,52	6,25	0,015	4,27(1,33-13,72)
Діагноз ГІМ	1,17	4,89	0,029	4,34(1,16-16,25)
Дисліпідемія	1,88	5,00	0,085	2,75(0,81-8,71)
Зворотня стенокардія	0,00	8,16	0,001	
Наркотичні аналгетики	0,52	16,67	0,001	37,10(7,77-77,10)
ШЕС при поступленні	1,83	8,62	0,007	5,05(1,55-16,50)
ШЕС (Lown III-V)	2,37	11,11	0,044	5,15(1,04-25,46)

Госпітальна летальність у хворих з ГКСбпST відповідно до наявності ФР

Фактор ризику	Госпітальна летальність, %		р	ВШ (95 % ДІ)
	без ФР	з ФР		
Вік >65 років	0,91	2,68	нд	
Діагноз ІМ без зубця Q	0,39	2,72	0,074	7,12 (0,83-61,49)
Чоловіча стать	2,63	0,92	нд	
ПІК	1,20	1,58	нд	
Дисліпідемія	1,25	1,67	нд	
Паління в анамнезі	2,09	0,80	нд	
Цукровий діабет	1,36	1,37	нд	
ХСН в анамнезі	1,29	1,96	нд	
Антитромботичне лікування	1,86	1,75	нд	
Зворотня стенокардія	0,00	4,08	0,002	
Наркотичні анагетика	0,26	9,26	0,001	37,96 (4,35-131,66)
ШЕ при поступленні	0,79	5,17	0,038	6,89 (1,36-34,99)
ШЕ (Lown III-V)	0,95	11,11	0,022	13,06 (2,23-36,63)

Частота розвитку комбінованої КТчк ССС/розвиток ІМ у хворих з НС або рецидив ІМ у хворих з ІМ без зубця Q

Фактор ризику	Госпітальна ССС, розвиток або рецидив ІМ, %		Р	ВШ (95 % ДІ)
	без ФР	з ФР		
Вік >65 років	1,83	6,25	0,046	3,54 (1,16-10,78)
Діагноз ГІМ	1,17	5,43	0,02	4,85 (1,32-17,87)
Чоловіча стать	3,51	2,53	нд	
ПІК	2,40	3,68	нд	
Паління в анамнезі	3,14	2,81	нд	
Цукровий діабет	2,45	5,48	нд	
ХСН в анамнезі	2,83	3,92	нд	
Бета-блокатор в анамнезі	3,21	2,50	нд	
Нітрати	1,59	4,79	0,068	3,04 (0,92-10,03)
Застосування статинів	2,85	5,26	нд	
АГ в анамнезі	1,96	3,25	нд	
Зворотня стенокардія	0,00	8,84	0,001	
Наркотичні анагетика	0,52	18,52	0,001	42,16 (8,95-98,63)
ШЕС при поступленні	1,83	10,34	0,003	6,18 (2,0-19,1)
ШЕС (Lown III-V)	2,37	16,67	0,012	8,24 (2,05-33,06)

Настання комбінованої КТчк ССС/персистуюча ГЛШН/рецидив або розвиток ІМ залежно від клініко-анамнестичних характеристик хворих з ГКСбпST

	Кінцева точка ССС, ГЛШН, ІМ		р	ВШ (95 % ДІ)
	без ФР	з ФР		
Вік >65 років	4,27	13,39	0,003	3,43 (1,60-7,37)
Діагноз ГІМ	3,52	10,87	0,004	3,35 (1,49-7,53)
Стенокардія, яка виникла вперше	8,52	1,63	0,033	0,21 (0,05-0,88)
Прогресуюча стенокардія	1,63	8,52	0,016	5,63 (1,32-24,06)
ПІК	4,40	9,47	0,038	2,27 (1,05-4,94)
Ангіографія в анамнезі	6,24	28,57	0,072	6,02 (1,0-32,45)
Перкутанні втручання в анамнезі	6,45	16,67	нд	
Куріння (в тому числі на цей час)	7,99	3,95	0,098	0,46 (0,18-1,15)
Цукровий діабет	4,90	15,07	0,004	3,44 (1,55-7,64)
Антитромботичне лікування	4,09	10,53	0,02	2,68 (1,24-5,84)
Блокатор кальцієвих каналів	4,75	16,39	0,014	3,65 (1,61-8,30)
Нітрати	3,97	10,11	0,019	2,65 (1,20-5,85)
ІАПФ в анамнезі	4,42	10,96	0,024	2,60 (1,22-5,57)
АГ в анамнезі	2,94	7,69	нд	
Екстрасистолія в анамнезі	5,87	16,13	0,044	3,08 (1,08-8,72)
Біль при поступленні	3,21	8,45	0,048	2,69 (1,01-7,21)
Зворотня стенокардія	1,02	17,69	0,001	20,48 (6,08-48,96)
Наркотичні аналгетики	2,33	33,33	0,001	20,22 (8,47-48,28)
ШЕ при поступленні	4,19	22,41	0,001	6,61 (2,98-14,63)
ШЕ (LAWN III-V)	5,69	27,78	0,004	6,38 (2,10-19,37)
ГЛШН при поступленні	6,18	15,79	нд	

Додаток Д10

Чутливість і специфічність клініко-лабораторних показників у хворих на ГКСбпST в підгрупах в залежності від основних ФР

	Показ- ник	Чутли- вість	Специ- фічність	Площа під ROC	P	95 % ДІ	
Рецидив болю							
Вік, роки	>54	80,1 %	37,8 %	0,584	0,0042	0,53	0,64
ШОЕ, 1 доба, мм/год	>8,5	55,3 %	59,8 %	0,569	0,0251	0,51	0,63
Гемоглобін, 1 доба, г/л	<132,5	55,6 %	60,9 %	0,578	0,0113	0,52	0,64
Наркотичний анальгетик							
Вік, роки	≥60	74,1 %	50,4 %	0,64	0,0011	0,57	0,71
ШОЕ, 1 доба, мм/год	≥10	58,8 %	63,7 %	0,61	0,0118	0,53	0,69
ФФВ, 1 доба, МО/дл	>247	57,1 %	82,4 %	0,66	0,0545	0,47	0,84
Інтерлейкін-6, 1 доба, пг/мл	>6,2	93,3 %	56,8 %	0,75	0,0015	0,64	0,86
Повторний ІМ							
Вік, роки	≥65	75,0 %	69,9 %	0,74	0,0049	0,61	0,87
ФФВ, 1 доба, МО/дл	≥222,0	100,0 %	72,0 %	0,87	0,0287	0,73	1,00
CD 40-ліганди, 1 доба, пкг/мл	>2,83	100 %	94,7 %	0,95	0,1309	0,88	1,02
Госпітальна летальність							
Вік, роки	≥63	100,0 %	60,1 %	0,80	0,0130	0,69	0,90
Фібриноген, 1 доба. г/л	>3,75	66,7 %	73,0 %	0,74	0,0442	0,54	0,94
CD 40-ліганди, 1 доба, пкг/мл	>2,35	100,0 %	91,9 %	0,94	0,0385	0,86	1,02
Гемоглобін, 1 доба, г/л	<126,5	80,0 %	74,8 %	0,80	0,0197	0,62	0,99
Персистуюча ГЛШН							
Вік, роки	>65	73,0 %	67,0 %	0,74	<0,0001	0,66	0,82
ДАТ, 1 доба, мм рт.ст.	>82,5	70,0 %	75,1 %	0,68	0,0547	0,49	0,87
ЧСС при надходженні, уд/хв	>77	66,7 %	69,0 %	0,70	0,0108	0,57	0,82
ЧСС, 1-а доба, уд/хв	>69	100,0 %	45,6 %	0,76	0,0067	0,65	0,86
ШОЕ, 1-а доба, мм/год	>8	76,00 %	0,5	0,64	0,0175	0,53	0,75
ФФВ, 1 доба, МО/дл	≥221,0	77,8 %	72,8 %	0,73	0,0233	0,54	0,91
CD 40-ліганди, 1 доба, пкг/мл	>1,25	75,0 %	77,1 %	0,83	0,0314	0,67	0,99
Глюкоза, 1 доба, ммоль/л	≥6,9	57,7 %	72,8 %	0,68	0,0027	0,58	0,78
ССС або повторний ІМ							
Вік, роки	≥65	76,9 %	70,0 %	0,74	0,0036	0,62	0,86
ФФВ, 1 доба, МО/дл	≥222,0	100,0 %	72,4 %	0,89	0,0074	0,78	1,00
CD 40-ліганди, 1 доба, пкг/мл	>2,35	100,0 %	91,9 %	0,94	0,0385	0,86	1,02
ССС, повторний ІМ/ГЛШН							
Вік, роки	≥65	72,4 %	66,9 %	0,73	0,0001	0,65	0,81
ЧСС при надходженні, уд/хв	≥80	56,3 %	75,4 %	0,66	0,0289	0,53	0,79
ЧСС, 1 доба, уд/хв	≥70	90,9 %	45,3 %	0,70	0,0233	0,57	0,84
ШОЕ, 1 доба, мм/год	>7,5	71,4 %	49,9 %	0,62	0,0390	0,51	0,72
ФФВ, 1 доба, МО/дл	≥221,0	80,0 %	73,2 %	0,73	0,0166	0,56	0,89
CD 40-ліганди, 1 доба, пкг/мл	>1,25	75,0 %	77,1 %	0,83	0,0314	0,67	0,99
Глюкоза, 1 доба, ммоль/л	>7,0	55,2 %	75,8 %	0,67	0,0020	0,57	0,77
ШКФ, 1 доба, мл/хв/1,73 м ²	<56,32	32,1 %	86,5 %	0,61	0,0445	0,51	0,72

Додаток Д11

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпST: порівняння НС та ІМ без зубця Q

Показник	НС (n=284)	ІМ без зубця Q (n=206)	p
Вік, роки	58,32±0,59	59,39±0,79	нд
САТ, мм рт. ст. (надходження)	147,86±2,08	141,03±2,17	нд
ДАТ, мм рт. ст. (надходження)	90,72±1,02	86,63±1,17	0,015
ЧСС, уд/хв, (1-а доба)	71,08±0,81	68,97±0,82	0,055
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л (1-а доба)	6,84±0,15	7,70±0,20	0,001
ФФВ (1-а доба)	165,01±9,16	192,35±10,48	0,047
КФК (надходження)	129,17±10,04	253,82±29,05	0,001
КФК (макс), 1-а доба	135,14±9,99	385,71±43,16	0,001
Глюкоза, ммоль/л (1-а доба)	6,35±0,18	7,07±0,24	0,001
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	86,30±1,97	82,25±2,77	0,063

Додаток Д12

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпST в залежності від наявності рецидиву больового синдрому

Показник	Хворі без рецидиву болю (n=326)	Хворі з рецидивом болю (n=164)	P
Вік, роки	57,75±0,61	60,81±0,72	0,004
Зріст, см	171,93±0,50	169,75±0,87	0,027
Вага, кг	84,60±0,95	80,61±1,12	0,010
ШОЕ 1-а доба, мм/год	9,02±0,35	11,13±0,71	0,025
ХСЛПВЩ 1-а доба, ммоль/л	1,13±0,02	1,21±0,03	0,020
АЛТ (1-а доба), Од/л	27,48±4,24	45,78±6,43	0,004
Гемоглобін (1а доба)	134,92±0,83	131,56±1,18	0,011

Додаток Д13

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпСТ в залежності від відсутності стабілізації клінічного стану

Показник	Хворі без стабілізації (n=43)	Хворі зі стабілізацією (n=447)	P
Вік, роки	64,28±1,34	58,23±0,50	0,001
ЧСС, уд/хв (надходження)	77,56±2,08	74,47±0,77	нд
ЧСС, уд/хв (1-а доба)	72,76±2,29	69,99±0,60	нд
ЧСС, уд/хв (7-й день)	68,81±1,75	66,68±0,49	0,032
ЧСС, уд/хв (10-й день.)	64,93±1,20	65,41±0,59	нд
СРБ, мг/л (1-а доба)	20,88±2,98	15,52±0,84	0,016
ФНП-альфа, пг/мл (1-а доба)	91,40±28,99	47,36±5,60	0,050

Додаток Д14

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпСТ в залежності від застосування наркотичних аналгетиків

Показник	Хворі без застосування наркотичних аналгетиків (n=428)	Хворі з застосуванням наркотичних аналгетиків (n=62)	P
Вік, роки	58,11±0,52	62,83±1,07	0,001
ДАТ (1-а доба), мм рт. ст.	79,54±0,85	86,43±2,95	0,035
ШОЕ (1-а доба), мм/год	9,41±0,36	11,63±1,05	0,011
ШОЕ (10-а доба), мм/год	13,98±0,62	19,42±1,86	0,002
Лейкоциты (10-а доба), $\times 10^9/\text{л}$	6,21±0,12	6,91±0,30	0,007
ХСЛПВЩ (1-а доба) ммоль/л	1,14±0,02	1,26±0,05	0,023
ФФВ (1-а доба) МО/дл	171,20±7,08	234,59±31,49	0,053
Інтерлейкін 6 (1-а доба), пг/мл	7,87±0,68	14,67±2,75	0,001
Інтерлейкін 6 (10-а доба), пг/мл	7,61±0,85	12,54±2,41	0,016
КФК (початковий) Од/л	186,64±15,54	145,16±31,86	0,059
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	86,18±1,78	74,57±4,36	0,039

Клініко-лабораторна характеристика хворих ГКСбпСТ в залежності від розвитку ГЛШН

Показник	Хворі без ГЛШН (n=464)	Хворі з ГЛШН (n=26)	P
Вік, роки	58,29±0,49	66,27±1,36	0,001
ДАТ (1-а доба), мм рт. ст.	79,92±0,83	88,00±4,61	0,041
ЧСС (надходження) уд/хв,	74,42±0,75	80,47±2,42	0,011
ЧСС (1-а доба), уд/хв	69,94±0,61	75,70±1,86	0,006
ЧСС (2-й день), уд/хв	68,26±0,43	72,36±1,40	0,020
ЧСС (7-й день), уд/хв	66,62±0,49	70,90±1,14	0,012
ЧСС (10-а доба), уд/хв	65,13±0,56	68,44±1,48	0,066
ЧСС (виписки), уд/хв	65,18±0,68	68,75±3,87	нд
ШОЕ (1-а доба), мм/год	9,51±0,34	12,88±1,70	0,017
ШОЕ (10-а доба), мм/год	14,33±0,61	17,71±2,11	0,050
ФФВ (1-а доба), МО/дл	173,57±7,00	248,77±33,56	0,023
CD40 ліганд (1-а доба), пкг/мл	1,13±0,24	2,04±0,47	0,028
CD40 ліганд (10-а доба), пкг/мл	1,56±0,34	0,46±0,05	нд
Тромбіновий час (1-а доба), сек	92,93±0,75	88,00±3,22	0,038
Глюкоза (1-а доба), ммоль/л	6,57±0,15	7,70±0,46	0,003
Гемоглобін (10-й день), г/л	132,27±0,91	125,45±2,90	0,033

Додаток Д16

Клініко-лабораторна характеристика хворих ГКСбпСТ в залежності від розвитку госпітальної ССС

Показник	Вживші хворі (n=484)	Госпітальна ССС (n=6)	P
Вік, роки	58,64±0,48	68,17±2,07	0,013
САТ (2-а доба), мм рт. ст.	123,53±1,08	155,00±15,00	0,027
Фібриноген (1-а доба), г/л	3,20±0,04	3,83±0,30	0,043
Ліганд CD40 (1-а доба), пкг/мл	1,13±0,22	2,84±0,15	0,035
Тромбіновий час (1-а доба), сек	92,72±0,74	86,25±1,70	0,038
Глюкоза (1-а доба), ммоль/л	6,63±0,15	7,77±0,99	0,057
Гемоглобін (1-а доба), г/л	133,99±0,68	117,60±7,11	0,0196
Тромбоцити (1-а доба), x10 ⁹ /л	203,13±4,96	363,00±5,02	0,0960

Додаток Д17

Клініко-лабораторна характеристика хворих з ГКСбпСТ в залежності від розвитку комбінованої КТчк: госпітальна ССС/ІМ

Показник	Хворі без КТ (n=472)	Госпітальна ССС/ІМ (n=18)	P
Вік, роки	58,55±0,48	66,00±1,93	0,004
ФФВ (1-а доба), МО/дл	174,18±6,88	317,65±37,10	0,007
CD40 ліганд (1-а доба), пкг/мл	1,13±0,22	2,84±0,15	0,035
Тромбіновий час (1-а доба), сек	92,86±0,73	81,86±7,18	0,015
Глюкоза (1-а доба), ммоль/л	6,62±0,15	7,40±0,58	0,056

Додаток Д18

Клініко-лабораторна характеристика хворих в залежності від розвитку комбінованої КТ: ССС/ІМ/ГЛШН

Показник	Хворі без КТчк (n=446)	ССС/ІМ/ГЛШН (n=44)	P
Вік, роки	58,26±0,49	65,97±1,32	<0,001
ЧСС (надходження), уд/хв	74,45±0,76	79,56±2,44	0,028
ШОЕ (1-а доба), мм/год	9,53±0,34	12,25±1,56	0,038
ФФВ (1 доба), МО/дл	173,26±7,04	246,11±30,13	0,017
CD 40-ліганд (1 доба), пкг/мл	1,13±0,24	2,04±0,47	0,028
Тромбіновий час (1-а доба), сек	92,93±0,76	88,36±3,09	0,042
Глюкоза (1-а доба), ммоль/л	6,57±0,15	7,64±0,42	0,002
Глюкоза (3-я доба), ммоль/л	5,93±0,18	6,87±0,65	0,067
Креатинин, мкмоль/л	92,50±1,34	103,14±6,12	0,088
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	85,50±1,70	73,00±5,77	0,044

Додаток Д19

Характеристика вихідних даних хворих на ГКС, включених в аналіз (M±m)

Показник	ПАТТ (n=82)	АСК (n=252)
Вік (роки)	59,1±1,0	58,9±0,6
Зріст (см)	172,7±1,1	170,6±0,6
Вага (кг)	85,1±1,8	82,9±1,0
Чоловіча стать	66 (80,5 %)	186 (73,8 %)
ІМТ (кг/м ²)	28,6±0,5	28,5±0,3
ІМТ > 30 кг/м ²	21 (25,6 %)	48 (19,0 %)
Окружність талії (см)	101,6±1,5	98,7±0,9
Цукровий діабет	16 (19,5 %)	54 (21,4 %)
Артеріальна гіпертензія	63 (76,8 %)	190 (75,4 %)
Паління	23 (28,0 %)	93 (36,9 %)
ІХС в анамнезі	55 (67,1 %)	174 (69,0 %)
Інсульт в анамнезі	5 (6,1 %)	19 (7,5 %)
Кровотеча в анамнезі	3 (3,7 %)	13 (5,2 %)
Подагра	5 (6,1 %)	0 (0,0 %)
ХСН І-ІІ ст. в анамнезі	2 (2,4 %)	40 (15,9 %) ^{***}
Сімейний анамнез ССЗ	14 (17,1 %)	6 (2,4 %) ^{***}
Дисліпідемія	36 (43,9 %)	102 (40,5 %)
Передня локалізація ураження	57 (69,5 %)	145 (57,5 %)
Депресія ST при надходженні до стаціонару	44 (53,7 %)	96 (38,1 %) [*]
Елевация ST при надходженні до стаціонару	15 (18,3 %)	15 (6,0 %) ^{**}
Зниження амплітуди R при надходженні	1 (1,2 %)	10 (4,0 %)
Стійкий больовий синдром при надходженні	53 (64,6 %)	169 (67,1 %)
ГЛШН при надходженні	9 (11,0 %)	18 (7,1 %)
Клінічний діагноз ІМ	55 (67,1 %)	95 (37,7 %) ^{***}
ШКФ, (мл/хв/1,73 м ² , СКД-ЕРІ) 1 доба	74,1±2,3	75,8±1,3
Гемоглобін крові (г/л), 1 доба	136,6±1,5	133,4±1,0
Тромбоцити крові (х 10 ⁹ /л) 1 доба	236,6±10,2	192,8±6,4 ^{***}
Пікове значення КФК (ЕД/л)	451,0±55,6	214,7±25,8 ^{***}
Фракція викиду ЛПШ (%) 1 доба	53,6±1,1	53,2±0,8

Примітка:

^{*} - p < 0,05 в порівнянні з групою ПАТТ,^{**} - p < 0,01 в порівнянні з групою ПАТТ,^{***} - p < 0,001 у порівнянні з групою ПАТТ

Додаток Д20

Характеристика вихідних даних хворих на ГКС, включених в аналіз (M±m)

Показник	ПАТТ (n=82)	АСК (n=252)
Терапія госпітального періоду:		
ЧКВ	32 (39,0 %)	16 (6,3 %)***
Наркотичні анальгетики	18 (22,0 %)	25 (9,9 %)**
Бета-адреноблокатори	81 (98,8 %)	235 (93,3 %)*
Нітрати	46 (56,1 %)	213 (84,5 %)***
Низькомолекулярні гепарини	80 (97,6 %)	170 (67,5 %)***
Інгібітори АПФ	66 (80,5 %)	189 (75,0 %)
Статини	64 (78,0 %)	55 (21,8 %)***
Дані віддаленого (12 місяців) спостереження (кінцеві точки):		
ССС/ІМ(КТ1)	7 (8,5 %)	26 (10,3 %)
ССС/ІМ/НС(КТ2)	12 (14,6 %)	63 (25,0 %)
ССС/ІМ/НС/СН(КТ3)	12 (14,6 %)	67 (26,6 %)*
ССС/ІМ/НС/СН/інсульт (КТ4)	13 (15,9 %)	68 (27,0 %)

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з групою ПАТТ,** - $p < 0,01$ в порівнянні з групою ПАТТ,*** - $p < 0,001$ у порівнянні з групою ПАТТ

Характеристика вихідних даних хворих на ГКС, включених в аналіз

Показник	Вихідна група (n=334)	Вибірка ПАТТ+АСК (n=100)
Вік (роки)	58,9±0,5	59,8±0,8
Зріст (см)	171,3±0,5	171,6±1,0
Вага (кг)	83,6±0,9	83,9±1,9
Чоловіча стать	252 (75,4 %)	75 (75,0 %)
ІМТ (кг/м ²)	28,5±0,3	28,5±0,5
ІМТ > 30 кг/м ²	69 (20,7 %)	18 (18,0 %)
Окружність талії (см)	99,5±0,8	99,6±1,6
ХСН I-II ст. в анамнезі	42 (12,6 %)	2 (2,0 %)**
Цукровий діабет	70 (21,0 %)	24 (24,0 %)
Артеріальна гіпертензія	253 (75,7 %)	72 (72,0 %)
Паління	116 (34,7 %)	25 (25,0 %)
ІХС в анамнезі	229 (68,6 %)	65 (65,0 %)
Інсульт в анамнезі	24 (7,2 %)	5 (5,0 %)
Кровотеча в анамнезі	16 (4,8 %)	3 (3,0 %)
Подагра	5 (1,5 %)	2 (2,0 %)
Передня локалізація ураження	202 (60,5 %)	69 (69,0 %)
Депресія ST при надходження до стаціонару	135 (40,4 %)	45 (45,0 %)
Елевація ST при надходження до стаціонару	29 (8,7 %)	12 (12,0 %)
Зниження амплітуди R при надходженні	10 (3,0 %)	3 (3,0 %)
Стійкий больовий синдром при надходженні	222 (66,5 %)	62 (62,0 %)
ГЛШН при надходженні	27 (8,1 %)	4 (4,0 %)

Примітка: - достовірні відмінності між групами обумовлені застосуванням алгоритму підбору порівнянних пар.

** - $p < 0,01$ в порівнянні з вихідною групою.

Медикаментозна терапія хворих ГКС, включених в аналіз

Показник	Вихідна група (n=334)	Вибірка ПАТТ+АСК (n=100)
Коронарна інтервенція	38 (11,4 %)	24 (24,0 %)**
Антикоагулянти	315 (94,3 %)	100 (100,0 %)*
Бета-блокатори	316 (94,6 %)	99 (99,0 %)
Нітрати: Внутрішньовенні	227 (68,0 %)	69 (69,0 %)
Пероральні	259 (77,5 %)	75 (75,0 %)
Інгібітори АПФ	255 (76,3 %)	80 (80,0 %)
Дезагреганти: Аспірин	334 (100,0 %)	100 (100,0 %)
Клопідогрель	82 (24,6 %)	50 (50,0 %)***
Антагоністи кальція	41 (12,3 %)	17 (17,0 %)
Статини	119 (35,6 %)	61 (61,0 %)***

Примітка: - достовірні відмінності між групами обумовлені застосуванням алгоритму підбору порівнянних пар.

* - $p < 0,05$ в порівнянні з вихідною групою,

** - $p < 0,01$ в порівнянні з вихідною групою,

*** - $p < 0,001$ у порівнянні з вихідною групою.

Додаток Д23

Порівняльна характеристика вихідних даних груп порівняння, включених в аналіз ($M \pm m$)

Показник	Група 1 (ПАТТ) (n=50)	Група 2 (АСК) (n=50)
Вік (роки)	59,3±1,1	60,3±1,3
Зріст (см)	172,4±1,4	170,5±1,5
Вага (кг)	84,6±2,4	83,0±2,9
Чоловіча стать	41 (82,0 %)	34 (68,0 %)
ІМТ (кг/м ²)	28,6±0,7	28,5±0,9
ІМТ > 30 кг/м ²	11 (22,0 %)	7 (14,0 %)
Окружність талії (см)	100,9±2,0	97,8±2,5
ХСН I-II ст. в анамнезі	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Цукровий діабет	12 (24,0 %)	12 (24,0 %)
Артеріальна гіпертензія	39 (78,0 %)	33 (66,0 %)
Паління	12 (24,0 %)	13 (26,0 %)
ІХС в анамнезі	32 (64,0 %)	33 (66,0 %)
Інсульт в анамнезі	3 (6,0 %)	2 (4,0 %)
Кровотеча в анамнезі	1 (2,0 %)	2 (4,0 %)
Подагра	2 (4,0 %)	0 (0,0 %)
Передня локалізація ураження	35 (70,0 %)	34 (68,0 %)
Депресія ST при надходженні до стаціонару	22 (44,0 %)	23 (46,0 %)
Елевация ST при надходженні до стаціонару	6 (12,0 %)	6 (12,0 %)
Стійкий больовий синдром при надходженні	32 (64,0 %)	30 (60,0 %)
ГЛШН при надходженні	3 (6,0 %)	1 (2,0 %)

Додаток Д24

Госпітальна медикаментозна терапія груп порівняння, включених в аналіз

Показник	Група 1 (ПАТТ) (n=50)	Група 2 (АСК) (n=50)
Антикоагулянти	50 (100,0 %)	50 (100,0 %)
Бета-блокатори: всього	50 (100,0 %)	49 (98,0 %)
в т.ч. селективні	45 (90,0 %)	43 (86,0 %)
Нітрати: Внутрішньовенні	33 (66,0 %)	36 (72,0 %)
Пероральні	32 (64,0 %)	43 (86,0 %)*
Інгібітори АПФ	43 (86,0 %)	37 (74,0 %)
Антагоністи кальція	8 (16,0 %)	9 (18,0 %)
Статини	34 (68,0 %)	27 (54,0 %)

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з групою 1

Додаток Д25

Лабораторні показники клінічного перебігу перших 7-10 діб ГКС (M±m)

Показник	Група 1 (ПАТТ) (n=50)	Група 2 (АСК) (n=50)
Лейкоцити крові ($\times 10^9/\text{л}$): 1 доба	$7,55 \pm 0,31$	$6,71 \pm 0,27$
7-10 доба	$6,48 \pm 0,35$	$6,10 \pm 0,29$
ШОЕ (мм/ч): 1 доба.	$8,43 \pm 0,69$	$9,18 \pm 0,71$
7-10 доба.	$13,25 \pm 1,67$	$15,61 \pm 1,57$
Фібриноген крові (г/дл): 1 доба	$3,15 \pm 0,09$	$3,21 \pm 0,11$
7 доба	$3,19 \pm 0,14$	$3,10 \pm 0,17$
С- реактивний протеїн (мг/л): 1 доба	$18,30 \pm 2,86$	$17,09 \pm 2,26$
7-10 доба	$11,10 \pm 1,63$	$12,50 \pm 1,79$
Гемоглобін крові (г/л): 1 доба	$137,3 \pm 1,85$	$133,5 \pm 1,64$
7-10 доба	$133,8 \pm 2,37$	$130,8 \pm 2,34$
Тромбоцити крові ($\times 10^9/\text{л}$): 1 доба	$228,9 \pm 13,3$	$215,7 \pm 14,3$
7-10 доба	$211,2 \pm 13,4$	$222,2 \pm 16,1$
Кліренс креатиніну, мл/хв, Cockcroft-Gault)	$89,24 \pm 4,36$	$88,50 \pm 4,46$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² , 1 доба (СКД-EPI)	$74,63 \pm 2,75$	$71,33 \pm 2,52$
АСТ (од/л): 1 доба	$33,29 \pm 6,73$	$36,52 \pm 4,85$
Вихідна концентрація КФК (од/л)	$322,2 \pm 99,9$	$208,1 \pm 37,8$
Пікова концентрація КФК (ед/л)	$411,8 \pm 77,2$	$333,4 \pm 98,3$
Загальний холестерин (ммоль/л): 1 доба	$5,84 \pm 0,27$	$6,15 \pm 0,21$
7-10 доба	$5,23 \pm 0,37$	$5,45 \pm 0,19$
Тригліцериди (ммоль/л): 1 доба	$2,06 \pm 0,24$	$2,34 \pm 0,22$
7-10 доба	$2,00 \pm 0,22$	$2,02 \pm 0,16$
Коефіцієнт атерогенності (у.е.): 1 доба	$4,15 \pm 0,34$	$5,00 \pm 0,41$
7-10 доба	$3,39 \pm 0,40$	$3,80 \pm 0,23$
ФВЛШ при надходженні (%): 1 доба	$53,9 \pm 1,1$	$55,4 \pm 1,6$
10 доба	$59,0 \pm 1,9$	$55,0 \pm 1,3$
КДІ при надходженні (мл/м ²): 1 доба	$52,7 \pm 1,5$	$56,5 \pm 2,8$
10 доба	$55,1 \pm 2,8$	$54,0 \pm 2,9$

Додаток Д26

Медикаментозна терапія протягом 12 місяців після розвитку ГКС у хворих груп співставлення

Показник	Група 1 (ПАТТ) (n=50)	Група 2 (АСК) (n=50)
Бета-блокатори	49 (98,0 %)	41 (82,0 %)
Нітрати	10 (20,0 %)	28 (56,0 %)**
Інгібітори АПФ	21 (42,0 %)	28 (56,0 %)
Дезагреганти	48 (96,0 %)	45 (90,0 %)
Статини	32 (64,0 %)	23 (46,0 %)

Примітка: ** - $p < 0,001$ в порівнянні з групою 1.

Додаток Д27

Показники клінічного перебігу 2 - 10 діб ГКС у хворих груп зіставлення

Показник	Група 1 (ПАТТ) (n=50)	Група 2 (АСК) (n=50)
Тривало рецидивуюча стенокардія	20 (40,0 %)	15 (30,0 %)
Рецидив інфаркту міокарда	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Персистуюча ЛШН	3 (6,0 %)	6 (12,0 %)
Патологічний зубець Q	9 (18,0 %)	11 (22,0 %)
Внутрішньоплуночкові блокади	3 (6,0 %)	2 (4,0 %)
Госпітальна смерть	0 (0,0 %)	2 (4,0 %)

Додаток Д28

Результати віддаленого спостереження (12 місяців після перенесеного ГКС) у хворих груп порівняння

Кінцева точка	Група 1 (ПАТТ) (n=50)	Група 2 (АСК) (n=50)
ССС/ІМ (КТ1)	4 (8,0 %)	9 (18,0 %)
ССС/ІМ/НС (КТ2)	8 (16,0 %)	17 (34,0 %)
ССС/ІМ/НС/СН (КТ3)	8 (16,0 %)	18 (36,0 %)*
ССС/ІМ/НС/СН/інсульт (КТ4)	8 (16,0 %)	18 (36,0 %)*

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з групою 1.

Характеристика вихідних даних хворих з ГКС, включених в аналіз (M±m)

Показник	ЧКВ в стаціонарі (n=50)	Без ЧКВ в стаціонарі (n=294)
Вік (роки)	57,7±1,2	59,1±0,6
Зріст (см)	173,5±1,2	170,9±0,5#
Вага (кг)	84,4±1,9	83,7±0,8
Чоловіча стать	41 (82,0 %)	215 (73,0 %)
ІМТ (кг/м ²)	28,0±0,5	28,6±0,2
ІМТ > 30 кг/м ²	18 (36,0 %)	82 (27,9 %)
Окружність талії (см)	99,4±1,8	99,4±0,7
Цукровий діабет	5 (10,0 %)	57 (19,4 %)
Артеріальна гіпертензія	40 (80,0 %)	232 (78,9 %)
Паління	17 (40,5 %)	101 (35,3 %)
ІХС в анамнезі	37 (74,0 %)	203 (69,0 %)
Інсульт в анамнезі	2 (4,0 %)	21 (7,1 %)
Кровотеча в анамнезі	4 (8,0 %)	17 (5,8 %)
Подагра	4 (8,0 %)	3 (1,0 %)*
ХСН I-II ст. в анамнезі	0 (0 %)	28 (9,5 %)*
Сімейний анамнез ССЗ	10 (20,0 %)	13 (4,4 %)**
Дисліпідемія	7 (14,0 %)	85 (28,9 %)*
Передня локалізація ураження	33 (66,0 %)	190 (66,2 %)
Депресія ST при надходженні до стаціонару	24 (48,0 %)	133 (45,2 %)
Елевація ST при надходженні до стаціонару	7 (14,0 %)	24 (8,2 %)
Інверсія з.Т при надходженні	264 (52,0 %)	168 (58,7 %)
Стійкий больовий синдром при надходженні	27 (54,0 %)	202 (68,9 %)
ГЛШН при надходженні	5 (10,0 %)	24 (8,2 %)
Клінічний діагноз ІМ	31 (62,0 %)	138 (46,9 %)
Рівень лейкоцитів крові (x10 ⁹ /л) доба	8,4±0,5	7,2±0,2*
ШКФ, мл/хв/1,73 м ² (СКД-EPI) 1-а доба	75,7±3,0	75,4±1,2
Гемоглобін крові (г/л) 1 доба	138,4±2,0	134,1±0,8*
Тромбоцити крові (x 10 ⁹ /л) 1 доба	230,1±12,5	209,1±5,8
Фракція викиду ЛПШ (%) 1 доба	54,8±1,6	53,2±0,7

Примітки: * - p<0,05 в порівнянні з групою ЧКВ,

** - p<0,01 в порівнянні з групою ЧКВ.

Додаток Д30

Характеристика вихідних даних хворих з ГКС, включених в аналіз (M±m)

Показник	ЧКВ в стаціонарі (n=50)	Без ЧКВ в стаціонарі (n=294)
Терапія госпітального періоду:		
Наркотичні анальгетики	14 (28,0 %)	35 (11,9 %)*
Бета-адреноблокатори	45 (90,0 %)	290 (98,6 %)*
Нітрати	23 (46,0 %)	248 (84,4 %)**
Низькомолекулярні гепарини	49 (98,0 %)	236 (80,3 %)*
Інгібітори АПФ	42 (84,0 %)	237 (80,6 %)
Статини	36 (72,0 %)	121 (41,2 %)**
Дані віддаленого (12 місяців) спостереження (кінцеві точки):		
ССС/ІМ(КТ1)	2 (4,0 %)	24 (8,2 %)
ССС/ІМ/НС (КТ2)	2 (4,0 %)	50 (17,0 %)*
ССС/ІМ/НС/СН (КТ3)	2 (4,0 %)	51 (17,3 %)*
ССС/ІМ/НС/СН/інсульт (КТ4)	2 (4,0 %)	53 (18,0 %)*

Примітки: * - $p < 0,01$ в порівнянні з групою ЧКВ,** - $p < 0,001$ у порівнянні з групою ЧКВ.

Додаток Д31

Характеристика вихідних даних хворих ГКС, включених в аналіз (М±m)

Показник	Вихідна група (n=344)	Вибірка (n=111)
Вік (роки)	58,9±0,5	58,5±0,9
Зріст (см)	171,2±0,4	172,1±0,9
Вага (кг)	83,8±0,7	83,6±1,3
Чоловіча стать	256 (74,4 %)	87 (78,4 %)
ІМТ (кг/м ²)	28,5±0,2	28,2±0,4
ІМТ > 30 кг/м ²	100 (29,1 %)	31 (27,9 %)
Окружність талії (см)	99,4±0,7	99,0±1,2
ХСН I-II ст. в анамнезі	28 (8,1 %)	3 (2,7 %)
Цукровий діабет	62 (18,0 %)	20 (18,0 %)
Артеріальна гіпертензія	272 (79,1 %)	87 (78,4 %)
Паління	124 (36,0 %)	41 (40,6 %)
ІХС в анамнезі	240 (69,8 %)	76 (68,5 %)
Інсульт в анамнезі	23 (6,7 %)	6 (5,4 %)
Кровотечення в анамнезі	21 (6,1 %)	8 (7,2 %)
Подагра	7 (2,0 %)	1 (0,9 %)
Передня локалізація ураження	223 (66,2 %)	81 (73,0 %)
Депресія ST при надходженні до стаціонару	157 (45,6 %)	53 (47,7 %)
Елевація ST при надходженні до стаціонару	31 (9,0 %)	8 (7,2 %)
Інверсія з.Т при надходженні	194 (56,4 %)	63 (56,8 %)
Стійкий больовий синдром при надходженні	228 (66,3 %)	73 (65,8 %)
ГЛШН при надходженні	29 (8,4 %)	9 (8,1 %)

Медикаментозна терапія хворих ОКС, включених в аналіз

Показник	Вихідна група (n=344)	Вибірка (n=111)
ЧКА/ стентування	61 (17,7 %)	37 (33,3 %)**
Антикоагулянти	336 (97,7 %)	111 (100,0 %)
Бета-блокатори	335 (97,4 %)	108 (97,3 %)
Нітрати: Внутрішньовенні пероральні	252 (73,3 %)	69 (62,2 %)*
	271 (78,8 %)	68 (61,3 %)**
Інгібітори АПФ	279 (81,1 %)	87 (78,4 %)
Дезагреганти: Аспірин тієнопіридини	343 (99,7 %)	111 (100,0 %)
	114 (33,1 %)	67 (60,4 %)**
Антагоністи кальцію	45 (13,1 %)	19 (17,1 %)
Статини	157 (45,6 %)	70 (63,1 %)**
Кардіопротектори	171 (49,7 %)	66 (60,0 %)

Примітка: - достовірні відмінності між групами обумовлені критеріями, які використовувались при формуванні груп

* - $p < 0,05$ в порівнянні з вихідною групою,

** - $p < 0,01$ в порівнянні з вихідною групою,

*** - $p < 0,001$ у порівнянні з вихідною групою.

Порівняльна характеристика вихідних даних груп порівняння, включених в аналіз ($M \pm m$)

Показник	Група 1 (n=37)	Група 2 (n=74)
Вік (роки)	57,1 $\pm$ 1,5	59,1 $\pm$ 1,2
Зріст (см)	174,1 $\pm$ 1,5	171,0 $\pm$ 1,1
Вага (кг)	83,6 $\pm$ 2,0	83,6 $\pm$ 1,6
Чоловіча стать	31 (83,8 %)	56 (75,7 %)
ІМТ (кг/м ²)	28,0 $\pm$ 0,5	28,6 $\pm$ 0,2
ІМТ > 30 кг/м ²	10 (27,0 %)	21 (28,4 %)
Окружність талії (см)	99,5 $\pm$ 1,9	98,7 $\pm$ 1,5
ХСН I-II ст. в анамнезі	1 (2,7 %)	3 (4,1 %)
Цукровий діабет	4 (10,8 %)	16 (21,6 %)
Артеріальна гіпертензія	29 (78,4 %)	58 (78,4 %)
Паління	12 (32,4 %)	29 (39,2 %)
ІХС в анамнезі	26 (70,3 %)	50 (67,6 %)
Інсульт в анамнезі	1 (2,7 %)	5 (6,8 %)
Кровотеча в анамнезі	4 (10,8 %)	4 (5,4 %)
Подагра	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)
Передня локалізація ураження	25 (67,6 %)	56 (75,7 %)
Депресія ST при надходженні до стаціонару	18 (48,6 %)	35 (47,3 %)
Елевація ST при надходженні до стаціонару	3 (8,1 %)	5 (6,8 %)
Інверсія з.Т при поступленні	20 (54,1 %)	43 (58,1 %)
Стійкий больовий синдром при надходженні	20 (54,1 %)	53 (71,6 %)
ГЛШН при надходженні	4 (10,8 %)	5 (6,8 %)

Госпітальна медикаментозна терапія груп порівняння, включених в аналіз

Показник	Група 1 (n=37)	Група 2 (n=74)
Антикоагулянти	37 (100,0 %)	74 (100,0 %)
Бета-блокатори: всього	36 (97,3 %)	72 (97,3 %)
в т.ч. селективні	32 (86,5 %)	64 (86,5 %)
Нітрати: Внутрішньовенні	21 (56,8 %)	49 (66,2 %)
Пероральні	21 (56,8 %)	47 (63,5 %)
Інгібітори АПФ	31 (83,8 %)	56 (75,7 %)
Дезагреганти: Аспірин	37 (100,0 %)	72 (97,3 %)
Тієнопіridини	30 (81,1 %)	37 (50,0 %)*
Антагоністи кальцію	7 (18,9 %)	10 (13,5 %)
Статини	24 (64,9 %)	46 (62,2 %)
Кардіопротектори	26 (70,3 %)	40 (54,1 %)

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з групою 1

Лабораторно-інструментальні показники клінічного перебігу перших 7-10 діб ГКС в групах зіставлення (М±m)

Показник	Група 1 (n=37)	Група 2 (n=74)
Лейкоцити крові (х 10 ⁹ /л): 1 доба	7,83 ± 0,39	7,77 ± 0,28
7-10 доба	7,38 ± 0,42	6,49 ± 0,26#
ШОЕ (мм/ч): 1 доба	9,27 ± 1,06	9,51 ± 0,65
7-10 доба	14,42 ± 1,99	13,74 ± 1,55
Фібриноген крові (г/дл): 1 доба	3,10 ± 0,11	3,29 ± 0,09
7 доба	2,92 ± 0,18	3,12 ± 0,16
С-реактивний протеїн (мг/л): 1 доба	14,69 ± 2,73	15,83 ± 2,01
7-10 доба	10,88 ± 1,82	11,23 ± 1,80
Гемоглобін кров (г/л): 1 доба	138,1 ± 2,35	136,1 ± 1,57
7-10 доба	132,4 ± 3,25	134,3 ± 2,32
Тромбоцити крові (х 10 ⁹ /л): 1 доба	221,1 ± 12,5	213,5 ± 8,90
7-10 доба	201,8 ± 9,18	196,6 ± 12,8
Кліренс креатиніна (мл/мин, Cockcroft-Gault) 1 доба	95,3 ± 6,16	89,74 ± 3,77
ШКФ 1 доба (мл/мин, СКД-ЕРІ)	77,04 ± 3,58	72,7 ± 2,53
АСТ (ед/л): 1 доба	32,46 ± 7,39	26,88 ± 1,93
Вихідна концентрація КФК (ед/л)	329,5 ± 74,4	257,8 ± 66,5
Пікова концентрація КФК (ед/л)	492,5 ± 99,0	239,3 ± 32,0
Загальний холестерин (ммоль/л): 1 доба	5,70 ± 0,24	6,10 ± 0,19
7-10 доба	5,24 ± 0,34	5,27 ± 0,20
Тригліцериди (ммоль/л): 1 доба	1,90 ± 0,22	2,42 ± 0,23
7-10 доба	1,93 ± 0,28	2,07 ± 0,12
ФВЛШ при надходженні (%): 1 доба	54,8±1,8	54,7±1,4
10 доба	58,9±5,4	52,6±1,5
КДІ при надходженні (мл/м ²): 1 доба	55,2±3,0	53,2±1,5
10 доба	54,2±3,3	58,3±1,7

**Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії
прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 12 міс після
перенесеного ГКСбпST на ЕКГ (27 ФР)**

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
Чоловіча стать	-0,46±0,26	0,078	—
Зворотня стенокардія	-1,18±0,33	<0,001	0,30 (0,16–0,59)
ІМ в анамнезі	0,60±0,24	0,015	1,8 (1,1–2,9)
Сімейний анамнез АГ	-1,82±1,03	0,077	—
Паління	-0,69±0,27	0,012	0,50 (0,29–0,86)
ХСН в анамнезі	-1,00±0,33	0,003	2,7 (1,4–2,2)
АТ засоби в анамнезі	0,97±0,25	<0,001	2,6 (1,6–4,3)
БАБ (до госп.)	0,60±0,25	0,014	1,8 (1,1–3,0)
АК (до госп.)	0,79±0,31	0,010	2,2 (1,2–4,0)
Нітрати (до госп.)	1,38±0,26	<0,001	4,0 (2,4–6,6)
іАПФ (до госп.)	0,56±0,25	0,025	1,7 (1,1–2,9)
Рецидив болю	0,95±0,25	<0,001	2,6 (1,6–4,2)
ІМ (госп. період)	2,30±0,69	0,001	9,9 (2,6–38,3)
Персистуюча ГЛШН	0,83±0,35	0,018	2,3 (1,2–4,5)
АК (госп. період)	0,89±0,32	0,005	2,4 (1,3–4,5)
ЧКВ (госп. період)	-0,99±0,49	0,044	0,37 (0,14–0,97)
Нітрати (госп. період)	0,026±0,036	0,453	—
Вік старше 65 років	0,93±0,25	<0,001	2,5 (1,6–4,2)
ЧКВ Q ІМ	0,61±0,24	0,012	1,8 (1,1–3,0)
АСК (госп. період)	0,96±0,25	<0,001	2,6 (1,6–4,3)
Рахунок за шкалою TIMI	0,92±0,19	<0,001	2,5 (1,7–3,6)
Рахунок за шкалою GRACE	0,65±0,18	<0,001	1,9 (1,3–2,8)
Вік, роки	0,045±0,014	0,001	1,05 (1,02–1,07)
ШОЕ (1 доба), мм/год	0,050±0,017	0,003	1,05 (1,02–1,09)
Лейкоцити (1 доба)×10 ⁹ /л	-0,11±0,06	0,06	—
Креатинін, мкмоль/л	0,012±0,005	0,010	1,01 (1,00–1,02)
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	-0,021±0,006	0,001	0,98 (0,97–0,99)

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику досягнення кінцевої точки КТ ССС/ІМ/НС через 36 міс після перенесеного ГКСбпST (41 ФР) для навчальної множини даних

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнту від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
Стать	-0,47±0,25	0,061	0,63 (0,39–1,02)
ВВС	-1,22±0,29	<0,001	0,30 (0,17–0,52)
ІМ в анамнезі	0,76±0,23	<0,001	2,1 (1,4–3,3)
Сімейний анамнез ССЗ	-1,07±0,65	0,096	–
Дисліпідемія в анамнезі	0,45±0,25	0,068	–
ЦД в анамнезі	1,05±0,30	<0,001	2,9 (1,6–5,2)
ХСН в анамнезі	1,11±0,35	0,002	3,0 (1,5–6,1)
АТ засоби в анамнезі	0,73±0,23	0,001	2,1 (1,3–3,3)
БАБ (до госп.)	0,51±0,23	0,028	1,7 (1,1–2,6)
АКК (до госп.)	0,43±0,30	0,157	–
Нітрати (до госп.)	0,95±0,23	<0,001	2,6 (1,6–4,1)
ІАПФ (до госп.)	0,50±0,24	0,033	1,7 (1,0–2,6)
АГ в анамнезі	0,74±0,29	0,012	2,1 (1,2–3,7)
Рецидив болю	0,89±0,24	<0,001	2,4 (1,5–3,9)
ІМ (госп. період)	1,54±0,69	0,025	4,7 (1,2–17,9)
ШЕС (на час виписки)	-1,98±1,03	0,054	–
ГЛШН (1 доба)	0,54±0,22	0,012	1,7 (1,1–2,6)
Персистуюча ГЛШН	1,26±0,37	0,001	3,5 (1,7–7,4)
Депресія сегмента ST	0,47±0,23	0,038	1,6 (1,0–2,5)
АКК (госп. період)	0,69±0,31	0,025	2,0 (1,1–3,7)
Нітрати (госп. період)	1,12±0,33	<0,001	3,1 (1,6–5,7)
ІАПФ (госп. період)	0,86±0,33	0,001	2,4 (1,2–4,5)
Нітрати в/в	0,73±0,27	0,007	2,1 (1,2–3,5)
ЧКВ (госп. період)	-1,11±0,41	0,007	0,33 (0,15–0,74)
TIMI вік	0,97±0,24	<0,001	2,6 (1,6–4,2)
ЧКВ Q IM	0,75±0,23	0,001	2,1 (1,3–3,3)
АСК (госп. період)	0,72±0,23	0,002	2,1 (1,3–3,2)
TIMI score	0,92±0,19	<0,001	2,5 (1,8–3,6)
GRACE score	0,79±0,18	<0,001	2,2 (1,5–3,2)
Вік	0,054±0,013	<0,001	1,06 (1,03–1,08)
САТ (10 доба)	0,042±0,013	0,001	1,04 (1,02–1,07)
ДАТ 10 доба	0,046±0,022	0,041	1,05 (1,00–1,09)
ШОЕ (1 доба)	0,066±0,017	<0,001	1,07 (1,03–1,11)
ШОЕ (10 доба)	0,032±0,014	0,020	1,03 (1,01–1,06)
Лейкоцити (1 доба)	-0,13±0,05	0,014	0,88 (0,79–0,97)
ХС ЛПНЩ (10 доба)	0,27±0,14	0,047	1,3 (1,0–1,7)
ШКФ	-0,019±0,006	0,002	0,98 (0,97–0,99)
Гемоглобін (1 доба)	-0,025±0,008	0,003	0,97 (0,96–0,99)
ФВ (1 доба)	-0,059±0,019	0,001	0,94 (0,91–0,98)
ТМШП (1 доба)	1,52±0,57	0,007	4,6 (1,5–13,8)
Фракція укорочення (10 доба)	-10,2±4,7	0,031	0,001 (0,000–0,398)

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику досягнення КТ ССС/ІМ/НС через 60 міс після перенесеного ГКСбпST для навчальної множини даних.

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності від 0, p	Показник ВШ (95 % ДІ)
Чоловіча Стать	$-0,81 \pm 0,25$	0,001	0,45 (0,27–0,73)
Зворотня стенокардія	$-0,93 \pm 0,25$	<0,001	0,39 (0,24–0,65)
ІМ в анамнезі	$0,50 \pm 0,22$	0,024	1,7 (1,1–2,6)
Дисліпідемія в анамнезі	$0,63 \pm 0,25$	0,012	1,9 (1,1–3,1)
ЦД в анамнезі	$0,94 \pm 0,31$	0,002	2,6 (1,4–4,7)
ХСН в анамнезі	$1,09 \pm 0,35$	0,002	3,0 (1,5–5,9)
АТ засоби в анамнезі	$0,67 \pm 0,22$	0,003	2,0 (1,3–3,0)
Нітрати в анамнезі	$0,92 \pm 0,22$	<0,001	2,5 (1,6–3,9)
АГ в анамнезі	$0,72 \pm 0,27$	0,008	2,1 (1,2–3,5)
Рецидив болю	$0,83 \pm 0,23$	<0,001	2,3 (1,4–3,6)
Наркотичні анагетика	$0,76 \pm 0,31$	0,016	2,1 (1,2–3,9)
МІ (госп. період)	$2,11 \pm 1,07$	0,049	8,2 (1,0–68)
ГЛШН (1 доба)	$0,43 \pm 0,21$	0,039	1,5 (1,0–2,3)
ГЛШН персистуюча	$0,95 \pm 0,38$	0,013	2,6 (1,2–5,5)
Інверсія зубця Т	$-0,52 \pm 0,23$	0,022	0,60 (0,38–0,93)
Депресія сегмента ST	$0,68 \pm 0,22$	0,002	2,0 (1,3–3,1)
АКК (госп. період)	$0,65 \pm 0,32$	0,044	1,9 (1,0–3,6)
Нітрати (госп. період)	$0,73 \pm 0,29$	0,013	2,1 (1,2–3,7)
ІАПФ (госп. період)	$0,80 \pm 0,29$	0,008	2,2 (1,3–3,9)
Нітрати таб. (госп. період)	$0,55 \pm 0,25$	0,030	1,7 (1,1–2,9)
Нітрати в/в (госп. період)	$0,28 \pm 0,14$	0,039	1,3 (1,0–1,7)
Вік старше 65 років	$0,84 \pm 0,24$	<0,001	2,3 (1,5–3,7)
ЧКВ Q ІМ	$0,50 \pm 0,22$	0,023	1,7 (1,1–2,6)
АСК (госп. період)	$0,67 \pm 0,22$	0,003	2,0 (1,3–3,0)
TIMI_score	$0,84 \pm 0,18$	<0,001	2,3 (1,6–3,3)
GRACE_score	$0,92 \pm 0,18$	<0,001	2,5 (1,8–3,6)
Вік	$0,055 \pm 0,012$	<0,001	1,06 (1,03–1,08)
ШОЕ (1 доба)	$0,053 \pm 0,017$	0,002	1,05 (1,02–1,09)
ХС ЛПНЩ (1 доба)	$0,26 \pm 0,11$	0,020	1,3 (1,0–1,6)
ШКФ	$-0,022 \pm 0,006$	<0,001	0,98 (0,97–0,99)
Гемоглобін (1 доба)	$-0,022 \pm 0,008$	0,004	0,98 (0,96–0,99)
Гемоглобін (10 доба)	$-0,023 \pm 0,009$	0,008	0,98 (0,96–0,99)
КДІ (1 доба)	$0,016 \pm 0,009$	0,069	1,01 (0,99–1,03)
КСІ (1 доба)	$0,038 \pm 0,015$	0,009	1,04 (1,01–1,07)
ФВ (1 доба)	$-0,056 \pm 0,018$	0,002	0,95 (0,91–0,98)

Додаток Ж

Акти впроваджень

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора
по науково-клінічній роботі
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.

«18» лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:

визначання категорії хворих з ГКСбпST високого ризику розвитку ускладнень у віддаленому періоді за допомогою 4-х факторної шкали, під час госпіталізації.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Довгань Н.В.

3. Джерело інформації: Стаття – Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевачії сегмента ST. Український медичний часопис. 2020, 3 (137), Т. 2: 42-47.

4. Де впроваджено: Відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

5. Строки провадження: серпень 2020 р. – лютий 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 22 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: застосування 4-х факторної шкали дозволяє визначити хворих високого ризику розвитку ускладнень у віддаленому періоді, після перенесеного ГКСбпST, та дає змогу попередити ці ускладнення під час госпіталізації шляхом більш агресивної тактики лікування.

Відповідальний за впровадження:

Зав. інтервенційної кардіології та
реперфузійної терапії
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»

«18» лютого 2021 р.



к.м.н. Левчук Н.П.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Київська міська
клінічна лікарня №5»
к.м.н. Казека В.Г.



« 11 » 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: визначення факторів ризику ускладненого госпітального перебігу у хворих з ГКСбпST під час госпіталізації.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Довгань Н.В.

3. Джерело інформації Довгань Н.В., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клинико-анамнестические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода. Український кардіологічний журнал. 2018;4:48-56.

4. Де впроваджено: кардіологічне відділення хворих на гострий інфаркт міокарда з палатою інтенсивної терапії, КНП «Київська міська клінічна лікарня №5»

5. Строки провадження: березень 2019 р. – грудень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 61 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: визначення факторів підвищеного ризику ускладненого перебігу госпітального періоду у хворих з ГКСбпST, дозволило зменшити кількість ускладнень під час перебування в стаціонарі цієї групи хворих, за рахунок більш активної тактики лікування.

Відповідальний за впровадження:

Зав. кардіологічного відділення
хворих на гострий інфаркт міокарда
з палатою інтенсивної терапії

« 11 » 12 2020 р.

д.м.н., проф. Батушкін В.В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора
по науково-клінічній роботі
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.

«16» лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** оцінка ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у віддаленому періоді за допомогою 4-х факторної шкали, у хворих з ГКСбпST, під час надходження до стаціонару.
- 2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Довгань Н.В.
- 3. Джерело інформації:** Стаття – Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевачії сегмента ST. Український медичний часопис. 2020, 3 (137), Т. 2: 42-47.
- 4. Де впроваджено:** Відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України
- 5. Строки провадження:** липень 2020 р. – лютий 2021 р.
- 6. Загальна кількість спостережень:** 41 випадки
- 7. Ефективність впровадження відповідно критеріям:** застосування 4-х факторної шкали дозволяє визначити хворих високого ризику розвитку ускладнень у віддаленому періоді після перенесеного ГКСбпST та дає змогу попередити ці ускладнення, шляхом направлення хворих цієї групи для проведення КВГ та хірургічного лікування.

Відповідальний за впровадження:

В.о.зав. відділенням реанімації та інтенсивної терапії
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»

«16» лютого 2021 р.



к.м.н. Корнацький Ю.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник головного
лікаря з медичної
частини

ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
Безпрозванна В.М.

«10» лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: виділення групи хворих високого ризику розвитку ССУ на протязі року після перенесеного ГКСбпST, за допомогою 4-х факторної шкали, які отримають найбільшу користь від активного лікування і реваскуляризації міокарда, виконаної під час первісного перебування в стаціонарі.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Довгань Н.В.

3. Джерело інформації: Стаття – Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевачії сегмента ST. Український медичний часопис. 2020, 3 (137), Т. 2 : 42-47.

4. Де впроваджено: терапевтичний стаціонар з інфарктними ліжками ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

5. Строки провадження: липень 2020 р. – січень 2021 р.

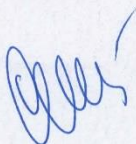
6. Загальна кількість спостережень: 38 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: виявлення групи хворих на ГКСбпST високого ризику виникнення ССУ протягом року для проведення більш агресивної тактики лікування в госпітальному періоді для запобігання розвитку небажаних ССУ у віддаленому періоді.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичного стаціонару з інфарктними ліжками ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

«10» лютого 2021 р.



к.м.н. Сопко О.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
Черкаського обласного
кардіологічного центру

Журба С.В.

підпис

« 02 » 02 20 21 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: оцінка ризику розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих з ГКСбпST у відділеному періоді при надходженні в стаціонар за допомогою 4-х факторної шкали.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Довгань Н.В.

3. Джерело інформації: Стаття – Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевачії сегмента ST. Український медичний часопис. 3 (137), Т. 2 – V/VI 2020.

4. Де впроваджено: відділення гострої коронарної недостатності та порушень ритму Черкаського обласного кардіологічного центру.

5. Строки провадження: вересень 2020 р. – січень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 38 випадки.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: впровадження результатів 4-х факторної шкали дозволило вже на першу добу ГКСбпST виявляти пацієнтів високого ризику розвитку ССУ та проводити відповідну корекцію терапії.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням гострої коронарної недостатності та порушень ритму Черкаського ОКЦ

« 02 » 02 20 21 р.

Прошак О.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Київська міська
клінічна лікарня швидкої медичної
допомоги»

Ткаченко О.А.

«28» XII 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**

Використання 4-х факторної шкали для визначення хворих високого ризику виникнення серцево-судинних ускладнень після перенесеного ГКСбпST у віддаленому періоді, при надходженні в стаціонар для вибору тактики лікування під час госпіталізації.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Довгань Н.В.

3. Джерело інформації: Стаття – Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевації сегмента ST. Український медичний часопис. 3 (137), Т. 2 – V/VI 2020.

4. Де впроваджено: відділення кардіології КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

5. Строки провадження: вересень 2020 р. – грудень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 32 випадки.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: корекція підходів до лікування в залежності від визначеного ризику дозволило покращити результати госпітального лікування та попередити розвиток у віддаленому періоді.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічним
відділенням КНП «Київська міська клінічна
лікарня швидкої медичної допомоги»

«28» XII 2020 р.

Руденко Л.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ"

Заступник директора КНП
«Олександрівська клінічна
лікарня м.Києва» Виконавчого
органу Київської міської ради
(КМДА)

Атаманенко О.А.

« 03 » 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**

використання чотирьохфакторної шкали для визначення ризику розвитку ССУ під час віддаленого спостереження, у хворих з ГКСбпST на момент госпіталізації для визначення тактики лікування.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Довгань Н.В.

3. Джерело інформації Стаття – Пархоменко О.М., Довгань Н.В., Шумаков О.В., О.С. Гур'єва О.С. Предиктори підвищення ризику несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів з гострим коронарним синдромом без стійкої елевачії сегмента ST. Український медичний часопис. 3 (137), Т. 2 – V/VI 2020.

4. Де впроваджено: відділення рентгеноваскулярної хірургії з кардіологічними ліжками.

5. Строки провадження: вересень 2020 р. – січень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 35 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: поліпшення прогнозу у хворих високого ризику завдяки більш агресивної тактики лікування.

Відповідальний за впровадження:

Зав.відділенням рентгеноваскулярної хірургії з кардіологічними ліжками.

« 03 » 02 2021 р.

Говоров А.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Київська міська
клінічна лікарня №1»
Іванько О.В.



20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** визначення ризику розвитку ускладненого перебігу госпітального періоду у хворих з ГКСбпST при надходженні в стаціонар для підбору тактики лікування.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Довгань Н.В.
3. **Джерело інформації** Довгань Н.В., Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клиничко-анамнестические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода. Український кардіологічний журнал. 2018;4:48-56.
4. **Де впроваджено:** відділення інтенсивної терапії загального профілю КНП «Київська міська клінічна лікарня №1»
5. **Строки провадження:** червень 2019 р. – листопад 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 56 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** застосування запропонованої тактики визначення ризику розвитку ускладненого перебігу госпітального періоду, дозволило попередити виникнення цих ускладнень та покращити результати лікування хворих з ГКСбпST.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням інтенсивної терапії
загального профілю КНП «Київська
міська клінічна лікарня №1»

Яременко М.О.
« 9 » 12 2020 р.