

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-195-9-15-23
УДК 616.127-005.8-07-085

КРАТКИЙ ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ 2017 Г. ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО МЕНЕДЖМЕНТУ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

А.Б. СУГРАЛИЕВ

Казахский национальный медицинский университет им С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан



Рекомендации Европейского Общества кардиологов (ЕОК) составляются на основании оценки всех имеющихся на момент написания существующих данных с целью оказания помощи практическому врачу в выборе наиболее эффективной тактики ведения каждого пациента, учитывая его состояние, соотношение пользы и риска назначаемой терапии, влияние выбранных методов диагностики и терапии на конечный результат. Целью разработанной рекомендации является поддержка врачей в принятии медицинской тактики в их повседневной практике. Однако окончательное решение в выборе медицинской тактики должно приниматься лечащим врачом индивидуально после обсуждения его с пациентом или родственниками больного.

Специалистам необходимо ознакомиться с полной версией данных рекомендаций и принять ее в процессе клинической оценки и проведении профилактических, диагностических или терапевтических стратегий. Рекомендации не снимают с врача индивидуальной ответственности в принятии правильных решений в конкретных клинических ситуациях, а также при назначении лекарственных препаратов и приборов.

Рекомендации 2017 г. Европейского общества кардиологов по ведению больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST основаны на уровне доказательств, полученных из результатов хорошо проведенных клинических исследований и в некоторых случаях на данных мнения экспертов.

Рабочая группа Европейского общества кардиологов приложила важные усилия для того, чтобы данные рекомендации были более согласованными с другими руководящими принципами или рекомендациями ЕОК и консенсусными документами, включая одновременно опубликованные обновленные рекомендации по двойной антитромбоцитарной терапии для согласованности в стратегиях ведения больных.

Ключевые слова: рекомендации, острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром.

Для цитирования: Сугралиев А.Б. Краткий обзор рекомендаций 2017 г. Европейского общества кардиологов по менеджменту инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Медицина (Алматы). – 2018. - №9 (195). – С. 15-23

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ST СЕГМЕНТІНІҢ ЖОҒАРЫЛАУЫМЕН ЖҮРЕТІН ИНФАРКТ МИОКАРДЫНЫҢ МЕНЕДЖМЕНТІ ЖӨНІНДЕ ЕУРОПАЛЫҚ КАРДИОЛОГТАР ҚОҒАМЫНЫҢ 2017 ЖЫЛ БОЙЫНША ҰСЫНЫСТАРЫНА ҚЫСҚАША ШОЛУ

А.Б. СУГІРӘЛИЕВ

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина Университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Еуропалық кардиологтар қоғамының ұсыныстары осы кезге дейін жинақталған барлық деректерді бағалау негізінде жасалады, ондағы мақсат, практикадағы дәрігерге әр пациентті қарауда анағұрлым тиімді тактиканы пайдалануға ықпал ету, яғни оның жағдайы, тағайындалған терапияның пайдасы мен тәуекелділігінің ара қатынасы, диагноз қою үшін іріктелген әдістері, терапияның түпкілікті нәтижесі ескерілетіндей көмек көрсету болып табылады.

Әзірленген ұсыныстың мақсаты дәрігерлерге күнделікті практикада медициналық тактика таңдау кезінде түпкілікті шешім қабылдауға қолдау жасау. Алайда медициналық тактиканы таңдауда түпкілікті шешімді емдеуші дәрігер дербес түрде, оны пациентпен, не науқастың туысқандарымен талқылаған соң қабылдауға тиіс.

Мамандар берілген ұсыныстардың толық версиясымен танысып, оны клиникалық бағалау процесі кезінде және профилактикалық, диагностикалық немесе терапевтикалық стратегияларды жүргізу кезінде қабылдауы шарт. Ұсыныстар дәрігерді нақты клиникалық жағдайларда және дәрілік препараттар мен құралдарды тағайындауда дұрыс шешім қабылдауға қатысты жеке жауапкершіліктен босатпайды.

ST сегментінің жоғарылауымен жүретін инфаркт миокардының менеджменті жөнінде Еуропалық кардиологтар қоғамының 2017 жыл бойынша ұсыныстары жақсы жүргізілген клиникалық зерттеулер нәтижесінен алынған дәлелдер деңгейіне негізделген, кейбір жағдайларда сарапшылардың пікірлері ескерілген.

Еуропалық кардиологтар қоғамының жұмыс тобы бұл ұсыныстардың аталмыш қоғамның басқа басқарушы қағидаларымен және консенсустық құжаттарымен анағұрлым үйлесімділікте болуына бар күшін салды, сонымен қатар онда науқастарды жүргізу стратегиясына келістіру үшін қосарлы антитромбоцитарлы терапия жөніндегі жария етілген жаңаланған ұсыныстар көзделген.

Негізгі сөздер: ұсыныстар, жіті инфаркт миокарды, жіті коронарлы синдром.

Контакты: Сугралиев
Ахметжан Бегалиевич,
заведующий кафедрой
внутренних болезней 1
Казахского национального
медицинского университета
им. С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, 050000, ул Толе
би, 94. E-mail: Sugraliyev.a@
kaznmu.kz

Contacts: Akhmetzhan
B Sugraliyev, Head of the
Department of Internal Diseases
of Asfendiyarov Kazakh National
Medical University, 94, Tole bi str.,
050000, Almaty, Kazakhstan,
E-mail: Sugraliyev.a@kaznmu.kz
Asugraliyev@gmail.com

Принято 30.09.2018

SUMMARY

BRIEF REVIEW OF THE 2017 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS PRESENTING WITH ST-SEGMENT ELEVATION

AB SUGRALIYEV

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

The recommendations of the European Society of Cardiology (ESC) are based on an assessment of all a existing data at the time of writing in order to assist the practitioner in choosing the most effective tactics for each patient, taking into account his condition, the relationship between the benefits and risks of the prescribed therapy, the effect of the selected diagnostic methods and therapies on the final result. The goal of the developed recommendation is to support doctors in taking medical strategies in their daily practice. However, the ESC Guidelines do not override in any way whatsoever the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition.

It is highly recommended to read full version and take the ESC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic or therapeutic medical strategies. ESC Guidelines do not override in any way whatsoever the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient or the patient's caregiver where appropriate and/or necessary.

2017 ESC Guidelines the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation is based on the level of evidence obtained from the results of well-conducted clinical studies and expert opinion data.

The present Task Force has made an important effort to be as aligned as possible with the other ESC Guidelines and consensus documents, including the simultaneously published update on dual antiplatelet therapy, for consistency in the ESC Guidelines strategy.

Keywords: guidelines, acute myocardial infarction, acute coronary syndromes.

For reference: Sugraliyev AB. Brief review of the 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;9(195): 15-23 (In Russ.). DOI 10.31082/1728-452X-2018-195-9-15-23

Основные изменения в новых рекомендациях 2017 г. Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСП ST) состоят из трех блоков:

1. Изменение существующих подходов лечения;
2. Внедрение новых рекомендаций и
3. Новые пересмотренные концепции лечения больных с ИМСП ST [1].

Известно, что первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является предпочтительной реперфузионной стратегией у пациентов с ИМСП ST в течение

12 часов после начала симптомов при условии, что процедура может быть выполнена оперативно (т.е. в течение 120 мин. после установления диагноза ИМСП ST) опытной командой. Результаты неоднократных рандомизированных клинических исследований, проведенных в опытных центрах с большими объемами процедур, показали превосходство стратегии первичного ЧКВ над стратегией фибринолитической терапии в снижении смертности, повторного инфаркта или инсульта в случае проведения процедуры в определенных временных интервалах [2, 3, 4].

Таблице 1 - Основные изменения в существующих подходах лечения

Стратегия	Уровень 2012	Уровень 2017	Исследование
Радиальный доступ предпочтительнее	IIa	Ia	MATRIX
Лекарственно-покрытые стенты предпочтительнее непокрытых стентов	IIa	Ia	COMFORTABLE AMI, EXAMINATION, NORSTENT
Полная реваскуляризация	III	IIa	PRAMI, CvLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI (Compare-Acute)
Аспирация тромба	IIa	III	TOTAL и TASTE
Бивалирудин	Ia	IIa	MATRIX, HEAT-PPCI
Эноксарин	IIb	IIa	ATOLL, метаанализ
Ранняя выписка из стационара	IIb	IIa	
Кислород		Ia	AVOID, DETO2X
Тенектеплаза		Ib	STREAM

Как видно из таблицы 1, в новых рекомендациях подчеркивается важность предпочтительного использования радиального доступа. В результате нескольких клинических исследований были представлены убедительные доказательства преимуществ лучевого доступа в качестве приоритетного доступа у пациентов с ОКС при проведении процедуры первичного ЧКВ опытными специалистами, владеющими техникой радиального доступа.

Радиальный доступ предпочтительнее бедренного доступа во время ЧКВ [5].

Лекарственно-покрытые стенты предпочтительнее непокрытых стентов.

В рекомендациях со ссылкой на результаты последних исследований **COMFORTABLE AMI, EXAMINATION, NORSTENT** имеется утверждение, что новое поколение покрытых стентов DES имеет большую безопасность при прежней или даже более высокой эффективности по сравнению с DES первого поколения, в частности, в отношении снижения риска развития тромбоза стента и рецидивирующего ИМ. Кроме того, стенты нового поколения DES превосходят BMS у пациентов с ОИМ, главным образом, с точки зрения необходимости повторного вмешательства и снижения смертности от всех причин в группе больных DES по сравнению с BMS [6, 7, 8].

Полная реваскуляризация. В прошлых руководящих документах по ИМСП ST отмечалось, что реваскуляризация должна касаться, прежде всего, инфаркт-связанной артерии (ИСА) при наличии многососудистого поражения на основании более низких показателей восстановления сегмента ST и более неблагоприятных прогнозов, включая смертность, у пациентов, перенесших срочную многососудистую реваскуляризацию, по сравнению с больными, которым проводили ЧКВ только ИСА [1].

В четырех рандомизированных клинических исследованиях проводилась сравнительная оценка ЧКВ только ИСА с полной реваскуляризацией **PRAMI, CvLPRIT, DANAMI-3-PRIMULTI (Compare-Acute)** [9, 10, 11]. Показанием для проведения ЧКВ с полной реваскуляризацией были выявленные с помощью ангиографии значимые поражения - $\geq 50\%$ стенозы коронарных артерий (PRAMI) [9], $\geq 70\%$ стенозы (CvLPRIT) [10] или по данным фракционного резервного потока (ФРП) (DANAMI-3-PRIMULTI и Compare-Acute) [11]. Показатели первичной точки исследования (составные компоненты различных конечных точек) были значительно снижены в группе полной реваскуляризации по данным всех четырех исследований. Показатели общей смертности статистически не отличались между собой во всех этих четырех исследованиях. Повторная реваскуляризация была значительно снижена в группе полной реваскуляризации в PRAMI, DANAMI-3-PRIMULTI исследованиях, а также в Compare-Acute исследовании. Нефатальные ИМ были уменьшены в группе ЧКВ не ИСА только в исследовании PRAMI. На основании полученных данных в этих исследованиях в новых рекомендациях указывается необходимость обсуждения реваскуляризации не-ИСА у больных с ИМСПСТ с многососудистыми поражениями до выписки из больницы. Оптимальное время для реваскуляризации (срочная по сравнению с поэтапной) не было достаточно изучено и

никакие рекомендации в пользу немедленного или ступенчатого проведения ЧКВ при многососудистом поражении не были сформулированы [9, 10, 11]. Таким образом, необходимость полной реваскуляризации при многососудистых поражениях в новых рекомендациях увеличена с III класса доказательств до II класса [1].

Аспирация тромба. Результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований **TOTAL [12]** и **TASTE [13]**, которые адекватно рассчитывали вероятную возможность превосходства рутинной ручной аспирации тромба по сравнению с обычной процедурой ЧКВ, показали отсутствие какой-либо пользы рутинной мануальной аспирации тромба на клинические результаты по сравнению с обычной стратегией, в то же время показали увеличение риска развития инсульта в группе больных, которым проводили рутинную тромбэктомии.

Исходя из этих данных и результатов недавнего мета-анализа [14], в новых рекомендациях указывается, что проведение рутинной аспирации тромба нецелесообразно, т.е. переведено со II класса доказательств в III класс, т.е. не рекомендуется, однако в случаях большого остаточного тромботического поражения после открытия сосуда с помощью направляющего катетера или баллона возможно рассмотреть аспирацию тромба.

Класс доказательств применения Бивалирудина снижен с уровня Ia до IIa. Согласно результатам мета-анализа отсутствуют преимущества бивалирудина по сравнению с нефракционированным гепарином (НФГ) в отношении снижения смертности и снижения риска развития больших кровотечений, в то же время увеличивается риск развития острого тромбоза стента [15]. Результаты недавнего исследования **MATRIX** показали, что применение бивалирудина не уменьшает частоту компонентов первичной конечной точки (компонентов смерти, ИМ или инсульта) по сравнению с НФГ [16]. Исходя из этих данных, необходимо рассмотреть применение бивалирудина при ИМСПСТ, особенно у пациентов с высоким риском и у пациентов с гепарининдуцированной тромбоцитопенией [1].

Класс доказательств применения эноксапарина остался на прежнем уровне, но изменился уровень доказательств с уровня IIb на уровень IIa на основании результатов исследования ATOLL и метаанализа. При этом результаты исследования ATOLL не показали достоверного снижения компонентов первичной конечной точки в виде смертности в течение 30 дней, ИМ, осложнений во время процедуры или развития серьезного кровотечения при применении эноксапарина (снижение относительного риска на 17%, $P = 0,063$) по сравнению с НФГ, в то же время отмечалось снижение основных компонентов вторичной конечной точки: смерти, рецидивирующего ИМ или ОКС или необходимости проведения срочной реваскуляризации [17].

Продолжительность пребывания или ранняя выписка после ЧКВ. Оптимальная продолжительность пребывания больного в отделениях интенсивной коронарной патологии должна быть определена на индивидуальной основе согласно уровню сердечного риска, сопутствующего заболевания, функционального статуса и социальной поддержки. Проведение всеобщей успешной реперфузии

и знание коронарной анатомии привели к постепенному сокращению продолжительности пребывания больных после ИМСПСТ со значительным снижением смертности на 30-е сутки, т.е. ранняя выписка из больницы не сопровождается ростом поздней смертности [18, 19]. При этом пациенты с низким риском после успешного первичного ЧКВ и полной реваскуляризации могут быть безопасно выписаны из больницы на 2-е или 3-и сутки после ЧКВ [18,19]. Кандидаты для ранней выписки после ИМСПСТ могут быть легко идентифицированы при учете простых шкал [например, критерия РАМИ-II после первичного ЧКВ [18]. Согласно критерию РАМИ-II, к пациентам низкого риска относят больных в возрасте <70 лет с ФВЛЖ >45%, одно- или двухсосудистым поражением, успешно проведенным ЧКВ и отсутствием постоянной аритмии.

Не рекомендуется рутинное применение кислорода. Имеются некоторые доказательства, свидетельствующие о том, что гипероксия может быть вредна у пациентов с неосложненным ИМ, т.к., по-видимому, усиливает повреждение миокарда [20]. Применение кислорода показано у пациентов с гипоксией с насыщением артериальной крови кислородом (SaO₂) <90%. Таким образом, рутинное применение кислорода не рекомендуется, когда уровень SaO₂ составляет ≥90% [21]. Важно отметить, что уровни рекомендаций не изменились, но имеется важная информация относительно отсутствия эффекта использования при уровне сатурации кислорода выше 90%. В этих случаях не стоит использовать кислород из-за экономической нецелесообразности [1].

Фибринолитическая терапия - важная стратегия реперфузии в группе больных, которым первичное ЧКВ не может быть выполнено в течение 12 часов после начала клинических симптомов, если первичное ЧКВ не может быть выполнено в течение 120 минут с момента диагностики ИМСПСТ и при отсутствии противопоказаний. При позднем обращении пациентов (особенно после 3 часов) [1, 21] необходимо постараться как можно быстрее перепра-

вить больных для проведения первичного ЧКВ. Предпочтительным является применение фибрин-специфического препарата в виде однократной болюсной дозы тканевого активатора плазминогена теноктеплазы (TNK-tPA) согласно весу пациента в догоспитальных условиях, что является более безопасным в плане предотвращения кровотечений за исключением кровотечения нецеребрального происхождения и необходимости переливания крови [1, 21].

Важные новые изменения, которые внесены в рекомендации 2017 Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСП ST), представлены в таблице 2 [1].

Как видно из таблицы 2, новые рекомендации касаются прежде всего важности применения дополнительной липидснижающей терапии, если не достигается целевой уровень холестерина - липопротеида низкой плотности (ХС-ЛПНП). В основе этих данных лежат результаты метаанализа исследований, которые сравнивали стратегию более интенсивного снижения уровня ХС-ЛПНП с менее интенсивным снижением с помощью статинов, показавшие, что более интенсивная терапия статинами дает большее снижение рисков сердечно-сосудистой смерти, частоты нефатального инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и коронарной реваскуляризации. Снижение ХС-ЛПНП на каждый 1,0 ммоль/л способствует снижению риска, которое похоже на пропорциональное снижение рисков, полученное в клинических исследованиях со статинами в сравнении с контролем [1, 22]. Поэтому статины рекомендуются всем пациентам с ОИМ независимо от концентрации холестерина при поступлении. Липидснижающую терапию следует начинать как можно раньше, так как это увеличивает приверженность к лечению пациентов после выписки. Кроме того, применение высокоинтенсивных статинов дает раннюю и устойчивую клиническую пользу для пациента [23]. Интенсивность терапии статинами должна быть повышена у пациентов, которые получали до поступления в больницу статины низкой или

Таблица 2 - Новые рекомендации 2017

Новые рекомендации	Уровень	Исследования
Необходимость дополнительной липидснижающей терапии при уровне ХС-ЛПНП ≥1,8 ммоль/л (≥70 мг/дл), несмотря на прием статинов с максимальной переносимостью	IIa	IMPROVE-IT, FOURTIER
Необходимость полной реваскуляризации во время индексного первичного ЧКВ у пациентов в состоянии кардиогенного шока	IIa	Мнение экспертов
Применение нового инъекционного антитромбоцитарного препарата Кангрелор, если ранее не было приема ингибитора P2Y12 рецепторов	IIb	CHAMPION
Перевод на мощный ингибитор P2Y12 рецепторов через 49 ч после фибринолиза	IIb	Мнение экспертов
Увеличение продолжительности приема тикагрелора до 36 мес у пациентов с высоким риском	IIb	PEGASUS-TIMI 54
Необходимость применения полиприла для улучшения приверженности	IIb	FOCUS
Нецелесообразности рутинного использования отложенного стентирования	III	DANAMI 3-DEFER

средней интенсивности, за исключением больных с непереносимостью терапии высокоинтенсивными статинами или другими характеристиками, которые могут влиять на безопасность больного [1, 22-25]. Целью лечения является снижение концентрации ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л (менее <70 мг/дл) или, по меньшей мере, на 50% уровня ХС-ЛПНП, если исходный уровень ХС-ЛПНП составляет 1,8-3,5 ммоль/л. Использование в терапии статинов низкой интенсивности следует рассматривать у пожилых пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов от статинов (например, у пожилых людей, у больных с печеночными или почечными нарушениями, наличие предыдущих побочных эффектов или потенциальное нежелательное взаимодействие с необходимой сопутствующей терапией). После ИМ липидный профиль проходит через фазовые изменения с небольшим снижением уровня общего холестерина, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП, но с увеличением уровня триглицеридов в течение первых 24 ч. [1]. Тощаковый уровень липидного профиля должен быть определен как можно раньше после поступления больных с ИМСПСТ, так как уровни общего ХС и ХС-ЛПВП претерпевают небольшие суточные колебания, а изменение ХС-ЛПНП составляет 10% [1]. Уровни липидов следует повторно оценивать через 4-6 недель после ОКС и определить, были ли целевые уровни липидов достигнуты, и оценить вопросы безопасности, после чего необходимо соответствующим образом провести коррекцию дальнейшего приема липидоснижающей терапии. Результаты исследований с высокими дозами аторвастатина и симвастатина [1, 23, 24, 25] свидетельствуют в пользу отнесения этих статинов в группу статинов высокой интенсивности.

У пациентов с непереносимостью какой-либо дозы статина необходимо рассмотреть лечение с помощью эзетимиба.

Последние данные из I-III фазы клинических исследований показывают, что ингибиторы пропротеин-конвертазы субтилизина / кексина типа 9 (PCSK9) уменьшают уровень ХС-ЛПНП до 60% как в виде монотерапии, так и комбинации со статинами, а также оказывают благотворное влияние на уровень триглицеридов и ХС-ЛПВП [26, 27, 28]. Результаты исследования **FOURIER показали**, что дополнительное применения инъекции эволокумаба уменьшило число сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или необходимости проведения коронарной реваскуляризации на 15% в относительной частоте и на 1,5% в абсолютной частоте. При этом не было различий в отношении смертности от всех причин или смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и не было никакой значимой разницы в частоте развития неблагоприятных событий [29]. Учитывая умеренный эффект в течение 2 лет и отсутствие снижения смертности, применение данной группой препаратов должно по-прежнему ограничиваться лишь выбранными пациентами высокого риска. Основываясь на этом относительно ограниченном количестве

доказательств, клиницисты должны рассмотреть вопрос о добавлении в лечение препаратов нестатинового ряда у пациентов высокого риска, у которых невозможно достижение целевых уровней липидов после ИМСПСТ, несмотря на прием максимально переносимой и допустимой дозы статина [1].

Вторым новым компонентом в рекомендациях указывается необходимость проведения немедленной реперфузии, по возможности, с помощью первичного ЧКВ [30, 31] и полной реваскуляризации в случае многососудистого поражения коронарных сосудов у больных с кардиогенным шоком. Кроме того, пациентов с самым высоким риском развития шока целесообразно транспортировать в ранние сроки в третичные или специализированные центры до начала гемодинамической нестабильности для оказания специализированной помощи. Компоненты антитромботической терапии не отличаются по составу у таких больных с ИМСПСТ.

Рекомендации по ведению больных с кардиогенным шоком при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Рекомендации	Класс	Уровень
Показано проведение немедленного ЧКВ больным с кардиогенным шоком, если анатомия коронарных сосудов является подходящей для этого. В случае не подходящей для ЧКВ анатомии коронарных сосудов или при неудачном ЧКВ рекомендуется проведение срочного КШ.	I	B

В новых рекомендациях указывается необходимость применения нового сильного и обратимого ингибитора P2Y₁₂ рецепторов, который обладает быстрым начальным эффектом, и его действие прекращается после прекращения инфузии препарата. При этом установлено, что применение кангрелора уменьшает перипроцедуральные ишемические осложнения ценой повышенного риска кровотечения [32]. Поэтому необходимо рассмотреть возможность применения кангрелора у пациентов, которые не получили предварительно пероральные ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов во время проведения ЧКВ или у тех, кто не в состоянии принимать пероральные препараты.

У пациентов, кому проводили фибринолитическую терапию с последующим ЧКВ, рекомендуется применение ДАТТ в течение 12 месяцев. Клопидогрел является препаратом выбора из ингибиторов P2Y₁₂ в качестве компонента вспомогательной терапии после фибринолизиса. у пациентов, которым уже проведено ЧКВ после фибринолизиса. Согласно мнению экспертов, по истечении безопасного периода (произвольно установлено 48 ч) возможно применение более интенсивных ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов без увеличения риска при наличии определенного преимущества над клопидогрелом, как в условиях проведения первичного ЧКВ [1].

Длительность применения ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов была увеличена с 12 месяцев до 36 месяцев на основании результатов исследования **PEGASUS TIMI 54**. При этом на фоне тикагрелора 60 мг (но не 90 мг) плюс аспирин статистически значимо снижался риск инсульта по сравнению с монотерапией аспирином при значимом увеличении риска кровотечений [33].

Проблема приверженности к лечению. Низкая приверженность к лечению является важным барьером в достижении оптимальных целевых значений АД, что сопровождается худшими результатами [34]. Запоздалое амбулаторное наблюдение после ОИМ приводит к худшей краткосрочной и долгосрочной приверженности лекарственной терапии [35]. В метаанализе с 376 162 пациентами приверженность к сердечно-сосудистым лекарственным препаратам составила около 57% после медианы наблюдения в 2 года [36]. Общеизвестно, что приверженность определяется комплексом взаимосвязанных между собой факторов, таких как: социально-экономические, связанные с лекарственными препаратами, связанные с болезненным состоянием, связанные с системой здравоохранения и связанные непосредственно с пациентом [37]. Стратегией по улучшению приверженности является использование комбинации фиксированных доз или полипилла, содержащего ключевые препараты для снижения СС риска, препарата для приема 1 раз в день [38, 39]. Единственным исследованием, посвященным пациентам после ИМ, является недавнее исследование 2-й фазы комбинированного препарата с фиксированной дозой для

вторичной сердечно-сосудистой профилактики (FOCUS) [40], в котором 695 пациентов после ИМ были рандомизированы на группу с обычной терапией и группу с приемом полипилла [полипилл, содержащий аспирин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл) и статин (симвастатин)]. В этом исследовании через 9 месяцев наблюдения группа полипилла продемонстрировала более высокую приверженность в сравнении с группой, получавшей отдельные лекарства. Требуется проведение больших клинических исследований для подтверждения клинической пользы вторичной профилактики. Несмотря на то, что низкая приверженность была признана повсеместной проблемой, специалисты здравоохранения и пациенты должны знать об этой проблеме и оптимизировать взаимопонимание, предоставляя четкую информацию, упрощая схемы лечения, стремясь к совместному принятию решений и проводя повторный мониторинг и обратную связь.

Поведенческие аспекты после ИМ с подъемом сегмента ST

Рекомендации	Класс	Уровень
Необходимо рассмотреть использование полипилла и комбинированной терапии для повышения приверженности к лекарственной терапии	IIb	B

Таблица 3 - Пересмотренные концепции в новых рекомендациях 2017 г. Европейского общества кардиологов по менеджменту инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

<p>MINOCA И ИНДИКАТОРЫ КАЧЕСТВА (Инфаркт миокарда при отсутствии обструктивных поражений коронарных артерий):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Данному термину посвящена новая глава.
<p>ВЫБОР СТРАТЕГИИ И ОТСРОЧКИ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ясное понимание первого медицинского контакта с врачом (ПМК). Это начало времени, когда пациент был первоначально осмотрен врачом, парамедиком или медицинской сестрой или другим обученным персоналом по оказанию СМП, кто в состоянии сделать и расшифровать ЭКГ и оказать первую медицинскую помощь (например, проведение дефибрилляции). ПМК может быть на догоспитальном этапе или в больнице в случае самостоятельного обращения пациента в больницу (т.е. в отделении скорой помощи). • Определение «точки 0» для выбора реперфузионной стратегии (т.е. отсчет времени для стратегии начинается от момента «постановки диагноза ИМСПСТ». • Предпочтение ЧКВ перед стратегией фибринолитической терапии, когда ожидаемый интервал между постановкой «диагноза ИМСПСТ» до восстановления ИСА составляет ≤120 минут. • Максимальный интервал от момента постановки «диагноза ИМСПСТ» до болюса фибринолизиса - 10 минут • Термин «От двери до баллона» из рекомендации удален.
<p>• СРОКИ РУТИННОГО ОТКРЫТИЯ ИСА 0-12 ч (I класс) 12-48 ч (IIa класс) 48 ч (III класс)</p>
<p>• ЭКГ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ: Блокада левой и правой ножек пучка Гиса считается равнозначной для рекомендации срочной ангиографии при наличии симптомов ишемии</p>
<p>• ВРЕМЯ ФИБРИНОЛИЗИСА ДО АНГИОГРАФИИ: Установленный период составляет 2-24 ч после успешного фибринолизиса</p>
<p>• ПАЦИЕНТЫ НА АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ • Представлена тактика ведения в остром периоде и в хроническую фазу.</p>

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Автор не получал гонорар за статью.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acutemyocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *European Heart Journal*. – 2017. – P. 1–66. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- 2 Zijlstra F., Hoorntje J.C., de Boer M.J., Reiffers S. et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 341(19). – P. 1413–1419
- 3 Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361(9351). – P. 13–20
- 4 Widimsky P., Budesinsky T., Vorac D. et al. 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2 // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24(1). – P. 94–104
- 5 Valgimigli M., Gagnor A., Calabro P. et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385(9986). – P. 2465–2476
- 6 Raber L., Kelbaek H., Ostojic M. et al. COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308(8). – P. 777–787
- 7 Sabate M., Cequier A., Iniguez A. et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9852). – P. 1482–1490
- 8 Bona K.H., Mannsverk J., Wiseth R. et al. NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease // *N Engl J Med*. – 2016. – Vol. 375(13). – P. 1242–1252
- 9 Wald D.S., Morris J.K., Wald N.J. et al. PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369(12). – P. 1115–1123
- 10 Gershlick A.H., Khan J.N., Kelly D.J. et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65(10). – P. 963–972
- 11 Engstrom T., Kelbaek H., Helqvist S. et al. DANAMI-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386(9994). – P. 665–671
- 12 Jolly S.S., Cairns J.A., Yusuf S. et al. TOTAL Investigators. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36(35). – P. 2364–2372
- 13 Frobert O., Lagerqvist B., Olivecrona G.K. et al. TASTE Trial. Thrombus aspiration during STsegment elevation myocardial infarction // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369(17). – P. 1587–1597
- 14 Jolly S.S., James S., Dzavik V. et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135(2). – P. 143–152
- 15 Capodanno D., Gargiulo G., Capranzano P. et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. – 2016. – Vol. 5(3). – P. 253–262
- 16 Leonardi S., Frigoli E., Rothenbuhler M. et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in patients with acute coronary syndromes

REFERENCES

- 1 Ibanez B, James S, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acutemyocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2017;1–66. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
- 2 Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, Reiffers S, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1999;341(19):1413–9
- 3 Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13–20
- 4 Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. 'PRAGUE' Study Group Investigators. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2. *Eur Heart J*. 2003;24(1):94–104
- 5 Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465–76
- 6 Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, et al. COMFORTABLE AMI Trial Investigators. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA*. 2012;308(8):777–87
- 7 Sabate M, Cequier A, Iniguez A, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9852):1482–90
- 8 Bona K, Mannsverk J, Wiseth R, et al. NORSTENT Investigators. Drug-eluting or bare-metal stents for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1242–52
- 9 Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. PRAMI Investigators. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1115–23
- 10 Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963–72
- 11 Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. DANAMI-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665–71
- 12 Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. TOTAL Investigators. Stroke in the TOTAL trial: a randomized trial of routine thrombectomy vs. percutaneous coronary intervention alone in ST elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2015;36(35):2364–72
- 13 Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. TASTE Trial. Thrombus aspiration during STsegment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(17):1587–97
- 14 Jolly SS, James S, Dzavik V, et al. Thrombus aspiration in ST-segment-elevation myocardial infarction. An individual patient meta-analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation*. 2017;135(2):143–52
- 15 Capodanno D, Gargiulo G, Capranzano P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with STEMI undergoing primary PCI: An updated meta-analysis of 10,350 patients from five randomized clinical trials. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5(3):253–62
- 16 Leonardi S, Frigoli E, Rothenbuhler M, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in patients with acute coronary syndromes managed invasively with and without ST elevation (MATRIX): randomised controlled trial. *BMJ*. 2016;354:i4935.

managed invasively with and without ST elevation (MATRIX): randomised controlled trial // *BMJ*. – 2016. – Vol. 354:i4935.

17 Montalescot G., Zeymer U., Silvain J. et al. ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for STelevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378(9792). – P. 693–703

18 Grines C.L., Marsalese D.L., Brodie B. et al. Safety and costeffectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction // *J Am Coll Cardiol*. – 1998. – Vol. 31(5). – P. 967–972

19 De Luca G., Suryapranata H., van't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje J.C. et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109(22). – P. 2737–2743

20 Stub D., Smith K., Bernard S. et al. Air versus oxygen in ST segment-elevation myocardial infarction // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131(24). – P. 2143–2150

21 Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 368(15). – P. 1379–1387

22 Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376(9753). – P. 1670–1681

23 Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur Heart J*. – 2016. – Vol. 37(29). – P. 2315–2381

24 Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – Vol. 64(5). – P. 485–494

25 LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D. et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 352(14). – P. 1425–1435

26 Zhang X.L., Zhu Q.Q., Zhu L. et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials // *BMC Med*. – 2015. – Vol. 13. – P. 123

27 Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372(16). – P. 1500–1509

28 Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372(16). – P. 1489–1499

29 Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol. 376(18). – P. 1713–1722

30 Hochman J.S., Sleeper L.A., Webb J.G. et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 341(9). – P. 625–634

31 Hussain F., Philipp R.K., Ducas R.A. et al. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved in-hospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic SHOCK Registry investigators // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2011. – Vol. 78(4). – P. 540–548

32 Steg P.G., Bhatt D.L., Hamm C.W. CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382(9909). – P. 1981–1992

17 Montalescot G., Zeymer U., Silvain J. et al. ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for STelevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011;378(9792):693–703

18 Grines CL, Marsalese DL, Brodie B, et al. Safety and costeffectiveness of early discharge after primary angioplasty in low risk patients with acute myocardial infarction. PAMI-II Investigators. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(5):967–72

19 De Luca G, Suryapranata H, van't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, et al. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation*. 2004;109(22):2737–43

20 Stub D, Smith K, Bernard S, et al. Air versus oxygen in STsegment- elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2015;131(24):2143–50

21 Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al. STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1379–87

22 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81

23 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81

24 Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485–94

25 LaRosa JC, Grundy SM, Waters D, et al. Treating to New Targets Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–35

26 Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015;13:123

27 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500–9

28 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489–99

29 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22

30 Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*. 1999;341(9):625–34

31 Hussain F, Philipp RK, Ducas RA, et al. The ability to achieve complete revascularization is associated with improved in-hospital survival in cardiogenic shock due to myocardial infarction: Manitoba cardiogenic SHOCK Registry investigators. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78(4):540–8

32 Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW. CHAMPION Investigators. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981–92

33 Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1791–800

34 Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis

- 33 Bonaca M.P., Bhatt D.L., Cohen M. et al. PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372(19). – P. 1791–1800
- 34 Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality // *BMJ.* – 2006. – Vol. 333(7557). – P. 15
- 35 Faridi K.F., Peterson E.D., McCoy L.A. et al. Timing of first post discharge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1(2). – P. 147–155
- 36 Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients // *Am J Med.* – 2012. – Vol. 125(9). – P. 882–887
- 37 Marcum Z.A., Sevick M.A., Handler S.M. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309(20). – P. 2105–2106
- 38 Castellano J.M., Sanz G., Fernandez Ortiz A. et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64(6). – P. 613–621
- 39 Thom S., Poulter N., Field J. et al. UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial // *JAMA.* – 2013. – Vol. 310(9). – P. 918–929
- 40 Castellano J.M., Sanz G., Penalvo J.L. et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 64(20). – P. 2071–2082
- of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ.* 2006;333(7557):15
- 35 Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, et al. Timing of first post discharge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction. *JAMA Cardiol.* 2016;1(2):147–55
- 36 Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125(9):882–7
- 37 Marcum ZA, Sevick MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA.* 2013;309(20):2105–6
- 38 Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, et al. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(6):613–21
- 39 Thom S, Poulter N, Field J, et al. UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310(9):918–29
- 40 Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(20):2071–82