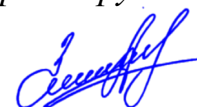


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Алимова Зульфия Амраховна

**Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией
предсердий в Северо-Кавказском федеральном округе**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Новикова Нина Александровна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Место фибрилляции предсердий в структуре смертности населения.....	15
1.1.1 Основные осложнения фибрилляции предсердий.....	17
1.1.2 Антикоагулянтная терапия, нежелательные явления.....	21
1.2 Обзор международных и российских исследований по длительному наблюдению пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих антикоагулянтную терапию	25
1.3 Особенности популяции в Северо-Кавказском федеральном округе	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1 Дизайн и характеристика исследования	30
2.2 Общая характеристика групп исследования	31
2.2.1 Критерии включения и невключения в исследование	31
2.2.2 Характеристика группы исследования	32
2.3 Методы исследования.....	32
2.3.1 Клинические методы исследования	32
2.3.2 Оценка гематологических показателей	33
2.3.3 Оценка скорости клубочковой фильтрации	34
2.3.4 Статистические методы исследования	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
3.1 Общая характеристика пациентов, включенных в регистр	36
3.1.1 Сопутствующие заболевания и результаты инструментальных обследований	39
3.1.2 Кардиотропная терапия	43
3.1.3 Конечные точки.....	47
3.1.4 Сравнение пациентов в зависимости от назначения антикоагулянтной терапии	48

3.2 Особенности назначения антикоагулянтной терапии в кардиологическом отделении регионального сосудистого центра Северо-Кавказского федерального округа	51
3.2.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, госпитализированных в кардиологические отделения Регионального сосудистого центра Северо-Кавказского федерального округа	51
3.2.2 Виды, режимы и продолжительность антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, госпитализированных в кардиологические отделения Регионального сосудистого центра Северо-Кавказского федерального округа	54
3.3 Особенности назначения антикоагулянтной терапии в неврологических отделениях Северо-Кавказского федерального округа	58
3.3.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в неврологические отделения Северо-Кавказского федерального округа	58
3.3.2 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с инсультами и фибрилляцией предсердий, госпитализированных в неврологические отделения Северо-Кавказского федерального округа	63
3.3.3 Анализ внутригоспитальной смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в неврологические отделения Северо-Кавказского федерального округа	66
3.4 Особенности назначения антикоагулянтной терапии в терапевтических отделениях Северо-Кавказского федерального округа	67
3.4.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в терапевтические отделения Северо-Кавказского федерального округа	67
3.5 Приверженность к антикоагулянтной терапии и прогноз у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа	71

3.5.1 Приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа.....	71
3.5.2 Конечные точки по эффективности и безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий, выписанных из отделений терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа	74
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	79
4.1 Распространенность фибрилляции предсердий и частота назначения антикоагулянтной терапии у пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа.....	79
4.2 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов, госпитализированных в кардиологические отделения многопрофильных стационаров.....	81
4.3 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов, госпитализированных в неврологические отделения многопрофильных стационаров.....	84
4.4 Приверженность к антикоагулянтной терапии и прогноз, а также национальные особенности пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа	86
4.5 Ограничения исследования	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	90
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) наиболее частая наджелудочковая тахикардия, и встречается у 1% – 2% общей популяции, возрастая до 15% в популяции пожилых людей. По данным некоторых авторов [82] в настоящее время по всему земному шару зарегистрировано не менее 20,9 млн мужчин и 12,6 млн женщин с ФП с наибольшей распространенностью заболевания среди населения развитых стран. Наиболее часто ФП встречается у пожилых людей, а также у пациентов, страдающих от одной из следующих патологий: артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, клапанные пороки сердца, ожирение, сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП). Точное количество пациентов больных ФП в Российской Федерации установить затруднительно, так как при статистическом анализе заболеваемости и распространенности нозологий традиционно учитывается основное закодированное заболевание, в то время как ФП чаще всего кодируется как осложнение. По данным отечественных регистров частота ФП составляет – 2,3% наблюдений при анализе данных региональной поликлиники [1], 4,2% от всех случаев госпитализации за год в многопрофильный стационар [6] и 21% от всех госпитализированных за год в кардиологическое отделение стационара [36].

Наличие ФП является независимым фактором риска плохого прогноза, увеличивая общую смертность в 2 раза у женщин, и в 1,5 раза у мужчин. Повышение общей смертности при ФП происходит преимущественно за счет увеличения сердечно-сосудистой смертности, внезапной смерти, сердечной недостаточности и фатального инсульта. 20-30% всех инсультов связано с ФП, у все возрастающего количества больных с инсультом выявляют «немую» фибрилляцию предсердий. ФП также негативно влияет на систолическую функцию левого желудочка – снижая ее и/или способствуя прогрессированию систолической дисфункции.

Для профилактики тромбоэмболических осложнений (ТЭО) пациентам с ФП и высоким риском ТЭО показано назначение антикоагулянтной терапии (АКТ). Показано, что АКТ при ФП единственный вид терапии, влияющий на долгосрочный прогноз пациентов (уменьшает смертность и количество инсультов).

По данным отечественных регистров частота применения АКТ колеблется от 4,3% [37] на амбулаторном этапе, и возрастает до 20-70% после госпитализации в многопрофильные стационары. Более оптимистичные данные дают субанализы российской популяции крупных международных регистров [16] – 88,4%, что вероятно связано с особенностями участвовавших в исследовании учреждений. Тем не менее данных о приверженности пациентов к АКТ после выписки из стационара практически нет. Так, по данным выборки пациентов с ОКС и ФП из регистра РЕКОРД-3 [23] после выписки из стационара АКТ назначается 1/3 больных и приверженность к терапии через 6-12 месяцев снижается с 28% до 18%.

Остается неизученным вопрос назначения АКТ и приверженности к лечению у амбулаторных пациентов, а также у пациентов после перенесенного ОНМК.

Степень разработанности темы исследования

Наиболее важными европейскими регистрами пациентов с ФП, принимающими антикоагулянтную терапию, являются: GARFIELD-AF, GLORIA-AF, XANTUS, ORBIT-AF I, ORBIT-AF II, EORP-AF [16, 44, 65, 80, 83].

Регистр GARFIELD-AF – один из крупнейших регистров, включающих около 60 тыс. пациентов с ФП из 35 стран мира [65]. У большинства пациентов умеренный или высокий риски развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. При анализе данных выявлено, что около 85% больным с высоким риском развития ТЭО назначены антикоагулянты и 60% пациентам с низким риском. Известно, что назначение антикоагулянтной терапии зависело от участвующей страны, так как, например, в странах Латинской Америки АКТ назначали редко, а ряде европейских странах в высоком проценте случаев [47].

Регистр GLORIA-AF – это регистр, менее крупный, чем GARFIELD-AF. В общей сложности было включено около 15,5 тыс. пациентов с ФП из различных стран мира [44, 83]. У более 90% пациентов регистрировался высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, все пациентам назначена антикоагулянтная терапия. Отметим, что в данной когорте больных 6% имели высокий риск развития кровотечений по стандартизированной шкале [60]. В данном регистре в большинстве европейские страны-участники.

В Российской Федерации в течение последнего десятилетия говорится о регистрах и возможных способах организации их. В последние несколько лет удалось организовать несколько регистров пациентов с ФП [14], однако, стоит обратить внимание, что регистры в РФ отличаются целью и численностью пациентов, от подобных в европейских и американских странах.

Наиболее распространенными российскими регистрами являются: РЕКВАЗА (Москва, Курс, Рязань, Тула и Ярославль), ПРОФИЛЬ, ЛИС 1 и ЛИС-2 [1, 6, 15, 19, 21, 25, 38].

Из всех российских регистров одним из масштабных является РЕКВАЗА [6, 14, 25, 52]. Набор пациентов происходил в нескольких крупных городах России. Организаторы оценивали риск развития ТЭО по стандартизованным шкалам, а также назначение антикоагулянтной (антитромботической) терапии. Исследование проводились в каждом городе, не зависимо друг от друга, общий срок наблюдения 2012-2013 гг. Большинство пациентов с высоким риском развития ТЭО (более 85%) по шкале CHA₂DS₂-VASc, но антикоагулянты согласно национальным и европейским рекомендациям назначены около 23% пациентам, антиагрегантная терапия в 60% случаев, в остальном проценте случаев прием антитромботической терапии не рекомендован.

Регистр ПРОФИЛЬ – исследование проводилось в научно-исследовательском центре профилактической медицины в период с 2013 г. по 2014 г., включено около 700 человек с ФП. Более чем 90% пациентов имели умеренный и высокий риск развития ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc. Около 50% пациентов принимали антикоагулянтную терапию (29%-варфарин и 20%-оральные

антикоагулянты), что намного больше по сравнению с остальными российскими исследованиями [21].

Анализируя данные российских регистров возможно сделать вывод о небольшом периоде наблюдения, выборки пациентов, территориальную ограниченность и отсутствие единой базы данных. В связи с этим сложно оценить реальную распространенность впервые возникшей ФП, а также частоту ФП в неврологических отделениях.

Цель и задачи исследования

Проанализировать частоту применения антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в Северо-Кавказской федеральном округе.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Оценить распространенность фибрилляции предсердий среди пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля (терапия, кардиология, неврология) многопрофильного стационара СКФО.
2. Установить частоту применения антикоагулянтной терапии среди пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и показаниями к антикоагулянтам, госпитализированных в отделения терапевтического профиля многопрофильного стационара, на госпитальном этапе.
3. Провести анализ приверженности к антикоагулянтной терапии среди пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и показаниями в течение 5 лет после выписки из стационара.
4. Определить частоту впервые выявленной фибрилляции предсердий у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и транзиторной ишемической атакой.

Научная новизна

Впервые проведен регистр пациентов с ФП двух крупных стационаров Северо-Кавказского федерального округа.

Впервые оценена распространенность ФП в отделениях терапевтического профиля у пациентов, госпитализированных в стационары Северо-Кавказского федерального округа.

Впервые в регистре выявлена группа пациентов с ФП и ОНМК, представлены данные о частоте впервые выявленной ФП у данной группы пациентов. Впервые проанализирована частота впервые выявленной ФП среди пациентов с повторными ишемическими инсультами.

Впервые проанализирована частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, госпитализированным в отделения терапевтического профиля стационаров СКФО. Изучено соответствие клиническим рекомендациям антикоагулянтной терапии при выписке. Оценена приверженность к антитромботической терапии в течение последующих 5 лет после выписки и причины отмены антикоагулянтов.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного регистра продемонстрировано, что доля пациентов с ФП, среди госпитализированных в отделения терапевтического профиля в СКФО, составляет 3,4 – 6,3%. Большая часть пациентов имеет показания к назначению антикоагулянтной терапии. Антикоагулянтная терапия в стационаре назначалась 75,6% пациентов, при этом только у 55,6% пациентов назначение соответствовало актуальным клиническим рекомендациям. Через 5 лет 63,3% продолжили принимать антикоагулянт.

У трети больных, вне зависимости от отделения настоящей госпитализации, ФП зарегистрирована впервые. Среди пациентов с повторным ишемическим инсультом у 32,1% ФП диагностируется первый раз в жизни.

Общая смертность среди пациентов, включенных в регистр, составила 11,5% в течение 5 лет (внутригоспитальная летальность – 7,6%). При анализе выживаемости показано, что проживание в городе и прием антикоагулянта снижает, а более старший возраст и мужской пол увеличивают риск смерти от всех причин.

Методология и методы исследования

Проводилось открытое многоцентровое проспективное наблюдательное исследование применения антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в отделения терапевтического профиля многопрофильного стационара.

На этом этапе проведен сплошной анализ данных медицинских архивов и проанализированы данные историй болезни и выписных эпикризов 8615 пациентов, проходивших стационарное лечение в отделениях терапевтического профиля многопрофильных стационаров СКФО. Отобраны пациенты с ФП, проанализированы клинико-демографические показатели, сопутствующие заболевания, назначенная терапия. Отдельно изучены показания к АКТ и рекомендации по антикоагулянтам при выписке из стационара.

На данном этапе оценивались конечные точки в течение госпитализации. Первичная конечная точка: смерть от всех причин, сердечно-сосудистая смертность, фатальный инфаркт, фатальный инсульт, большие кровотечения.

Второй этап – оценка приверженности пациентов с терапии и оценка конечных точек через 5 лет путем телефонного опроса.

Статистическая обработка информации проводилась с помощью Microsoft Excel и пакета статистических программ SPSS Statistics v. 23.0. В анализ включены все регистрационные карты больных по критериям включения. Применяемый уровень значимости: $p < 0,05$.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в поиске и анализе литературы по теме диссертации, отборе пациентов, а также разработке дизайна исследования, формировании базы данных, анализе и обобщении полученных результатов, статистической обработке, обсуждении результатов в научных публикациях и их внедрении в практику. Было проанализировано 8615 историй болезни пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» и РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница». В дальнейший анализ включено 436 пациентов, имевших ФП: 118 из кардиологических, 149 из терапевтических и 169 из неврологических отделений.

Через 5 лет после включения пациентов в исследование проведен анализ приверженности к антикоагулянтной терапии, ишемических и геморрагических событий посредством телефонного контакта. Автор лично связался со всеми пациентами (или их родственниками). Таким образом средний период наблюдения в исследовании составил 1870 дней.

Соответственно, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Обучение врачей является важнейшим фактором профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП: антикоагулянтная терапия в стационаре назначалась 75,6% пациентов, при этом только у 55,6% пациентов назначение соответствовало актуальным клиническим рекомендациям. Наблюдались достоверные различия между отделениями кардиологии, терапии и неврологии как в частоте назначения антикоагулянтов ($p=0,019$), так и в соответствии этих назначений рекомендациям ($p<0,0001$). Через 5 лет 63,3%

пациентов продолжили принимать антикоагулянт, наиболее частой причиной отмены лечения стала рекомендация врача (44,3%).

2. Своевременное выявление фибрилляции предсердий у пациентов с ишемическими инсультами может способствовать профилактике повторных событий. Среди пациентов с повторным ишемическим инсультом, госпитализированных в стационары СКФО, у 32,1% ФП диагностируется впервые.

3. Среди пациентов с ФП, госпитализированных в стационары терапевтического профиля СКФО, общая смертность в течение 5 лет составила 11,5%. Риск смерти снижали прием антикоагулянта (ОР 0,25, 95% ДИ 0,13 – 0,47; $p < 0,0001$) и проживание в городе по сравнению с сельской местностью (ОР 0,37, 95% ДИ 0,19 – 0,69; $p = 0,002$); относительный риск смерти от всех причин был повышен среди пациентов мужского пола (ОР 1,9, 95% ДИ 1,1 – 3,6; $p = 0,033$) и более старшего возраста (ОР 1,06, 95% ДИ 1,05 – 3,63; $p < 0,0001$).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного диссертационного исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 7, 13, 14, 15 паспорта кардиологии.

Степень достоверности и апробация результатов

Практические рекомендации и выводы достоверны, сделаны на основании наблюдений за достаточным количеством пациентов с ФП, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров СКФО. Результаты данного исследования являются научно обоснованными, базируются на репрезентативной выборке, современных методах обработки информации и статистическом анализе и согласуются с известным опытом совершенствования и создания знаний.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 28-10 очередного заседания от 07.10.2020).

Материалы работы были доложены на Российском национальном конгрессе кардиологов (Казань 2022 г.), конгрессе Европейского общества по изучению сердечной недостаточности (on-line 2020 г.).

Апробация диссертации была проведена на заседании кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 13 от 16.01.2026 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Выводы, основные научные положения и рекомендации кандидатской диссертации Алимовой Зульфий Амраховны на тему «Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в Северо-Кавказском федеральном округе» внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Неотложная кардиология», преподаваемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело. Акт № 462 от 17.06.2024.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Алимовой Зульфий Амраховны на тему «Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в Северо-Кавказском федеральном округе» внедрены в лечебный процесс кардиологического отделения Университетской клинической больницы №1. Акт № 458 от 17.06.2024г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертация выполнена на 105 страницах печатного текста, иллюстрирована 36 рисунками и 20 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 83 источника, из них 40 отечественных и 43 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Место фибрилляции предсердий в структуре смертности населения

Одним из наиболее важных показателей успешности системы здравоохранения являются показатели смертности [6, 36]. В последние годы в России по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) достигнуты успехи. Однако, ССЗ занимают в структуре смертности большую долю (55,7%), по сравнению в среднем по Европе (46%) [12].

При анализе данных ЕМИСС выявлено, что в течение последних нескольких лет (в период с 2006 г. по 2017 г.) отмечается снижение доли трудоспособного населения на 7%, при том, что увеличивается ожидаемая продолжительность жизни населения от 6 до 10 лет. Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место в структуре смертности трудоспособного населения Российской Федерации (30%) [30].

Анализируя показатели смертности трудоспособного населения от ССЗ среди регионов РФ – самые высокие значения отмечаются в Дальневосточном и Крымском федеральных округах (ФО), наиболее низкие – в Северо-Кавказском и Центральном ФО.

По данным Евростата, около 90% всех заболеваний сердечно-сосудистой системы занимают острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий) [30, 59].

Учитывая то, что диссертационная работа посвящена проблеме, связанной с фибрилляцией предсердий, далее рассмотрим более подробно распространенность, основные признаки, факторы риска развития и осложнения ФП.

На протяжении последних десятилетий фибрилляция предсердий остается наиболее распространенной наджелудочковой тахикардией [28].

В 2020 году опубликованы европейские рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий [28, 42], в которых представлены

статистические данные распространенности фибрилляции предсердий. Известно, что среди взрослого населения Европы ФП диагностируется у 2-4% пациентов [42]. Прогнозируется что в ближайшие годы распространенность ФП увеличится в 2,3 раза. Объясняется это увеличением продолжительности жизни населения, а также активным поиском недиагностируемой ФП в прошлом, последнее связано с техническими возможностями в настоящее время. Помимо возраста фактором риска возникновения ФП является бремя сопутствующих патологий, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность (острая и хроническая), ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение, синдром обструктивного апноэ во сне. Прогнозирование развития ФП у лиц, имеющих вышеперечисленные факторы риска, могло бы облегчить работу профилактического звена, однако, различные шкалы, прогнозирующие развитие ФП, не нашли широкого применения в реальной клинической практике [66].

Распространенность ФП в РФ составляет 1-2%, известно, что частота увеличивается с возрастом и у мужчин эта аритмия регистрируется чаще чем у женщин [9].

Можно сделать вывод, что ФП является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, как в Российской Федерации, так и в европейских странах.

Существует несколько классификаций, используемых в клинической практике врача [41, 75]. Одна из основных классификаций это разделение ФП на ревматическая (клапанная) и неревматическая, развивающаяся при других заболеваниях, в частности при сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарном диабете, ишемической болезни сердца (ИБС) [45]. Не менее важная классификация ФП, отображающаяся в диагнозе — классификация по длительности эпизода нарушения ритма сердца. Разделяют ФП так: впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая, постоянная) (Рисунок 1) [51].



Рисунок 1 – Классификация фибрилляции предсердий, зависящая от времени

Основные подтипы ФП представлены на рисунке выше, но хотелось бы обратить внимание на фибрилляцию предсердий, которая возникает впервые, так называемая впервые возникшая ФП. Название данного подтипа говорит само за себя, то есть диагноз впервые возникшей ФП устанавливается при нарушении ритма, возникшем первый раз у пациента. Отметим, что даже если пациент не чувствует развитие наджелудочковой аритмии, но по данным ЭКГ или суточного мониторинга ЭКГ врачами зафиксирован эпизод нарушения ритма, диагноз остается неизменным.

1.1.1 Основные осложнения фибрилляции предсердий

По результатам многочисленных исследований выявлено, что одним из инициализирующих осложнений фибрилляции предсердий являются тромботические осложнения [72]. Что включает понятие тромботические

осложнения? Это достаточно собирательное выражение, включающее такие заболевания как: тромбоз поверхностных и глубоких вен и артерий, тромбоэмболию легочной артерии, а также как последствие кардиоэмболический инсульт [74].

Возникновение термина кардиоэмболические осложнения зависит от наличия сопутствующей патологии и от возраста пациента. Мы рассмотрим интересующих нас пациентов с фибрилляцией предсердий высокого риска развития тромботических осложнений, то есть это будут пациенты, имеющие такие диагнозы как: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, имплантированные искусственные клапаны, АФС, возможно еще тиреотоксикоз [31, 71]. Для профилактики и лечения тромботических осложнений большую доказательную базу по эффективности имеют лекарственные препараты, относящиеся к группе антикоагулянтов [57, 70, 71]. Имеются ограничения применения антикоагулянтов. В первую очередь данные лекарственные препараты не показаны пациентам с клапанной фибрилляцией предсердий. В течение последних десятилетий различными фармакологическими компаниями проводились исследования по возможному использованию антикоагулянтов у данной группы пациентов. Однако, исследования (RE-ALIGN) [55] останавливались досрочно в связи с нанесением вреда пациенту больше, чем пользы. В качестве основного вреда от приема антикоагулянта (дабигатрана) отмечались большие кровотечения. Данные препараты не рекомендованы к применению всем пациентам с ФП. В российских, американских и европейских рекомендациях по диагностике и лечению ФП предложены специализированные шкалы для оценки риска тромбоэмболических осложнений и кровотечений. В течение последних 20 лет использовались шкалы CHADS2 [49] (до 2010 г.) и CHA2D2S-VASc [49] (после 2010 г.). В шкалу CHADS2 были внесены дополнительные факторы, такие как: возраст (пациенты в возрасте 65–74 года и ≥ 75 лет), добавился женский пол и сердечно-сосудистые заболевания, в связи с дополнением факторов изменилась и аббревиатура, шкала – CHA2D2S-VASc [49]. Данная шкала позволила выделить пациентов с низким риском развития

тромбоэмболических осложнений. В шкале каждый фактор риска имеет определенное количество баллов. Оценивание проводится по балльной системе, от низкого риска развития тромбоэмболических осложнений до высокого риска. Минимальное количество 0 баллов, максимальное 9 [54]. Риск развития тромбоэмболических осложнений считался высоким, если пациент набирал более 3 баллов, низким если пациент-мужчина 0 баллов или пациент-женщина с 1 баллом (если 1 балл присвоен за женский пол) [79]. Чем больше баллов по шкале CHA₂D₂S-VASc, тем выше риск развития тромбоэмболических осложнений [67]. Данная категория пациентов в клинической практике не вызывает вопросов, как так имеются точные алгоритмы назначения антикоагулянтной терапии [50]. Обращает на себя внимания и вызывает сложности группа пациентов, имеющая низкий риск развития тромбоэмболических осложнений, о которой изложено выше. Частота ишемических инсультов и смерти у пациентов с низким риском развития ТЭО колеблется не более 1%, в связи с чем прием антикоагулянтов не рекомендован, но часто встречаются пациенты с индивидуальными особенностями (например, через 3 месяца (со дня обращения к кардиологу и диагностики впервые возникшей ФП) пациенту-мужчине исполнится 65 лет и это уже пациент со средним риском развития ТЭО) которым рекомендован прием антикоагулянтной терапии. В полном объеме шкала CHA₂D₂S-VASc представлена на Рисунке 2 [67].

C	Congrestive heart failure	Сердечная недостаточность	1 балл
H	Hypertansion	Артериальная гипертензия	1 балл
A	Age >75	Возраст старше 75	2 балла
D	Diabetes	Сахарный диабет	1 балл
S	Stroke or TIA	Перенесенный инсульт или ТИА	2 балла
V	Vascular disease	Сосудистые заболевания	1 балл
A	Age 65-74	Возраст 65 - 74	1 балл
S	Female Sex category	Женский пол	1 балл

Рисунок 2 – Шкала CHA₂DS₂-VASc

Врачу необходимо понимать, что именно значит наличие сердечной недостаточности и других факторов. Рассмотрим более подробно факторы, вызывающие вопросы:

- сердечная недостаточность считается как фактор риска при доказанной хронической сердечной недостаточности, если присутствуют объективные данные ХСН при осмотре пациента или отсутствии данных ХСН на фоне приема соответствующей терапии, а также при наличии умеренной или тяжелой дисфункции ЛЖ или ГКМП;

- артериальная гипертензия является факторов риска как при высоком артериальном давлении, так и при нормальных значениях АД на фоне приема антигипертензивной терапии;

- сахарный диабет, один из факторов риска, который включает все клинические формы и типы заболевания. К факторам риска относится инсулинорезистентность, СД 1 и 2 типа, компенсированный (на фоне приема пероральных препаратов или инсулина подкожно) и декомпенсированный, а также впервые диагностированный;

- перенесенный инсульт или ТИА является факторов риска при наличии инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, а также системных эмболий;

- сосудистые заболевания являются фактором риска, включающим большое количество патологических состояний, таких как: инфаркт миокарда [78].

Вышеописанная шкала не является единственной шкалой для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений. Можно выделить несколько шкал для выявления риска развития тромботических осложнений, которые были использованы в различных клинических исследованиях (Global Anticoagulant Registry in the FIELD – Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF)) [78], Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) [62, 81], Intermountain Risk Score [68], ABC-stroke (Age, Biomarkers, Clinical history)) [63]. Все вышеперечисленные шкалы прогнозируют риск развития инсульта и только ABC-stroke использовалась в исследованиях, изучающих пероральные антикоагулянты [47, 53, 61, 64]. Помимо

этого, использование CHA₂D₂S-VASc легко используется в реальной клинической практике, что является большим преимуществом.

1.1.2 Антикоагулянтная терапия, нежелательные явления

Прежде чем перейти к описанию лекарственных препаратов, рекомендованных для профилактики и лечения тромботических осложнений при фибрилляции предсердий, не будем забывать о нежелательных явлениях данной группы препаратов.

В настоящее время существует несколько шкал для расчета риска кровотечений, но наиболее часто используется шкала HAS-BLED [43]. Данная шкала имеет балльную систему оценивания каждого фактора риска. Максимальное количество баллов 9. Пациент с высоким риском развития кровотечений считается при наборе 3 баллов и более, а при наличии у больного от 0 до 2 баллов прогнозируется низкий риск развития кровотечений. Если посчитать риск кровотечения при 1 балле и при 5-9 баллов, мы увидим пропорциональный рост риска развития геморрагических осложнений от 1,02% до 12,5% в год. В отличие от других шкал HAS-BLED позволяет выделить пациентов с низким риском кровотечений (Рисунок 3) [43].

Рассмотрим факторы риска, входящие в шкалу риска развития кровотечений, так как имеются отличия от факторов риска, входящих в состав шкалы риска развития тромбоэмболических осложнений.

Артериальная гипертензия считается фактором риска при повышении артериального давления выше 160/90 мм рт.ст. Нарушение функции почек является значимым и расценивается как фактор риска при достижении креатинина крови 200 мк/л и выше, а также наличие показаний к диализу и трансплантации почек. Нарушение функции печени ассоциируется с повышением уровня билирубина крови в 2 раза и главное сочетание это повышение показателей АСТ, АЛТ и ЩФ в три и более норм. Наличие кровотечения в анамнезе считается кровотечением с минимальным снижением гемоглобина (носовое кровотечение (пару капель алой

крови) во время утреннего туалета не являются фактором риска), а вот геморрагический диатез можем отнести к данному пункту. Нестабильное МНО, касается пациентов, принимающих варфарин. Адекватным считается время нахождения МНО в целевом диапазоне более 60-70%. Следующим фактором риска является пункт, который описывает принимаемые лекарственные препараты. Уточним, к лекарственным препаратам, которые имеют значения это нестероидные противовоспалительные препараты, антиагреганты, сюда же отнесем употребление алкоголя.

ФАКТОРЫ РИСКА	БАЛЛЫ*
Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт.ст.)	1
Нарушение функции печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы ФСТ/ФЛТ)	1
Нарушение функции почек (гемодиализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО	1
Пожилой возраст (> 65 лет)	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Рисунок 3 – Шкала оценки кровотечений – HAS-BLED

Важно понимать, что пациенты, имеющие высокий риск развития кровотечений, требуют от врача настороженности и возможно назначение дополнительных препаратов в качестве профилактики кровотечений (например, ингибиторы протонной помпы) или коррекции тех факторов риска, которые

возможно скорректировать, а также разобрать принимаемые лекарственные препараты, для исключения фармакологического взаимодействия, но никак не отменять прием рекомендованных антикоагулянтов [8, 11, 35, 39]. Помним, что данная шкала не используется для отмены антикоагулянтов, а служит в помощь врачу правильно оценить риск кровотечений и задуматься об более индивидуальном подходе к пациентам с высоким риском развития геморрагических осложнений.

Пациенту необходимо несколько раз напомнить о необходимости приема антикоагулянтной терапии регулярно, ежедневно, так как пропущенный прием лекарства может быть причиной развития тромбоэмболических осложнений.

Для облегчения работы докторов разработано несколько шкал для оценки возможных кровотечений. Шкала TIMI – практически не используется в практической деятельности клиницистов, однако, во всех основных клинических исследованиях, доказывающих эффективность и безопасность антикоагулянтов, оценивали кровотечения по данной шкале (Рисунок 4) [48, 82].

БОЛЬШИЕ	Внутричерепное кровоизлияние, или снижение концентрации гемоглобина ≥ 5 г/дл (50 г/л) или снижение гематокрита $\geq 15\%$
МАЛЫЕ	При уточненном источнике кровопотери: снижение концентрации гемоглобина ≥ 3 г/дл (30 г/л) или снижение гематокрита $\geq 10\%$. При неустановленном источнике кровопотери: снижение концентрации гемоглобина ≥ 4 г/дл (40 г/л) или снижение гематокрита $\geq 12\%$.
МИНИМАЛЬНЫЕ	Любые клинические явные признаки кровотечения, связанные со снижением концентрации гемоглобина ≥ 3 г/дл (30 г/л) или снижение гематокрита $\geq 9\%$

Рисунок 4 – Оценка кровотечений по шкале TIMI

Помимо шкалы TIMI в клинических исследованиях и практике кардиолога используют шкалу BARC (Рисунок 5) [69].

ТИП	ХАРАКТЕРИСТИКА
0	Нет кровотечений
1	Незначительные кровотечения, не влияющие на состояния здоровья человека, не требующие каких-либо исследований или госпитализаций
2	Кровотечение, которое влияет на состояние здоровья человека, но не относится к типу 3-5, возможно пациенту необходимы проведение дополнительных исследований, госпитализация
3a	Кровотечение со снижением гемоглобина на 30-40 г/л
3b	Кровотечение со снижением гемоглобина на 50 г/л и более. Тампонада сердца
3c	Внутричерепное (исключением являются микрогеморрагии, трансформация ишемического инсульта в геморрагический)
4	Кровотечение, связанное в той или иной степени с АКШ
5	Кровотечение, повлекшее за собой смерть (фатальное)

Рисунок 5 – Критерии тяжести кровотечения по шкале BARC

По шкале BARC достаточно просто, если пациент относится к типу 2 и выше, то рекомендована госпитализация для выполнения дальнейших диагностических и лечебных мероприятий.

Хотелось бы отметить, что госпитализация рекомендована не всем пациентам с кровотечениями. Если рассмотреть пациентов с кровотечениями по шкале TIMI, то при наличии больших и малых кровотечений рекомендована госпитализация, а при минимальном достаточно амбулаторном приеме и дальнейшее выполнение назначений врача.

1.2 Обзор международных и российских исследований по длительному наблюдению пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих антикоагулянтную терапию

В настоящее время имеется не мало данных, которые получены путем анализа больших регистров, в которых участвуют пациенты с ФП, принимающие антикоагулянтные препараты. Помимо регистров в европейских странах имеются медицинские базы данных [65], которые позволяют сделать выводы о частоте назначения антикоагулянтной терапии.

Наиболее важными европейскими регистрами пациентов с ФП, принимающими антикоагулянтную терапию, являются: GARFIELD-AF, GLORIA-AF, XANTUS, ORBIT-AF I, ORBIT-AF II, EORP-AF [16, 44, 65, 80, 83].

Анализируя вышеописанные регистры возможно сделать вывод о наличии больших кровотечений по шкалам TIMI и BARC, о развитии ТЭО, о коморбидности пациентов.

Более подробно рассмотрим наиболее крупные исследования Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF) [65], Global Registry on Long-Term Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (GLORIA-AF) [44]. Остальные исследования, описанные выше, проводились на территории США, включено около 15000 пациентов. Риск развития ТЭО у большей части пациентов был умеренный или высокий (варьировал от 82% до 86%) по шкале CHA2DS2-VASc, антикоагулянтная терапия была назначена не более 80% больным.

Регистр GARFIELD-AF – один из крупнейших регистров, включающих около 60 тыс. пациентов с ФП из 35 стран мира [65]. У большинства пациентов умеренный или высокий риски развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc. При анализе данных выявлено, что около 85% больным с высоким риском развития ТЭО назначены антикоагулянты и 60% пациентам с низким риском. Известно, что назначение антикоагулянтной терапии зависело от участвующей страны, так как,

например, в странах Латинской Америки АКТ назначали редко, а ряде европейских странах в высоком проценте случаев [47].

Регистр GLORIA-AF – это регистр, менее крупный, чем GARFIELD-AF. В общей сложности было включено около 15,5 тыс. пациентов с ФП из различных стран мира [44, 83]. У более 90% пациентов регистрировался высокий риск ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc, все пациентам назначена антикоагулянтная терапия. Отметим, что в данной когорте больных 6% имели высокий риск развития кровотечений по стандартизированной шкале [60]. В данном регистре в большинстве европейские страны-участники.

Хотелось бы отметить, что, в вышеупомянутых исследованиях, частота развития больших кровотечений по шкалам TIMI и BARC низкая, независящая от страны-участника. Малые кровотечения оценить в полном объеме по опубликованным данным не удастся.

В Российской Федерации в течение последнего десятилетия говорится о регистрах и возможных способах организации их. В последние несколько лет удалось организовать несколько регистров пациентов с ФП [14], однако, стоит обратить внимание, что регистры в РФ отличаются целью и численностью пациентов, от подобных в европейских и американских странах. Одной из целей является узнать распространенность ФП в реалиях РФ, далее частота назначения антикоагулянтной терапии пациентам с умеренным и высоким риском развития тромбоэмболических осложнений.

Наиболее распространенными российскими регистрами являются: РЕКВАЗА (Москва, Курс, Рязань, Тула и Ярославль), ПРОФИЛЬ, ЛИС 1 и ЛИС-2 [1, 6, 15, 19, 21, 25, 38].

Из всех российских регистров одним из масштабных является РЕКВАЗА [6, 14, 25, 52]. Набор пациентов происходил в нескольких крупных городах России. Организаторы оценивали риск развития ТЭО по стандартизованным шкалам, а также назначение антикоагулянтной (антитромботической) терапии. Исследование проводились в каждом городе, не зависимо друг от друга, общий срок наблюдения 2012-2013 гг. Большинство пациентов с высоким риском развития ТЭО (более 85%)

по шкале CHA2DS2-VASc, но антикоагулянты согласно национальным и европейским рекомендациям назначены около 23% пациентам, антиагрегантная терапия в 60% случаев, в остальном проценте случаев прием антитромботической терапии не рекомендован.

Регистр ПРОФИЛЬ – исследование проводилось в научно-исследовательском центре профилактической медицины в период с 2013 г. по 2014 г., включено около 700 человек с ФП. Более чем 90% пациентов имели умеренный и высокий риск развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc. Около 50% пациентов принимали антикоагулянтную терапию (29%-варфарин и 20%-оральные антикоагулянты), что намного больше по сравнению с остальными российскими исследованиями [21].

Анализируя данные российских регистров возможно сделать вывод о небольшом периоде наблюдения, выборки пациентов, территориальную ограниченность и отсутствие единой базы данных. В связи с этим сложно оценить реальную распространенность впервые возникшей ФП, а также частоту ФП в неврологических отделениях.

1.3 Особенности популяции в Северо-Кавказском федеральном округе

Северо-Кавказский федеральный округ образован в 2010 году, включает семь субъектов РФ: республика Дагестан, республика Ингушетия, республика Карачаево-Черкессия, республика Кабардино-Балкарская, республика Чеченская, республика Северная Осетия-Алания и Ставропольский край [40].

Население СКФО составляет около 10 255 тыс. человек. Стоит отметить, что это один из округов РФ в котором наибольшее количество долгожителей (в 2020–2022 гг. средняя продолжительность жизни составила 77 лет [33]). А также выявлены показатели низкой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (по данным 2016 г. смертность от болезней системы кровообращения в РФ составила 152,7 на 100 тыс. человек, в СКФО – 86,3 на 100 тыс. человек) [20].

Ставропольский край является значимым регионом в СКФО, так как центральным городом считается Пятигорск. Помимо этого, достаточно крупные экономически важные отрасли также расположены в Ставропольском крае. Отметим, что в Ставропольском крае имеется два региональных сосудистых центра на базе многопрофильных больниц, не один из других регионов СКФО не имеет таких высокотехнологических сосудистых центров. В Карачаево-Черкесской республике около 6 лет работает сосудистый центр на базе республиканской многопрофильной больницы.

В Ставропольском крае, как и в СКФО болезни сердечно-сосудистой системы занимают большую долю в общей структуре смертности населения, и составляет 61,2%, а в структуре потерь трудового потенциала – 23,7% [40].

Обратим внимание на то, что доля жителей старше трудоспособного возраста составляет 24,5% (в среднем по РФ – 25,4%; по СКФО – 17,9%). Конечно, значимая доля пожилого населения (и сельских жителей в том числе) повлияла на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний [24].

В СКФО, в частности, в Ставропольском крае и отчасти в Карачаево-Черкесской республике были реализованы программы национального и федерального значения, связанные с выявлением факторов риска развития ОНМК. В связи с чем и были выбраны ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» и РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» [24].

Хотелось бы более подробно расписать про реализацию программы. Особое место занимает развитие системы маршрутизации пациентов и обеспечения преемственности оказания помощи. Это означало что пациенты в короткие сроки (минуты) были госпитализированы в сосудистые центры, что позволяло провести диагностику ОНМК и соответствующее лечение. А далее полноценное обследование, позволяющее выявить генез развития ОНМК. После проведения модернизации системы здравоохранения и открытия 2 региональных сосудистых центров проведено исследование, в результате которого выявлено, что средняя доля цереброваскулярных заболеваний в Ставропольском крае составляла $25,2 \pm 1,1$

(3,9), что незначительно отличалось в целом по РФ: $23,3 \pm 0,2$ (0,6); $p=0,1$. В субъектах СКФО: $18,7 \pm 0,7$ (2,5); $p<0,001$ (Рисунок 6).

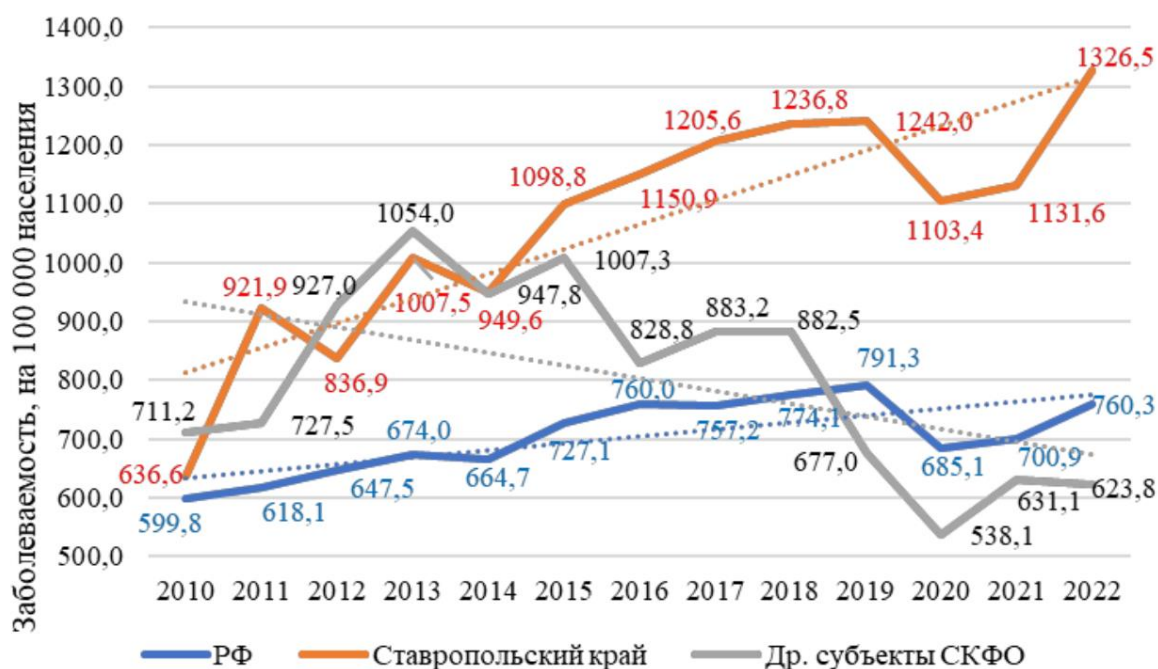


Рисунок 6 – Динамика показателей первичной заболеваемости ЦВБ в целом по РФ, Ставропольскому краю и остальным субъектам СКФО. Пунктирными линиями показаны линии тренда изменения показателя [17]

Анализируя данные, можно сделать вывод о том, что открытие региональных сосудистых центров, а также стандартизация маршрутизации пациентов с ОНМК и ФП, привели к тому, что уменьшилось количество летальных исходов при ОНМК.

Однако, несмотря на достаточно большие изменения остается несколько вопросов, которые не имеют ответов, в связи с чем нами поставлена цель изучить назначения АКТ и приверженности к лечению у амбулаторных пациентов, а также у пациентов после перенесенного ОНМК.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и характеристика исследования

Работа была выполнена на базе кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (зав. кафедрой – проф., д.м.н. Д.А. Андреев).

Работа представляет собой открытое многоцентровое проспективное наблюдательное исследование применения антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в отделения терапевтического профиля многопрофильного стационара. Набор пациентов был осуществлен в период с января 2018 по декабрь 2018 гг. в ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» и РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница».

В исследование включены пациенты с диагнозом ФП, госпитализированные в отделения терапевтического профиля (кардиология, терапия, неврология) (Рисунок 7). Диагноз ФП считался установленным, если ФП документирована данными электрокардиограммы (ЭКГ), или диагноз ФП был зарегистрирован в предыдущей медицинской документации в течение последних 12 месяцев до включения в исследование. Следует отметить, что ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» является Региональным Сосудистым центром Ставропольского края (единственным в крае), в связи с этим в больнице функционируют отделения кардиореанимации и 2 кардиологических отделения для больных инфарктом миокарда. Согласно маршрутизации пациентов кардиологического профиля в эту больницу направляются больные с диагнозом острый коронарный синдром или инфаркт миокарда. В РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» анализировались истории болезни терапевтического (из них, 20 коек кардиологического профиля) и неврологического отделений.

В историях болезни и выписках пациентов с ФП анализировались клинико-демографические показатели, сопутствующие заболевания, выполненное обследование, а также назначенная терапия. Отдельно оценивались показания к АКТ и рекомендации по антикоагулянтам при выписке из стационара.

Через 5 лет (2023 г) проводилась оценка приверженности пациентов с терапии и оценка твердых конечных точек (ишемические события и кровотечения) путем телефонного опроса.



Рисунок 7 – Дизайн исследования

2.2 Общая характеристика групп исследования

2.2.1 Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения:

1. Пациенты с диагностированной ФП (диагноз ФП документирован данными ЭКГ, ХМ ЭКГ (пароксизм длительностью не менее 30 секунд) или был зарегистрирован в предыдущей медицинской документации в течение последних 12 месяцев до включения в исследование);

2. Госпитализация в стационар в течение последнего года или в момент включения в исследование (ФП может являться как первичным, так и сопутствующим заболеванием, таким образом референтная госпитализация может быть связана с другими причинами);

3. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Возраст менее 18 лет;

2. Участие в рандомизированных клинических исследованиях.

2.2.2 Характеристика группы исследования

Было проанализировано 8615 истории болезни пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» (n=4270) и РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» (n=4345). В ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» анализировались данные кардиологических отделений для больных инфарктом миокарда (n=1984) и терапевтического (n=2286) отделений. В РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» анализировались данные терапевтического (с 20-ю кардиологическими койками, n=1678) и неврологического (n=2667) отделений.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы исследования

1. Демографические данные пациента (дата рождения, пол, место жительства, отделение настоящей госпитализации).

2. Способ диагностики ФП, форма ФП.

3. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и другие болезни/состояния.
4. Оценка риска тромбоэмболических событий (CHA₂DS₂-VASc), кровотечений (HAS-BLED).
5. Ключевые лабораторные данные настоящей госпитализации (данные общего и биохимического анализов крови).
6. Оценка основных гематологических показателей (анемия, тромбоцитопения, тромбоцитоз).
7. Оценка скорости клубочковой фильтрации.
8. Ключевые результаты инструментальных обследований настоящей госпитализации (электрокардиограмма, эхокардиография, коронароангиография).
9. Рекомендации по антикоагулянтной терапии в исходе настоящей госпитализации.
10. Главные исходы настоящей госпитализации.

Первичная конечная точка: комбинация смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, фатального инфаркта, фатального инсульта и больших кровотечений.

2.3.2 Оценка гематологических показателей

Всем пациентам, включенным в исследование, производилась оценка общего анализа крови для диагностики анемии, тромбоцитопении, тромбоцитоза.

Под анемией понималось снижение гемоглобина ниже 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин по классификации ВОЗ. В Таблице 1 приведена классификация анемий по ВОЗ, которую использовали в данном исследовании.

Таблица 1 – Классификация анемий по степени тяжести по уровню гемоглобина (ВОЗ)

Степень тяжести анемии	Уровень гемоглобина
Легкая	119 – 90
Средняя	89 – 70
Тяжелая	69 и ниже

Под тромбоцитопенией понималось снижение тромбоцитов менее $150 \cdot 10^9$, в Таблице 2 приведена классификация тромбоцитопений, которую использовали в исследовании.

Таблица 2 – Классификация тромбоцитопении по степени тяжести

Степень тяжести	Уровень тромбоцитов
Легкая	$150 - 50 \cdot 10^9$
Средняя	$49 - 20 \cdot 10^9$
Тяжелая	Менее $20 \cdot 10^9$

Под тромбоцитозом мы понимали увеличение количества тромбоцитов более $450 \cdot 10^9$, экстремальный тромбоцитоз (более $1000 \cdot 10^9$) не встречался у пациентов, включенных в наше исследование.

2.3.3 Оценка скорости клубочковой фильтрации

При анализе историй болезни оценка почечной функции осуществлялась только с помощью креатинина сыворотки крови. Всем пациентам, включенным в исследование, рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Значимыми принимались значения СКФ менее $60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$. Эти пациенты разделялись на группы в соответствии со степенью снижения СКФ согласно с клиническими рекомендациями по хронической болезни почек.

2.3.4 Статистические методы исследования

Статистическую обработку информации проводили с помощью Microsoft Excel 1997-2003 и пакета статистических программ SPSS Statistics 26. Для оценки нормальности распределения предварительно проводили тест Колмогорова-Смирнова, равенство дисперсий определяли в тесте Левена. Для переменных с нормальным распределением данные представлены в виде среднего значения и

стандартного отклонения; для переменных с распределением отличным от нормального – в виде медианы и интерквартильного интервала (в скобках указаны значения 25 и 75 перцентилей). Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и процентной доли от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера для порядковых переменных, t-теста для непрерывных переменных с нормальным распределением и U-критерия Манна-Уитни для непрерывных переменных с распределением отличным от нормального.

Корреляционные связи устанавливали в расчете коэффициента корреляции по Спирману (для переменных, относящихся к номинальной шкале) или Пирсону (для переменных, относящихся к интервальной шкале).

Прогностическое значение отдельных показателей оценивалось с помощью кривых Каплана-Майера и регрессионной модели пропорционального риска Кокса.

Во всех случаях значимой признавалась вероятность ошибки $p < 0,05$ [7].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика пациентов, включенных в регистр

Было проанализировано 8615 историй болезни пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» (n=4270) и РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» (n=4345). В дальнейший анализ включено 436 пациентов, имевших ФП: 118 из кардиологических, 149 из терапевтических и 169 из неврологических отделений. Таким образом распространенность фибрилляции предсердий среди пациентов, госпитализированных в стационары СКФО, составляла 5,9% в кардиологических, 3,75% в терапевтических и 6,3% в неврологических отделениях соответственно.

В течение настоящей госпитализации умерло 33 пациента (7,6%). Через 5 лет произведен анализ приверженности к антикоагулянтной терапии и ишемических и геморрагических событий посредством телефонного контакта. Связаться удалось со всеми пациентами (или их родственниками), n=406. В течение этого времени 17 пациентов умерли (3,9%), у всех пациентов изучена приверженность к терапии, и осложнения АКТ. На Рисунке 8 показан ход исследования.

В Таблице 3 приведена клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование.

На Рисунках 9 и 10 приведено распределение включенных в исследование пациентов по баллам по шкалам CHA₂DS₂VASc и HAS-BLED. Следует отметить, что для большинства больных, включенных в исследование, был характерен высокий риск тромбоэмболических осложнений. Так, 0 баллов по шкале CHA₂DS₂VASc был у 1 пациента, 1 балл – у двух пациентов (оба мужчины). Таким образом, показания к назначению антикоагулянтной терапии были у 435 пациентов из 436 (99,8%). Помимо этого, для большинства пациентов был характерен умеренный или низкий риск кровотечений. Высокий риск кровотечений по шкале HAS-BLED (≥ 3 баллов) был только у 5,5% (24) пациентов.

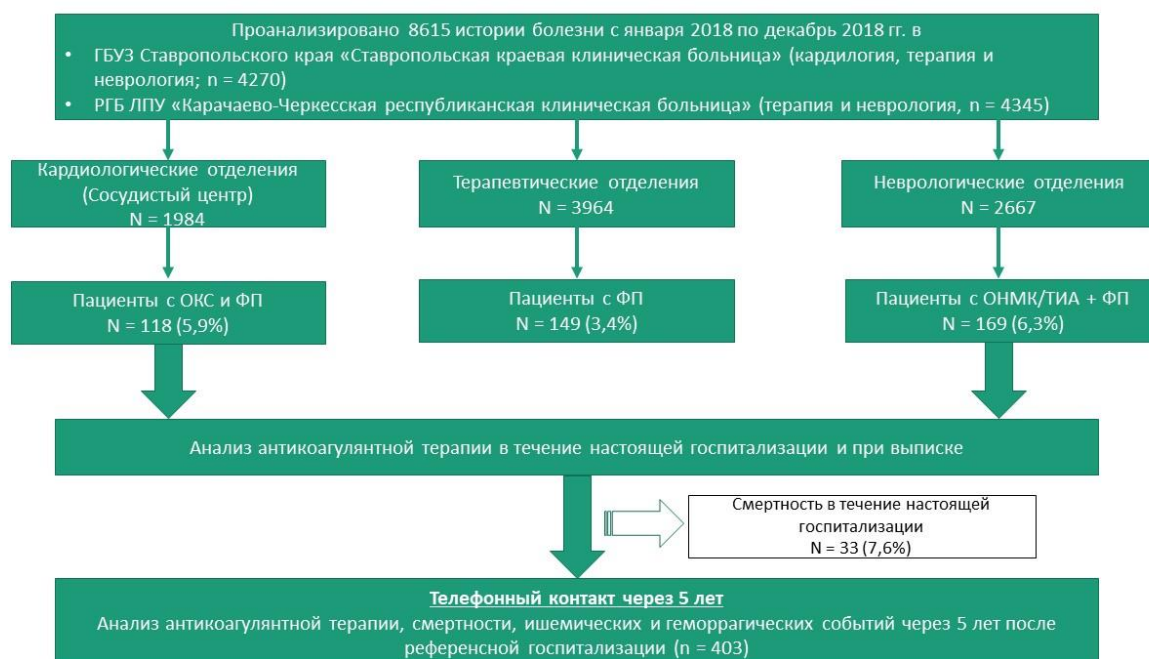


Рисунок 8 – Ход исследования

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=436)

Характеристика	Значение
Возраст, годы. M±SD	70±10,5
Пол – n, %	
– М	251 (57,6)
– Ж	185 (42,4)
Место жительства – n, %	
– Город	224 (51,3)
– Область	212 (48,7)
Отделение настоящей госпитализации – n, %	
– Кардиология	118 (27,1)
– Терапия	149 (34,2)
– Неврология	169 (38,8)
Форма ФП – n, %	
– пароксизмальная	189 (43,6)
– персистирующая	31 (7,2)
– постоянная	216 (49,2)
Впервые выявленная ФП – n, %	128 (29,4)
ОКС – n, %	108 (26,8)
– ИМ с подъемом ST	47 (43,5)
– ИМ без подъема ST	4 (3,7)
– Нестабильная стенокардия	57 (52,8)

Продолжение Таблицы 3

ОНМК – n, %	118 (27,1)
– ОНМК по ишемическому типу	100 (84,7)
– Геморрагическая трансформация ишемического инсульта	18 (15,3)
CHA ₂ DS ₂ VASc; M±SD	4 ± 1
HAS-BLED; M±SD	1,4 ± 0,7

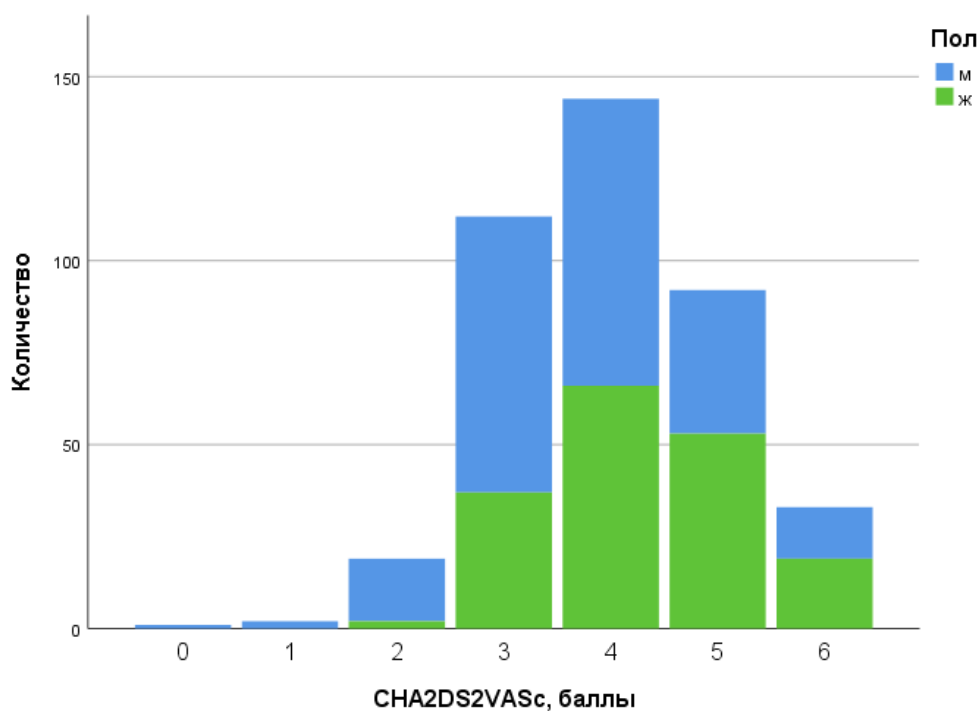


Рисунок 9 – Распределение пациентов, включенных в исследование в зависимости от баллов по шкале CHA₂DS₂VASc

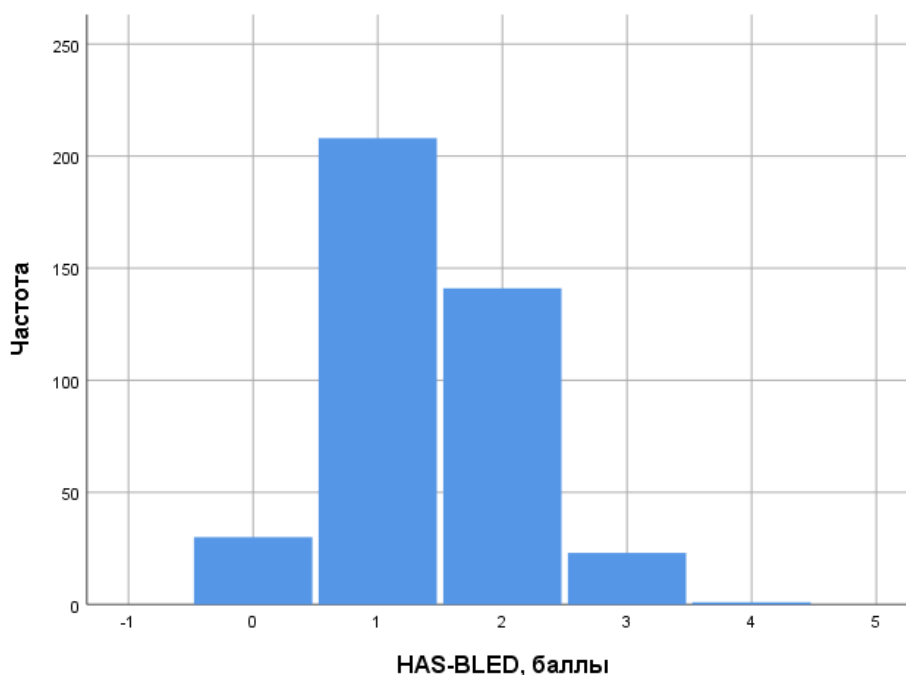


Рисунок 10 – Распределение пациентов, включенных в исследование в зависимости от баллов по шкале HAS-BLED

3.1.1 Сопутствующие заболевания и результаты инструментальных обследований

В связи с особенностями логистики пациентов в Ставропольском крае и Карачаево-Черкесской республике в нашем исследовании нет пациентов, для которых фибрилляция предсердий является основным заболеванием. В кардиологическое и неврологическое отделение Регионального сосудистого центра в Ставропольском крае госпитализируют пациентов с ОКС или ОНМК соответственно, таким образом ФП у них является осложнением или причиной основного заболевания. В терапевтические отделения этой больницы госпитализируют пациентов терапевтического профиля, среди которых выявлены больные с ФП. То же касается неврологического и терапевтического отделения РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница».

Таким образом, у пациентов, включенных в исследование, выявлено значительное количество сопутствующих заболеваний (Таблица 4).

Таблица 4 – Сопутствующие заболевания у пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=436)

Характеристика	Значение
Гипертоническая болезнь – п, %	371 (85,1)
Дислипидемия – п, %	270 (61,9)
– IIa тип	57 (13,1)
– IIb тип	9 (2,1)
– III тип	5 (1,1)
Инфаркт миокарда в анамнезе – п, %	67 (15,4)
Стенокардия напряжения – п, %	167 (38,3)
Реваскуляризация в анамнезе – п, %	102 (23,4)
– ЧКВ	91 (20,9)
– АКШ	11 (2,5)
ХСН – п, %	214 (49,1)
– ХСН _{снФВ}	37 (8,5)
– ХСН _{пФВ}	68 (15,6)
– ХСН _{сФВ}	109 (25)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе – п, %	166 (38,1)
Геморрагический инсульт в анамнезе – п, %	8 (1,8)
Сахарный диабет – п, %	107 (24,5)
ХБП – п, %	98 (22,5)
– 3а стадия (СКФ 45 – 59 мл/мин/1,73м ²)	43 (9,9)
– 3б стадия (СКФ 30 – 44 мл/мин/1,73м ²)	33 (7,6)
– 4 стадия (СКФ 15 – 29 мл/мин/1,73м ²)	11 (2,5)
– 5 стадия (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м ²)	8 (1,8)
Анемия – п, %	71 (16,3)
– Легкой степени	34 (7,8)
– Средней степени тяжести	7 (1,6)
– Тяжелая	2 (0,5)
Тромбоцитопения – п, %	44 (10,1)
– Легкой степени	44 (10,1)
Тромбоцитоз – п, %	18 (4,1)
ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ	
Общий холестерин, ммоль/л. M±SD	5,1 ± 1,8
ЛПНП, ммоль/л. M±SD	2,8 ± 1,1
СКФ по СКD-EPI, мл/мин/1,73м ² . Медиана [25; 75 процентиля]	71,8 [57; 86]
Калий, мэкв/л. M±SD	4,7 ± 0,7

Следует отметить, что распространенность сопутствующих заболеваний и их сочетания у пациентов с неклапанной ФП, включенных в исследование, очень велика. Наиболее распространенные сопутствующие заболевания (в порядке

убывания): артериальная гипертензия, ИБС, дислипидемии, ХСН, ОНМК в анамнезе, СД и ХБП (Рисунок 11). В среднем у каждого пациента с ФП было 4 сопутствующих заболевания (мин – 0, макс – 7) (Рисунок 12).

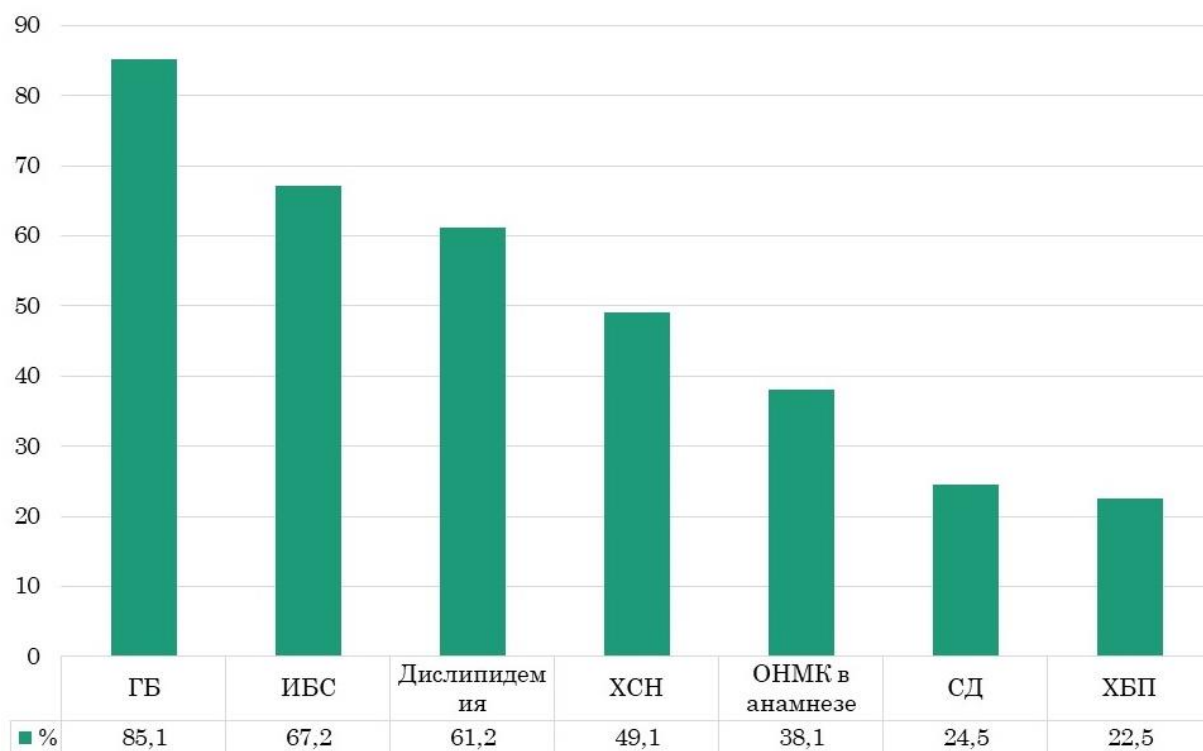


Рисунок 11 – Распространенность сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=436)

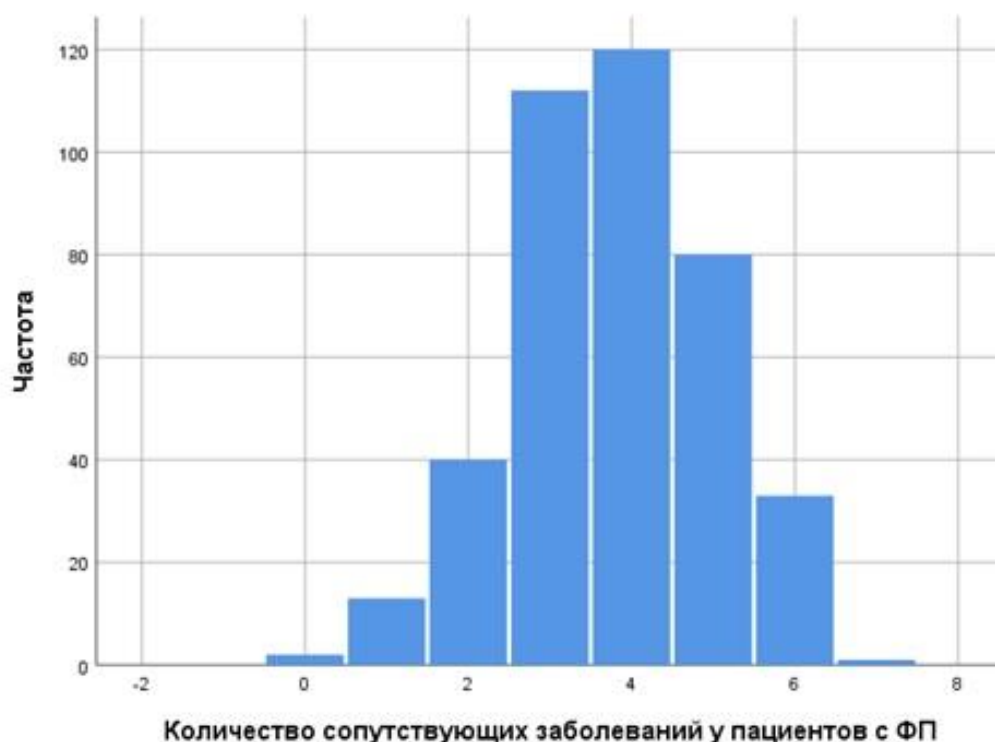


Рисунок 12 – Количество сопутствующих заболеваний (ГБ, ИБС, дислипидемия, ХСН, ОНМК в анамнезе, СД, ХБП) у пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=436)

Согласно протоколу, в исследование включались только пациенты с выполненной ЭКГ. У 40,1% пациентов на ЭКГ при поступлении регистрировался синусовый ритм, у 59,9% – фибрилляция предсердий. Результаты ЭхоКГ приведены в Таблице 5.

Таблица 5 – Результаты ЭхоКГ пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=436)

Характеристика	Значение
ЛП, мл. М [IQR]	4,3 [4,0; 4,8]
Толщина ЗСЛЖ, мм. М [IQR]	1,1 [1,0; 1,2]
Толщина МЖП, мм. М [IQR]	1,1 [1,0; 1,2]
КСР, см. М [IQR]	4,1 [3,6; 4,6]
КДР, см. М [IQR]	5,7 [5,3; 6,1]
КДО, мл. М [IQR]	163 [135; 188]
КСО, мл. М [IQR]	76 [57; 98]
УО, мл. М [IQR]	82 [70; 93]
ФВ, %. М [IQR]	52 [46; 58]
Нарушения локальной сократимости (гипокинез) – п, %	186 (42,7%)

3.1.2 Кардиотропная терапия

В связи с большой распространенностью различной кардиальной патологии среди пациентов, включенных в исследование, назначалось большое количество кардиотропных препаратов. Терапия пациентов при выписке суммирована в Таблице 6.

Таблица 6 – Кардиотропная терапия, рекомендованная пациентам с ФП, выписанным из стационара за 2018 г (n=403)

Характеристика	Значение
β-блокаторы – n, %	225 (51,6)
иАПФ – n, %	188 (43,1)
БРА – n, %	124 (28,4)
БКК – n, %	66 (15,1)
Петлевые диуретики – n, %	183 (42)
МРА – n, %	183 (42)
Дигоксин – n, %	97 (22,2)
Антиаритмические препараты – n, %	80 (18,3)
Нитраты – n, %	24 (5,5)
Статины – n, %	293 (67,2)
Ингибиторы протоновой помпы – n, %	136 (31,2)

Как было написано ранее, 99,8% пациентов в исследовании имели показания к антикоагулянтной терапии, риск кровотечений по шкале HAS-BLED у большинства пациентов был не высоким (6,9% – 0 баллов; 47,7% – 1 балл; 32,3% – 2 балла). Антикоагулянтная терапия была назначена 331 (75,7%) пациенту. Наиболее часто назначали апиксабан – 166 пациентам (38,1%), далее по убыванию: 106 (24,3%) – ривароксабан, 32 (7,3%) – варфарин и 27 (6,2%) – дабигатран, соответственно.

При анализе частоты назначения антикоагулянтов между пациентами, госпитализированными в различные отделения, было показано достоверное различие – достоверно реже АКТ назначали в отделениях терапии ($p = 0,02$) (Рисунок 13).

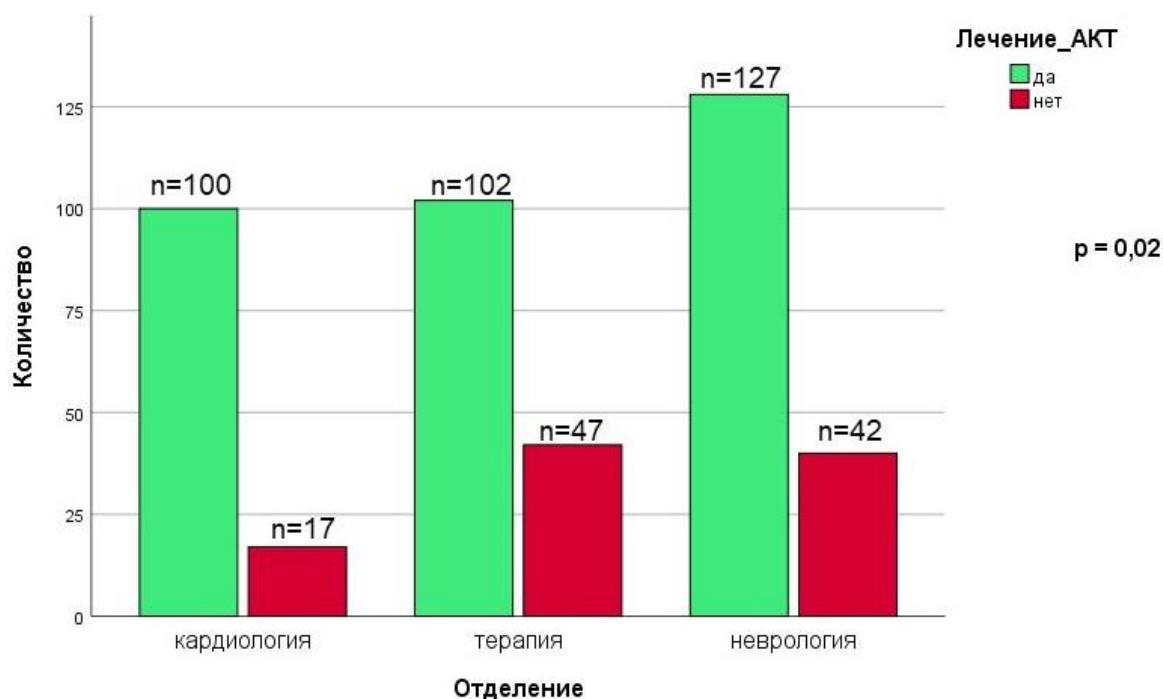


Рисунок 13 – Частота назначения антикоагулянтной терапии в зависимости от отделения у пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=331)

Проанализированы дозы антикоагулянтов, которые назначались пациентам в исследовании. Выявлены значительные отклонения от рекомендаций, особенно среди пациентов, которым назначали ривароксабан и дабигатран (Рисунок 14).

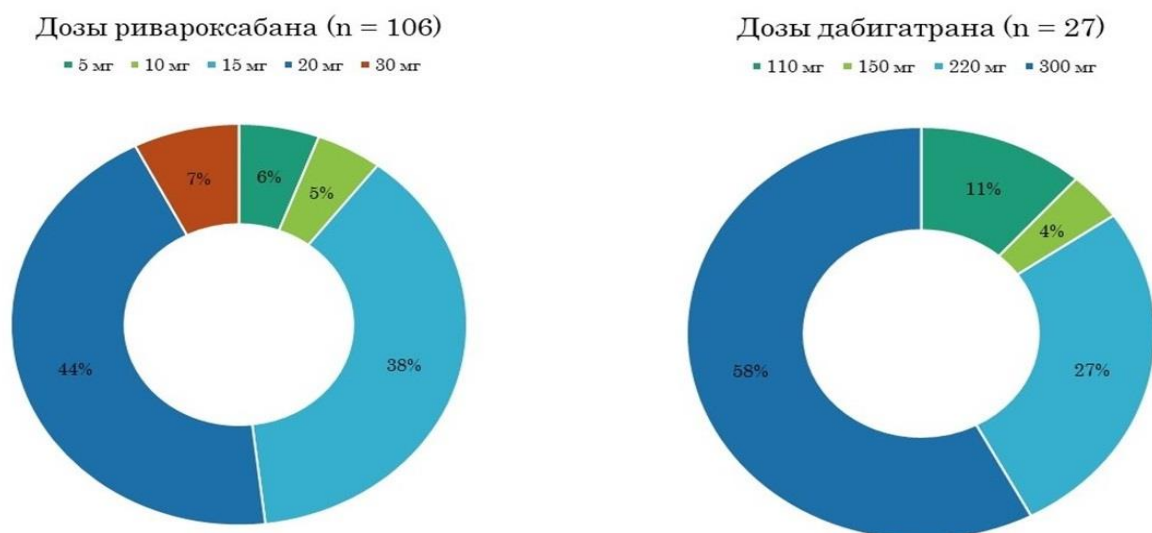


Рисунок 14 – Дозы ривароксабана и дабигатрана, которые назначались пациентам в исследовании

Часть пациентов получали антикоагулянты в дозах ниже рекомендованных для профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП: ривароксабан – 11% (n=11), дабигатран – 15% (n=4). Причины такого снижения доз препаратов в медицинской документации не указаны. В связи с этим мы исключили таких пациентов из дальнейшего анализа. Доза ривароксабана 30 мг назначалась пациентам с острой ТЭЛА.

В последующий анализ включено 315 пациентов, которым были назначены антикоагулянты в стандартных дозах. На Рисунке 15 показаны используемые дозы НОАК. Следует отметить, что большей частью пациентов назначали редуцированные дозы НОАК (54,5% против 45,5% в стандартных дозах). Обращает на себя внимание, что апиксабан достоверно чаще использовался в редуцированной дозе ($p < 0,0001$).

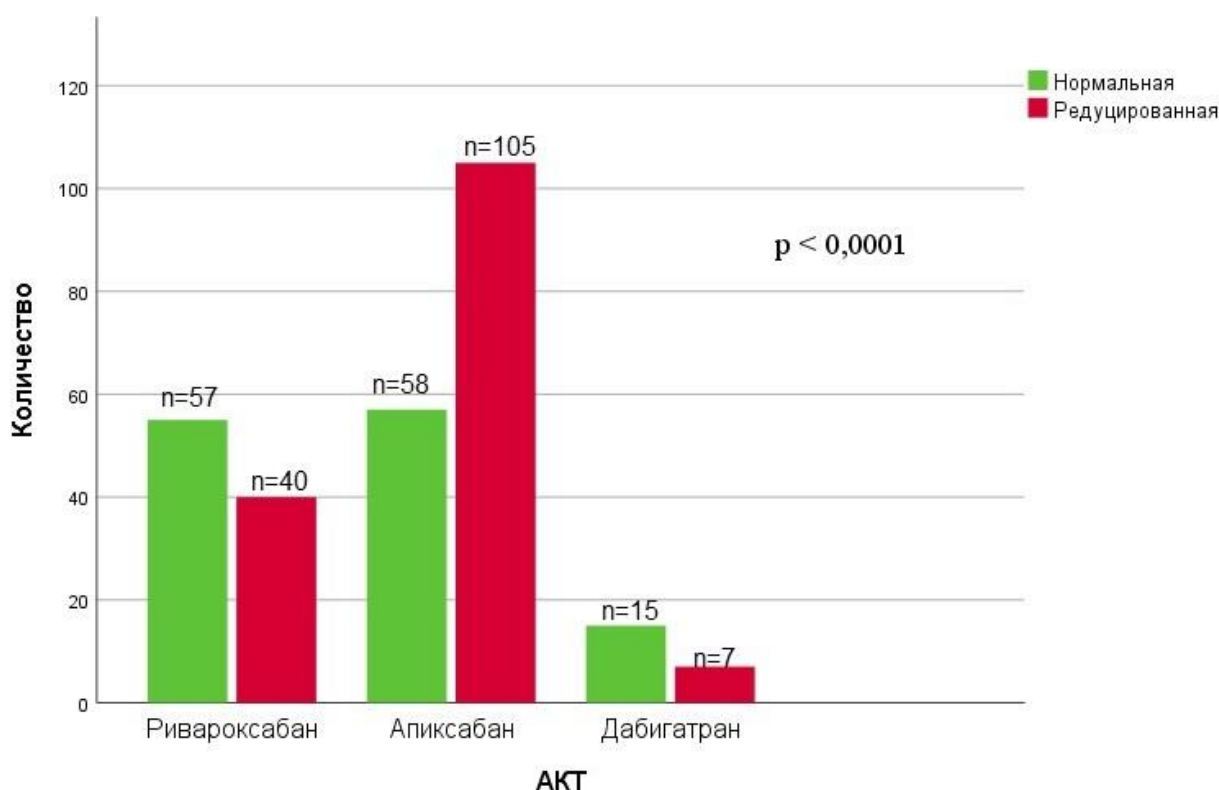


Рисунок 15 – Частота назначения полной и редуцированной дозы НОАК у пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=279)

Причины назначения редуцированных доз НОАК (n=152)

1. Обоснованные – 56,1% (n = 86);

- Сочетанное применение НОАК и антиагрегантов (n = 80)
- ХБП с СКФ менее 50 мл/мин/1,73 м² для ривароксабана и менее 30 мл/мин/1,73 м² для апиксабана (n = 2)
- Возраст более 80 лет для дабигатрана (n = 4)
- 2. Необоснованные – 43,9% (n = 66);
- Возраст более 80 лет для ривароксабана (n = 1);
- Только возраст более 80 лет для апиксабана (n = 11);
- Анемия с гемоглобином менее 90 г/л (n = 6)
- Причина не уточнена (n = 48).

В нескольких случаях назначена антикоагулянтная терапия пациентам с противопоказаниями и в неверной дозе (n=6):

- Анемия с гемоглобином менее 60 г/л (n=2);
- Дабигатран 220 мг/сутки через 14 дней после геморрагического инсульта (n=1);
- Варфарин после геморрагического инсульта (n=2);

Таким образом, из 435 пациентов с показаниями к АКТ антикоагулянты в правильных дозах были назначены 242 пациентам (55,6%) (Рисунок 16).



Рисунок 16 – Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=436)

Проанализирована антикоагулянтная терапия в зависимости от отделения (Таблица 7), в котором пациенты проходили лечение. Показано, что в кардиологических и неврологических отделениях достоверно более часто назначают АКТ по сравнению с терапевтическими отделениями ($p = 0,019$). В соответствии с рекомендациями АКТ также достоверно чаще назначают в кардиологических отделениях ($p < 0,0001$). Интересно, что в терапевтических отделениях двух стационаров СКФО была наименьшая доля пациентов как с рекомендациями по приему антикоагулянтов, так и с правильным их дозированием.

Таблица 7 – Назначение антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП и показаниями к АКТ в зависимости от отделения настоящей госпитализации ($n=435$)

	Пациенты с показаниями к АКТ ($n=435$)	Назначена АКТ ($n=331$)	АКТ назначена в соответствии с рекомендациями ($n=247$)
Кардиология	117 (99,2%)	100 (84,6%)	84 (71,8%)
Терапия	149 (100%)	102 (68,5%)	67 (45%)
Неврология	169 (100%)	127 (75,1%)	95 (56,2%)
P	NS	0,019	<0,0001

3.1.3 Конечные точки

Всего за время госпитализации зарегистрировано 33 конечных точки (7,6%):

- Фатальный ИМ – 9 (27,3%)
- Фатальный инсульт – 10 (30,3%)
- Фатальная ТЭЛА – 14 (42,4%).

В кардиологических отделениях Регионального сосудистого центра не было зарегистрировано смертей, между терапевтическими и неврологическими отделениями конечные точки разделились равномерно – 16 и 17 случаев соответственно.

3.1.4 Сравнение пациентов в зависимости от назначения антикоагулянтной терапии

При сравнении пациентов, которым была назначена или не назначена антикоагулянтная терапия, были получены различия в зависимости от отделения настоящей госпитализации ($p=0,02$), частоте ХСН ($p=0,015$), тяжести анемии ($0,036$). В Таблице 8 представлено сравнение этих групп пациентов по всем основным параметрам.

Таблица 8 – Сравнение пациентов в зависимости от назначения антикоагулянтной терапии (n=435)

Характеристика	Назначена АКТ (n=331)	АКТ не назначена (n=104)	P
Возраст, годы. M $\pm$ SD	69 $\pm$ 10	72 $\pm$ 11	0,052
Пол – n, %			NS
– М	189 (57,3)	62 (59,6)	
– Ж	156 (42,7)	42 (40,4)	
Отделение настоящей госпитализации – n, %			0,02
– Кардиология	100 (30,3)	18 (17,2)	
– Терапия	102 (30,9)	44 (42,4)	
– Неврология	128 (38,8)	52 (40,4)	
Тип ФП – n, %			NS
– пароксизмальная	141 (43)	45 (43,4)	
– персистирующая	28 (8,5)	2 (2,0)	
– постоянная	159 (48,5)	57 (54,1)	
ОКС – n, %			NS
– ИМ с подъемом ST	92 (86,8)	14 (13,2)	
– ИМ без подъема ST	37 (40,7)	9 (64,3)	
– ИМ без подъема ST	3 (3,4)	5 (35,7)	
– Нестабильная стенокардия	52 (55,9)	-	
ОНМК – n, %			NS
– ОНМК по ишемическому типу	92 (27,9)	26 (25,3)	
– Геморрагическая трансформация ишемического инсульта	80 (87)	20 (76)	
	12 (13)	6 (24)	
CHA ₂ DS ₂ VASc; M $\pm$ SD	4 $\pm$ 1,0	4 $\pm$ 1,1	NS
HAS-BLED; M $\pm$ SD	1,4 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,8	NS

Продолжение Таблицы 8

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ			
Гипертоническая болезнь – п, %	291 (91,8)	96 (92,4)	NS
Дислипидемия – п, %	223 (73,4)	70 (67,1)	NS
ИБС – п, %	234 (73,8)	70 (67,1)	NS
ХСН – п, %	161 (51,3)	70 (67,1)	0,015
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе – п, %	166 (38,1)	33 (31,3)	NS
Геморрагический инсульт в анамнезе – п, %	8 (1,8)	2 (1,8)	NS
Сахарный диабет – п, %	86 (27,2)	27 (26,6)	NS
ХБП – п, %	98 (22,5)	21 (19,8)	NS
– 3а стадия (СКФ 45 – 59 мл/мин/1,73м ²)	43 (9,9)	7 (6,6)	
– 3б стадия (СКФ 30 – 44 мл/мин/1,73м ²)	33 (7,6)	7 (6,6)	
– 4 стадия (СКФ 15 – 29 мл/мин/1,73м ²)	11 (2,5)	6 (5,6)	
– 5 стадия (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м ²)	8 (1,8)	1 (0,9)	
Анемия – п, %	71 (16,3)	18 (17,3)	NS
– Легкой степени	34 (7,8)	18 (17,3)	0,036
– Средней степени тяжести	7 (1,6)	-	
– Тяжелая	2 (0,5)	-	
Тромбоцитопения – п, %	44 (10,1)	7 (6,7)	NS
– Легкой степени	44 (10,1)	7 (6,7)	
Тромбоцитоз – п, %	18 (4,1)	5 (4,9)	NS
ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ			
Общий холестерин, ммоль/л. М±SD	5,1 ± 1,8	5,3±1,6	NS
ЛПНП, ммоль/л. М±SD	2,8 ± 1,1	2,7±0,9	NS
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м ² . Медиана [25; 75 процентиля]	71,8 [57; 86]	78,4 [51,6; 88,7]	NS
Калий, мэкв/л. М±SD	4,7 ± 0,7	4,5±0,8	NS

Также были проанализированы внутригоспитальные исходы у включенных в исследование пациентов в зависимости от назначения АКТ (Таблица 9). Показано, что назначение АКТ достоверно снижало вероятность внутригоспитальной смертности и фатального инсульта– ОШ 0,44 (95% ДИ 0,21, 0,91; $p=0,028$) и 0,19 (95% ДИ 0,05, 0,69; $p=0,012$) соответственно.

Таблица 9 – Сравнение внутригоспитальных исходов в зависимости от назначения антикоагулянтной терапии (n=435)

Конечная точка (внутригоспитально)	Назначена АКТ (n=331)	АКТ не назначена (n=104)	P
Смерть от всех причин – n, %	13 (3,9)	20 (19,2)	< 0,0001
Фатальный ИМ – n, %	9 (2,7)	0	0,096
Фатальный инсульт – n, %	4 (1,2)	6 (5,8)	0,005
Фатальная ТЭЛА – n, %	0	14 (13,4)	< 0,0001

Среди пациентов, которым была назначена АКТ (n=331), была проанализирована смертность в зависимости от назначенного антикоагулянта. Несмотря на небольшое количество анализируемых событий, показано достоверное различие в смертности в зависимости от назначенного антикоагулянта ($p < 0,0001$) (Таблица 10). Назначение варфарина увеличивало вероятность смерти и фатальных инфарктов миокарда – ОШ 2,3 (95% ДИ 1,1, 3,5; $p < 0,0001$) и 2,6 (95% ДИ 1,3, 4,0; $p < 0,0001$) соответственно.

Таблица 10 – Сравнение внутригоспитальных исходов в зависимости от используемого антикоагулянта (n=331)

Конечная точка (внутригоспитально)	Ривароксабан (n=107)	Апиксабан (n=165)	Дабигатран (n=27)	Варфарин (n=32)	P
Смерть от всех причин – n, % (n=13)	4 (3,7)	3 (1,8)	0	6 (19,4)	< 0,0001
Фатальный ИМ – n, % (n=9)	3 (2,8)	1 (0,6)	0	5 (16,1)	< 0,0001
Фатальный инсульт – n, % (n=4)	1 (0,9)	2 (1,2)	0	1 (3,2)	0,69

3.2 Особенности назначения антикоагулянтной терапии в кардиологическом отделении регионального сосудистого центра Северо-Кавказского федерального округа

3.2.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, госпитализированных в кардиологические отделения Регионального сосудистого центра Северо-Кавказского федерального округа

За исследуемый период в кардиологические отделения ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» госпитализировано 1984 пациента с острым коронарным синдромом. Диагноз ОКС подтвердился у 1347 больных (67,9%), из них у 118 пациентов (8,7%) была ФП. У 63 (53,4%) больных была пароксизмальная форма, у 10 (8,5%) – персистирующая и у 45 (38,1%) – постоянная форма ФП. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование приведена в Таблице 11 (n=118).

Таблица 11 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ОКС и ФП, выписанных из стационара за 2018 г (n=118)

Характеристика	Значение
Возраст, годы. M±SD	66 ± 9
Пол – n, %	
– М	78 (66)
– Ж	40 (34)
ОКС – n, %	
– ИМ с подъемом ST	51 (43,5)
– ИМ без подъема ST	5 (3,7)
– Нестабильная стенокардия	62 (52,8)
Острая левожелудочковая недостаточность – n, %	
– Kilip II	35 (29,6)
– Kilip III	12 (10,2)
Системный тромболизис – n, %	18 (15,3)
ЧКВ – n, %	
– Да	79 (67)
– Нет	38 (32,4)

Продолжение Таблицы 11

Вид ЧКВ – п, %	
– Стентирование	50 (63,3)
– ТБКА	29 (36,9)
Количество стентов	
– 1	27 (54)
– ≥ 2	23 (46)
Количество стентов на пациента. Медиана [25; 75 процентиля]	1,0 [1,0; 2,0]
Тип стента – п, %	
– Голометаллические	13 (25)
– Стенты с лекарственным покрытием 1го поколения	31 (63)
– Стенты с лекарственным покрытием 2го поколения	6 (12)
Фибрилляция предсердий, тип – п, %	
– пароксизмальная	65 (53,4)
– персистирующая	10 (8,5)
– постоянная	45 (38,1)
Впервые выявленная ФП – п, %	32 (27)
ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ	
Общий холестерин, ммоль/л. $M \pm SD$	$4,9 \pm 1,6$
ЛПНП, ммоль/л. $M \pm SD$	$2,7 \pm 1,0$
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ² . Медиана [25; 75 процентиля]	78 [63,4; 89,2]
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Гипертоническая болезнь – п, %	110 (93,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе – п, %	7 (5,9)
ХСН – п, %	55 (46,6)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе – п, %	26 (22,0)
Сахарный диабет – п, %	29 (24,6)
ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫПИСКЕ	
β-блокаторы – п, %	86 (72,9)
иАПФ – п, %	78 (66,1)
БРА – п, %	25 (21,2)
БКК – п, %	14 (11,9)
Петлевые диуретики – п, %	48 (40,7)
МРА – п, %	51 (43,2)
Дигоксин – п, %	13 (11,0)
Нитраты – п, %	4 (3,4)
Статины – п, %	97 (82,2)
Антиаритмические препараты – п, %	31 (26,3)
Сахароснижающие препараты – п, %	6 (5,1)

Продолжение Таблицы 11

Ингибиторы протонной помпы – п, %	73 (61,5)
-----------------------------------	-----------

117 (99,2%) пациентов с ОКС и ФП, включенных в исследование, имели показания для назначения антикоагулянтной терапии по шкале CHA2DS2VASc. Риск кровотечений и тромбозмболических событий представлен на Рисунках 17–18. Среди пациентов, включенных в исследование, средний балл по шкале HAS-BLED составил $1,0 \pm 0,8$; по шкале CHA2DS2VASc – $3,5 \pm 1,3$. Риск ТЭО по шкале CHA2DS2VASc у мужчин составил $3,2 \pm 1,1$ балла против $4,1 \pm 1,0$ баллов у женщин ($p < 0,0001$), при этом средний возраст у мужчин был $65 \pm 9,2$ лет и $69 \pm 8,9$ у женщин ($p=0,043$). Риск кровотечений по шкале HAS-BLED – $0,99 \pm 0,8$ балла у мужчин против $1,2 \pm 0,9$ баллов у женщин ($p = 0,339$).

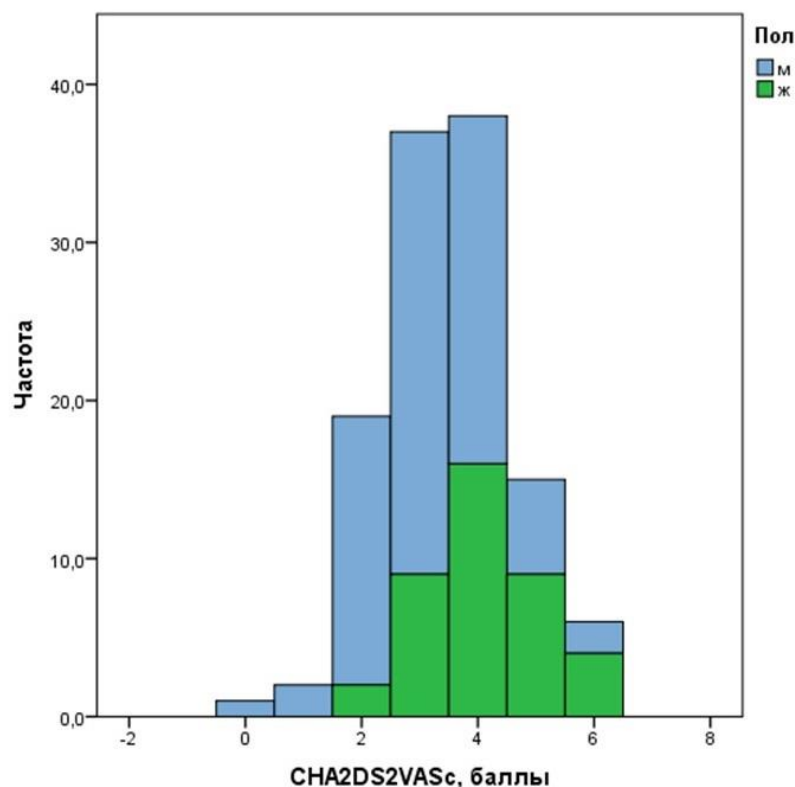


Рисунок 17 – Распределение больных, в соответствии с риском тромбозмболических событий по шкале CHA2DS2VASc

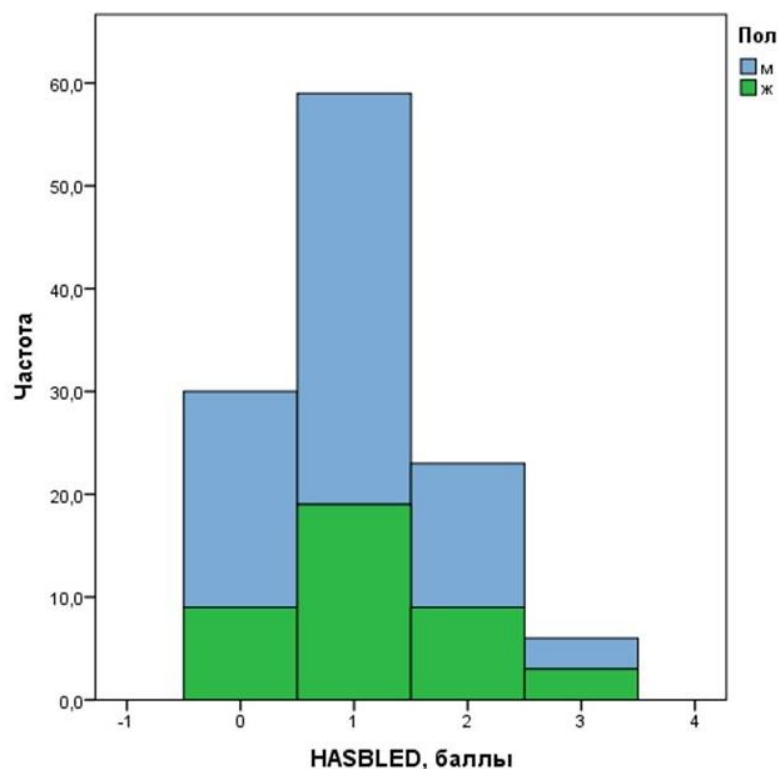


Рисунок 18 – Распределение больных, в соответствии с риском кровотечений по шкале HAS-BLED

3.2.2 Виды, режимы и продолжительность антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом, госпитализированных в кардиологические отделения Регионального сосудистого центра Северо-Кавказского федерального округа

Антикоагулянтная терапия была назначена 100 (84,7%) пациентам. Наиболее часто назначали апиксабан – 58 пациентам (49,2%). Далее по убыванию: 25 пациента (21,2%) получали ривароксабан, 6 (5,1%) – дабигатран и 11 (9,3%) варфарин соответственно.

Использовались следующие схемы антитромботической терапии:

- Тройная терапия – 73 (61,8%)
- Двойная терапия – 12 (10,2%)
- Двойная антитромбоцитарная терапия – 12 (10,2%)
- Монотерапия антиагрегантом – 6 (5,1%)
- Монотерапия антикоагулянтом – 15 (12,7%)

В Таблице 12 приведены различия в схемах антитромботической терапии в зависимости от выбора тактики лечения пациентов с ОКС (консервативная или реваскуляризация).

Таблица 12 – Схемы антитромботической терапии в зависимости от стратегии лечения пациентов с ОКС (n=118)

Тип АТТ– n, %	ЧКВ выполнялось (n = 79)	ЧКВ не выполнялось (n = 38)
Тройная терапия	65 (82,3)	8 (21,1)
Двойная терапия	6 (7,6)	6 (15,8)
ДАТТ	8 (10,1)	4 (10,3)
Монотерапия антиагрегантом		6 (15,8)
Монотерапия антикоагулянтом		15 (37)

В связи с тем, что при ЧКВ использовались как стенты разных поколений, так и ТБКА без стентирования проанализирована антитромботическая терапия у пациентов с различными вариантами ЧКВ (Таблица 13).

Таблица 13 – Схемы антитромботической терапии в зависимости от вида ЧКВ и типа стентов (n=79)

Тип АТТ– n, %	ЧКВ ГМС (n=13)	ЧКВ ПС 1 поколения (n=31)	ЧКВ ПС 2 поколения (n=6)	ТБКА (n=29)
Тройная терапия	11 (84,6)	26 (83,9)	5 (83,3)	21 (72,4)
Двойная терапия	2 (15,4)	5 (16,1)	1 (16,7)	-
ДАТТ	-	-	-	8 (27,6)

Во всех случаях при назначении тройной антитромботической терапии в качестве ингибитора P2Y₁₂ рецепторов использовался клопидогрел (Рисунок 19).

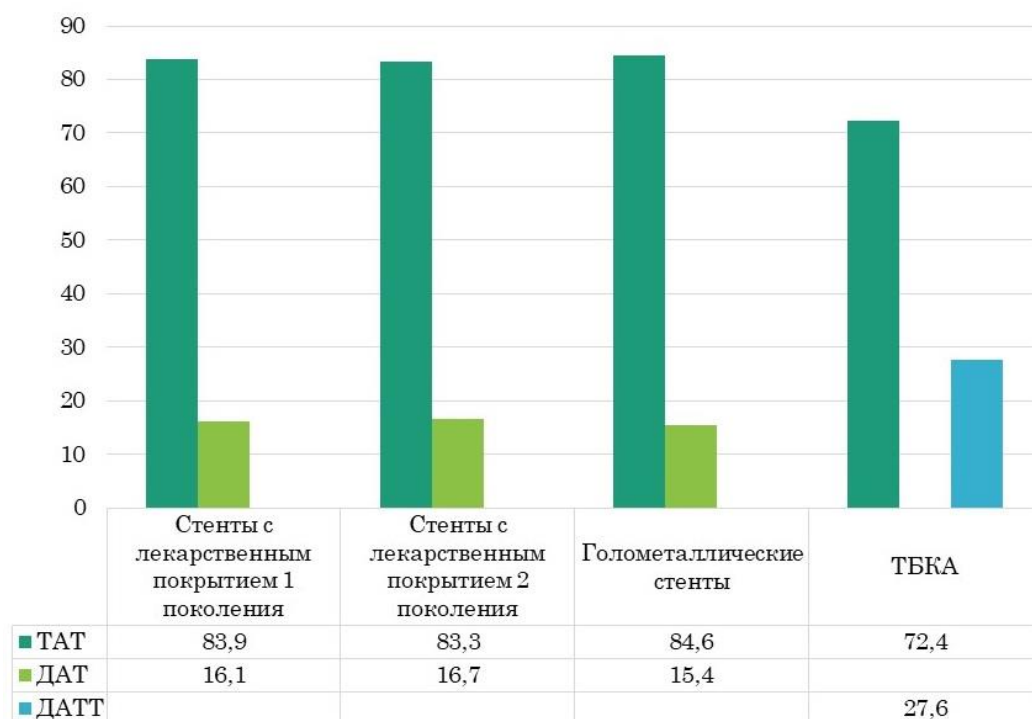


Рисунок 19 – Объем анти тромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП после ЧКВ. Сокращения: ТАТ – тройная анти тромботическая терапия (АК + АСК + ингибитор P2Y12); ДАТ – двойная анти тромботическая терапия (клопидогрел + АК), ДАТТ – двойная анти тромботическая терапия (АСК + ингибитор P2Y12)

Также значительно варьировала рекомендованная продолжительность тройной анти тромботической терапии:

- 1 месяц – 25 (37,9%)
- 2 месяца – 3 (4,5%)
- 3 месяца – 10 (15,2%)
- 4 месяца – 1 (1,5%)
- 6 месяцев – 21 (31,8%)
- 12 месяцев – 6 (9,1%)

Среднее значение – 6 месяцев [min 1; max 12].

В Таблице 14 показана продолжительность тройной анти тромботической терапии в зависимости от вида ЧКВ. Так при ТБКА и имплантации ГМС тройную терапии назначали не более чем на 3 месяца, в то время как при имплантации стента с лекарственным покрытием 2го поколения продолжительность ТАТ была не менее 6ти месяцев, данные различия статистически достоверны $p=0,001$. На Рисунке 20

наглядно показано распределение продолжительности ТАТ в зависимости от вида ЧКВ. Наибольшая вариабельность в продолжительности ТАТ наблюдалась у пациентов, которым при ЧКВ имплантировали стент с лекарственным покрытием 1-го поколения.

Таблица 14 – Продолжительность тройной антитромботической терапии в зависимости от вида ЧКВ и типа стентов (n=79)

Продолжительность АТТ, мес. – n, %	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
ЧКВ ГМС (n=13)	7 (53,8)	2 (15,4)	4 (30,8)	0
ЧКВ ПС 1 поколения (n=31)	8 (25,8)	7 (22,6)	9 (29)	7 (22,6)
ЧКВ ПС 2 поколения (n=6)	0	0	4 (66,7)	2 (33,3)
ТБКА (n=29)	0	0	29 (100)	0

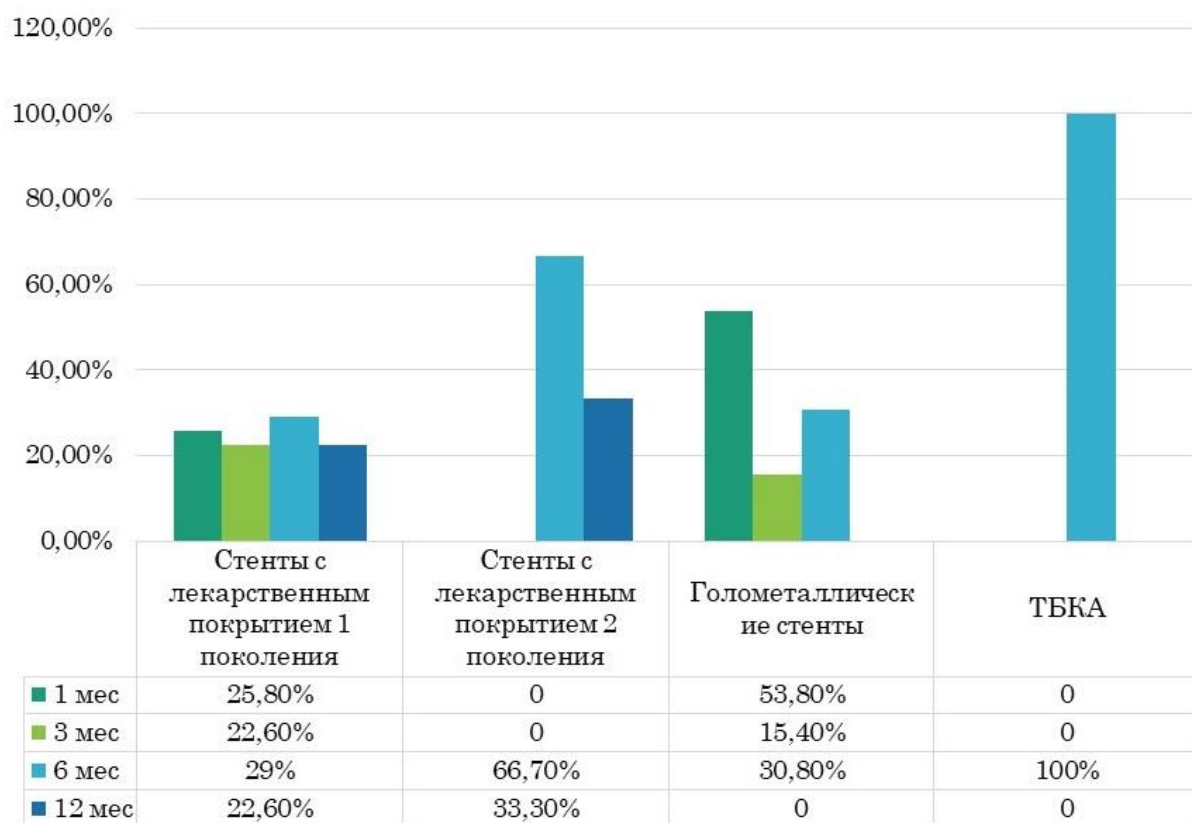


Рисунок 20 – Продолжительность тройной антитромботической терапии в зависимости от вида ЧКВ и типа стентов (n=79)

3.3 Особенности назначения антикоагулянтной терапии в неврологических отделениях Северо-Кавказского федерального округа

3.3.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в неврологические отделения Северо-Кавказского федерального округа

За исследуемый период в неврологическое отделение РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» госпитализировано 2667 пациентов. ФП диагностировалась у 169 пациентов (6,3%). Инсульт был причиной настоящей госпитализации у 118 пациентов (69,8%), инсульт в анамнезе был у 106 пациентов (69,7%), на Рисунке 21 представлен спектр патологий среди пациентов, включенных в исследование. У 62 (36,7%) больных была пароксизмальная форма, у 9 (5,3%) – персистирующая и у 98 (58,0%) – постоянная форма ФП. Общая характеристика пациентов неврологического профиля, включенных в исследование приведена в Таблице 15 (n=169).

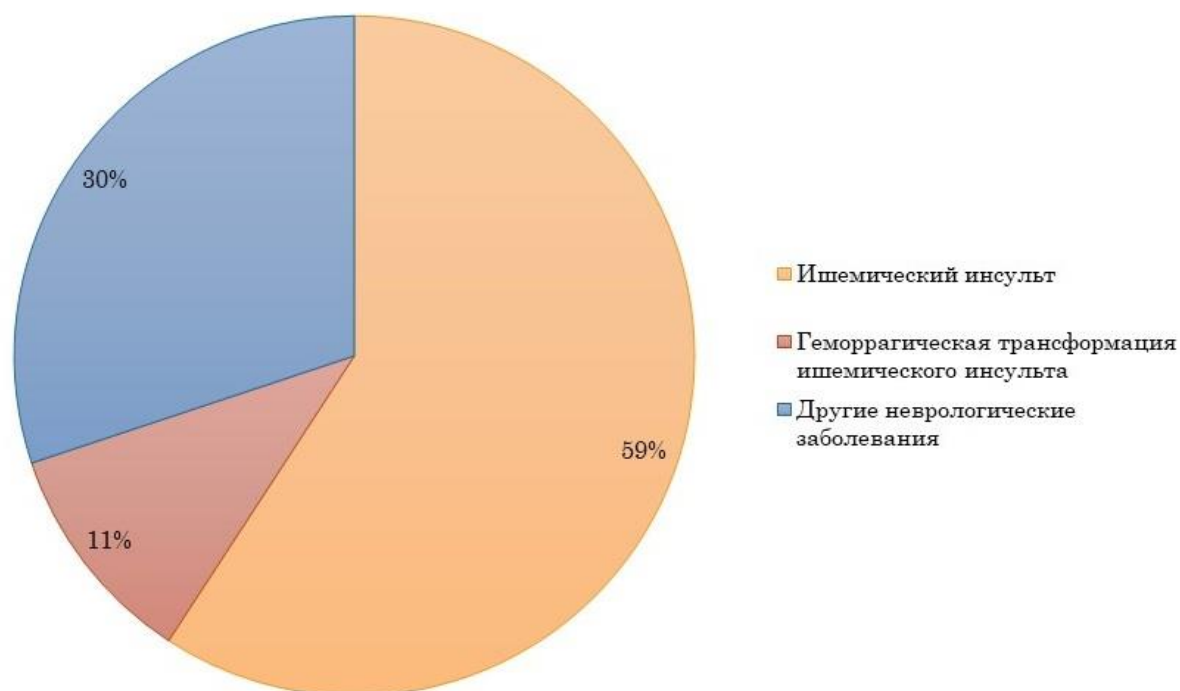


Рисунок 21 – Основное заболевание у пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения и выписанных из стационара в 2018 г (n=169)

Таблица 15 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения и выписанных из стационара в 2018 г (n=169)

Характеристика	Значение
Возраст, годы. M±SD	72 ± 9
Пол – n, %	
– М	98 (58)
– Ж	71 (42)
Неврологический диагноз – n, %	
– Инсульт	118 (69,8)
– Цереброваскулярная болезнь	15 (8,9)
– ЧМТ	9 (5,3)
– Состояние после удаления аневризм артерий головного мозга	9 (5,3)
– Вертебро-базиллярная недостаточность	6 (3,6)
– Невротические расстройства	4 (2,4)
– Рассеянный склероз	3 (1,8)
– Паркинсонизм	3 (1,8)
– Аневризмы артерий головного мозга	2 (1,2)
Тип инсульта – n, %	
– ишемический	100 (84,7)
– геморрагическая трансформация ишемического инсульта	18 (15,3)
Фибрилляция предсердий, форма – n, %	
– пароксизмальная	62 (36,7)
– персистирующая	9 (5,3)
– постоянная	98 (58,0)
Впервые выявленная ФП – n, %	45 (26,6)
ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ	
Общий холестерин, ммоль/л. M±SD	5,3 ± 2,1
ЛПНП, ммоль/л. M±SD	2,8 ± 1,1
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м2. Медиана [25; 75 процентиля]	72,6 [58,2; 85,1]
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Гипертоническая болезнь – n, %	144 (85,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе – n, %	39 (23,1)
ХСН – n, %	74 (43,8)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе – n, %	106 (62,7)
Сахарный диабет – n, %	50 (29,6)
ХБП 3а – 5 ст. – n, %	34 (20,1)
ЧКВ в течение года до госпитализации – n, %	49 (29,0)
Тройная антитромботическая терапия при поступлении – n, %	41 (24,3)

Продолжение Таблицы 15

ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫПИСКЕ	
β-блокаторы – n, %	84 (49,7)
иАПФ – n, %	71 (42)
БРА – n, %	45 (26,6)
БКК – n, %	24 (14,2)
Петлевые диуретики – n, %	74 (43,8)
МРА – n, %	71 (42)
Дигоксин – n, %	43 (25,4)
Нитраты – n, %	9 (5,3)
Статины – n, %	117 (69,2)
Антиаритмические препараты – n, %	30 (17,8)
Ингибиторы протонной помпы – n, %	50 (29,6)

Все 169 (100%) пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения стационаров СКФО, имели показания для назначения антикоагулянтной терапии по шкале CHA2DS2VASc. Риск кровотечений и тромбоэмболических событий представлен на Рисунках 22–23.

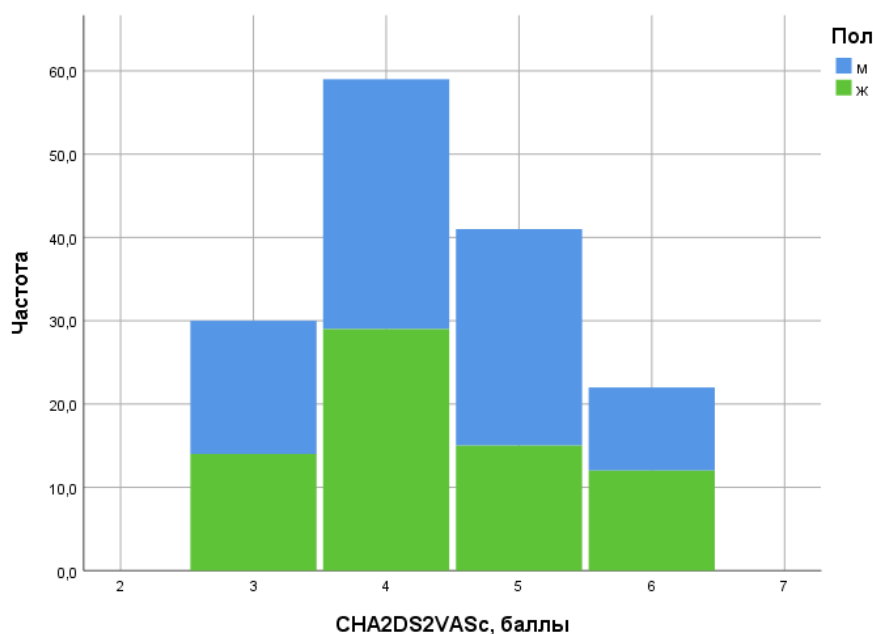


Рисунок 22 – Распределение больных, госпитализированных в неврологические отделения, в соответствии с риском тромбоэмболических событий по шкале CHA2DS2VASc (n=169)

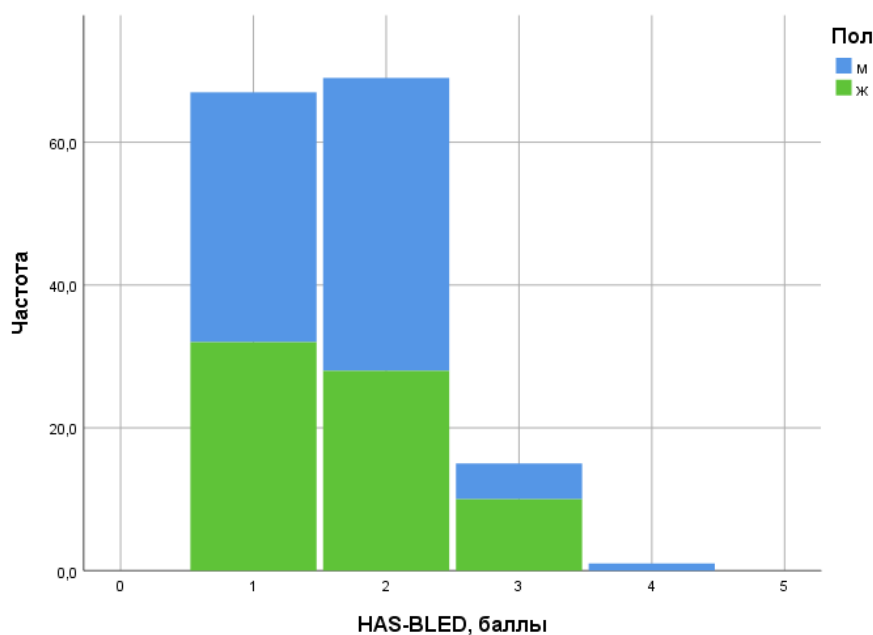


Рисунок 23 – Распределение больных, госпитализированных в неврологические отделения, в соответствии с риском кровотечений по шкале HAS-BLED (n=169)

Среди пациентов, включенных в исследование, средний балл по шкале HAS-BLED составил $1,7 \pm 0,7$; по шкале CHA2DS2VASc – $4,4 \pm 1,0$. Риск ТЭО по шкале CHA2DS2VASc у мужчин составил $4,4 \pm 0,9$ балла и $4,4 \pm 1,0$ баллов у женщин ($p = 0,9$), при этом средний возраст у мужчин был $73 \pm 9,3$ лет и $70 \pm 9,6$ у женщин ($p=0,069$). Риск кровотечений по шкале HAS-BLED – $1,7 \pm 0,7$ балла у мужчин и $1,7 \pm 0,7$ баллов у женщин ($p = 0,8$).

При анализе клинико-демографических характеристик пациентов обращают на себя внимание несколько моментов:

- Среди пациентов с инсультами (в том числе с геморрагической трансформацией ишемического инсульта) частота впервые выявленной ФП составляет 29,7% (n=35);
- Соотношение форм фибрилляции предсердий достоверно различается между отделениями настоящей госпитализации ($p = 0,005$) (Рисунок 24). В кардиологических отделениях преобладают пациенты с пароксизмальной, а в неврологических с постоянной формой ФП;

— Около четверти пациентов, госпитализированных в неврологические отделения, в течение 12 месяцев до госпитализации перенесли ЧКВ (29,0%) и принимали тройную антитромботическую терапию (24,3%).

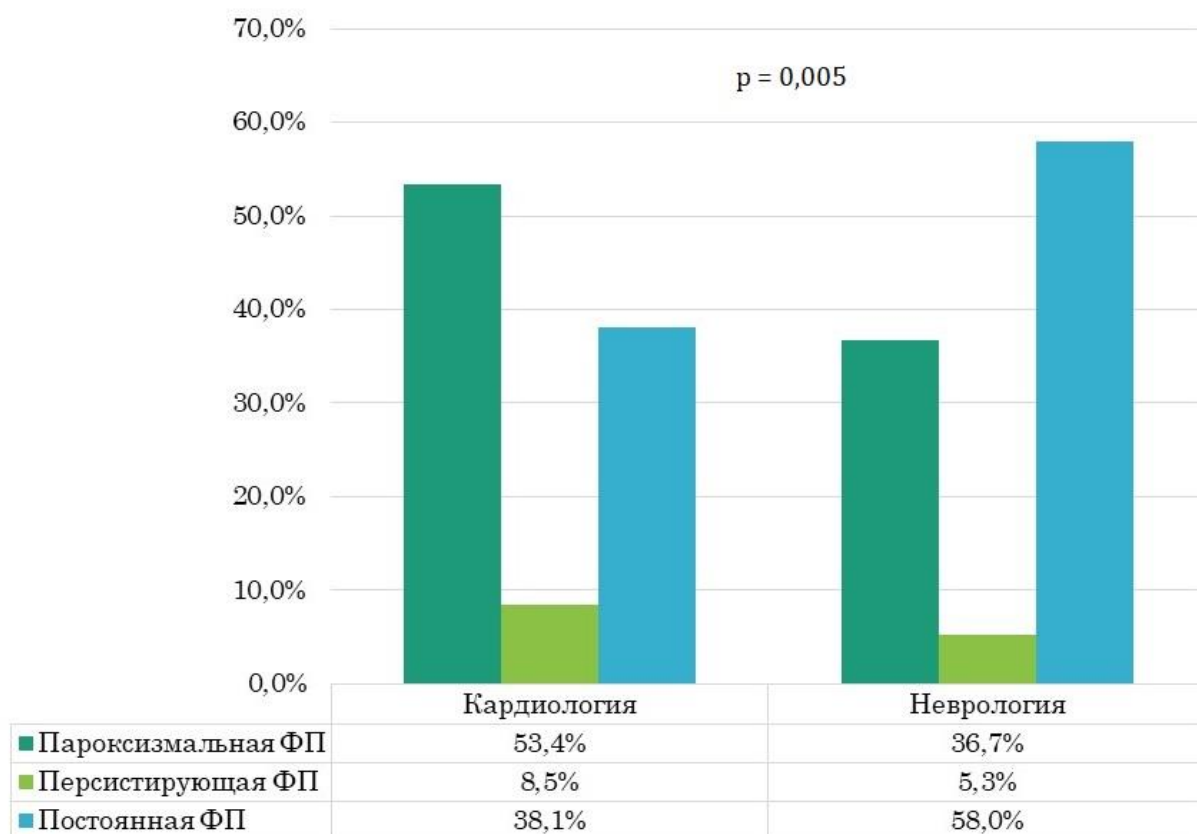


Рисунок 24 – Распределение больных в зависимости от формы ФП в кардиологических и неврологических отделениях стационаров СКФО (n=287)

Антикоагулянтная терапия была назначена 127 (75,1%) пациентам. Наиболее часто назначали апиксабан – 68 пациентам (40,2%). Далее по убыванию: 38 пациентов (22,5%) получали ривароксабан, 9 (5,3%) – дабигатран и 13 (7,7%) варфарин соответственно.

3.3.2 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с инсультами и фибрилляцией предсердий, госпитализированных в неврологические отделения Северо-Кавказского федерального округа

Большая часть пациентов, включенных в исследование в неврологических отделениях, были с острым инсультом (n=118). У 100 больных (84,7%) был ишемический инсульт и у 18 (15,3%) геморрагическая трансформация ишемического инсульта. 89,8% (n= 106) госпитализированы с повторным инсультом. При этом среди пациентов с повторным ишемическим инсультом (n=91) у 30,8% (n=28) ФП была зарегистрирована впервые.

Геморрагическая трансформация ишемического инсульта произошла у 18 пациентов, включенных в исследование. У 15 (83,3%) из них данный инсульт был повторным. Трети пациентов (n=6, 30%) с геморрагической трансформацией в течение года до ОНМК проводилась ЧКВ по поводу ОКС, и эти пациенты получали тройную антитромботическую терапию на момент госпитализации по поводу ОНМК.

80% (n=80) пациентам с ишемическим и 66,7% (n=12) с геморрагической трансформацией ишемического инсульта назначена антикоагулянтная терапия при выписке. В течение госпитализации умерло 5 пациентов (4,2%). В Таблице 16 и Рисунке 25 представлены рекомендованные при выписке антикоагулянты.

В таблице 17 представлена характеристика пациентов с ФП и геморрагической трансформацией ишемического инсульта.

Таблица 16 – Распределение больных в зависимости от назначенного при выписке антикоагулянта у пациентов с ФП и инсультом (n=89)

Рекомендованный антикоагулянт– n, %	Ишемический инсульт (n = 77)	Геморрагическая трансформация ишемического инсульта (n = 12)
Апиксабан	49 (63,6)	4 (33,3)
Ривароксабан	19 (24,7)	5 (41,7)

Продолжение таблицы 16

Дабигатран	4 (5,2)	2 (16,7)
Варфарин	5 (6,5)	1 (8,3)

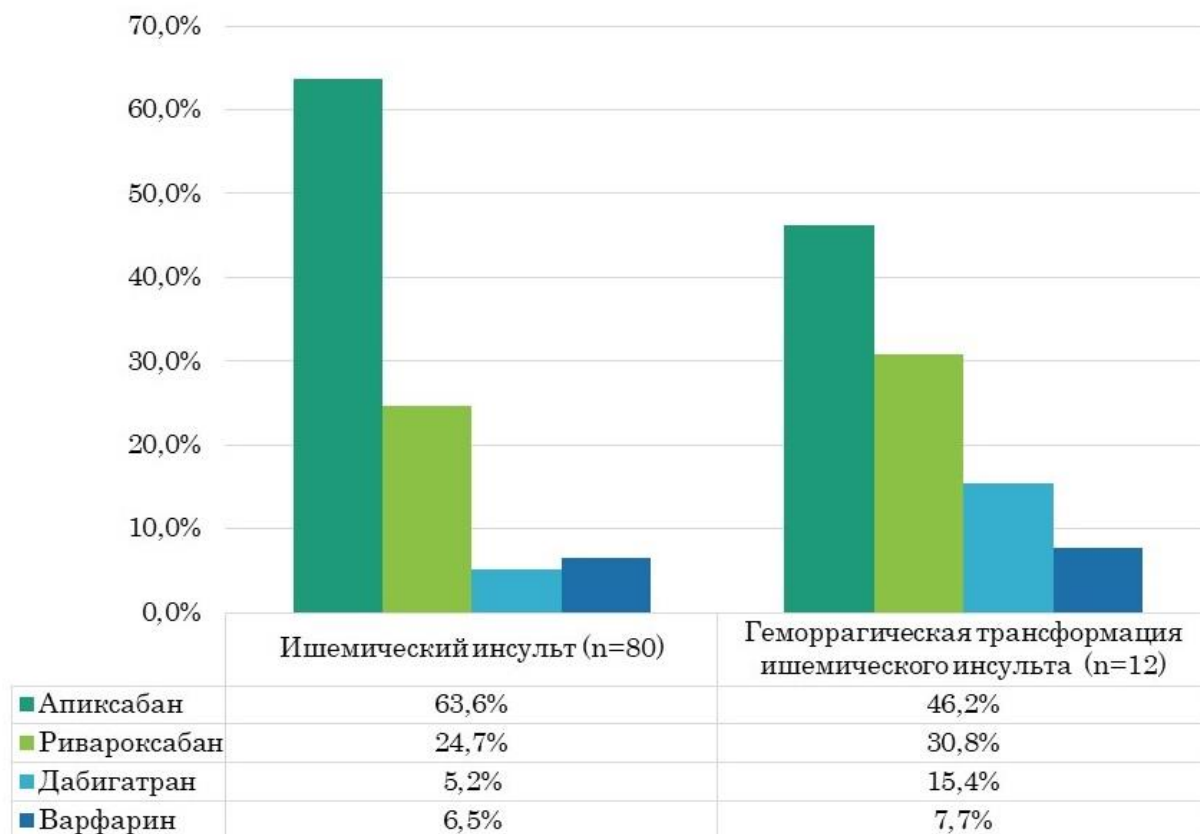


Рисунок 25 – Распределение больных в зависимости от назначенного при выписке антикоагулянта у пациентов с ФП и инсультом (n=89)

Таблица 17 – Характеристика пациентов с геморрагической трансформацией ишемического инсульта и ФП, выписанных из неврологических отделений в 2018г (n=18) [3]

Пол	Возраст	ФП, форма	ОНМК в анамнезе	Реваскуляризация в анамнезе	CHA2DS2 VASc	HA S-BLE D	АТТ при выписке	АКТ через 5 лет
М	68	Постоянная	Нет	ЧКВ, 2014	4	1	АСК, 75 мг Клопидогрель, 75 мг	Нет
М	69	Постоянная	Нет	ЧКВ, 2018 (стент с сиролимусом)	3	2	Апиксабан, 10 мг/сутки АСК, 75 мг Клопидогрель, 75 мг	Да

Продолжение Таблицы 17

М	78	Впервые зарегистрированная ФП, постоянная форма	Нет	ЧКВ, 2018 (стент с сиролимусом)	4	1	Апиксабан, 5 мг/сутки АСК, 100 мг Клопидогрель, 75 мг	Да
Ж	66	Пароксизмальная	Да	ЧКВ, 2014	5	1	Дабигатран, 220 мг/сутки	Да
М	71	Пароксизмальная	Да	Нет	4	1	Апиксабан, 10 мг/сутки	Да
Ж	88	Впервые зарегистрированная ФП, постоянная форма	Да	ЧКВ, 2018 (стент с сиролимусом)	5	2	Ривароксабан 15 мг/сутки АСК, 75 мг Клопидогрель, 75 мг	Да
М	48	Впервые зарегистрированная ФП, постоянная форма	Да	Нет	3	1	Варфарин	Да, апиксабан
Ж	81	Постоянная	Да	Нет	5	2	Ривароксабан 20 мг/сутки	Да
М	77	Постоянная	Да	Нет	5	2	Нет	Нет
М	70	Пароксизмальная	Да	ЧКВ, 2016	5	2	Ривароксабан 20 мг/сутки	Да
М	83	Постоянная	Да	Нет	6	2	Нет	Да, апиксабан
Ж	59	Впервые зарегистрированная ФП, пароксизмальная форма	Да	ЧКВ, 2017	3	1	Клопидогрель, 75 мг	Нет
Ж	83	Впервые зарегистрированная ФП, пароксизмальная форма	Да	ЧКВ, 2018 (стент с эверолимусом)	6	3	Дабигатран, 110 мг/сутки АСК, 75 мг Клопидогрель, 75 мг	Да, апиксабан
Ж	85	Пароксизмальная	Да	ЧКВ, 2014, 2018 (стент с эверолимусом)	6	3	Ривароксабан, 15 мг/сутки АСК, 75 мг Клопидогрель, 75 мг	Да
Ж	45	Пароксизмальная	Да	ЧКВ, 2017, 2018 (стент с сиролимусом)	3	1	Ривароксабан, 15 мг/сутки АСК, 75 мг Клопидогрель, 75 мг	Да

Продолжение Таблицы 17

Ж	81	Впервые зарегистрированная ФП, пароксизмальная форма	Да	Нет	6	3	АСК, 100 мг	Нет
Ж	71	Впервые зарегистрированная ФП, пароксизмальная форма	Да	ЧКВ, 2018 (стент с сиролимусом)	4	2	Апиксабан, 5 мг/сутки	Да, ривароксабан
Ж	67	Постоянная	Да	Нет	5	2	Нет	Нет

Как видно из таблицы таким пациентам назначали различные варианты анти тромботической терапии.

3.3.3 Анализ внутригоспитальной смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в неврологические отделения Северо-Кавказского федерального округа

Внутригоспитальная смертность среди пациентов с ФП, проходивших лечение в неврологических отделениях, составила 10% (n = 17). Причинами смерти были фатальный инфаркт миокарда, фатальный инсульт и ТЭЛА, что составляло 3%, 3,5% и 3,5% соответственно. Показано, что назначение антикоагулянтов у пациентов с ФП, поступивших с ишемическим инсультом / ТИА, снижает внутригоспитальную смертность в неврологических отделениях ОШ 0,23 (95% ДИ 0,1, 0,6; p=0,005) (Рисунок 26).

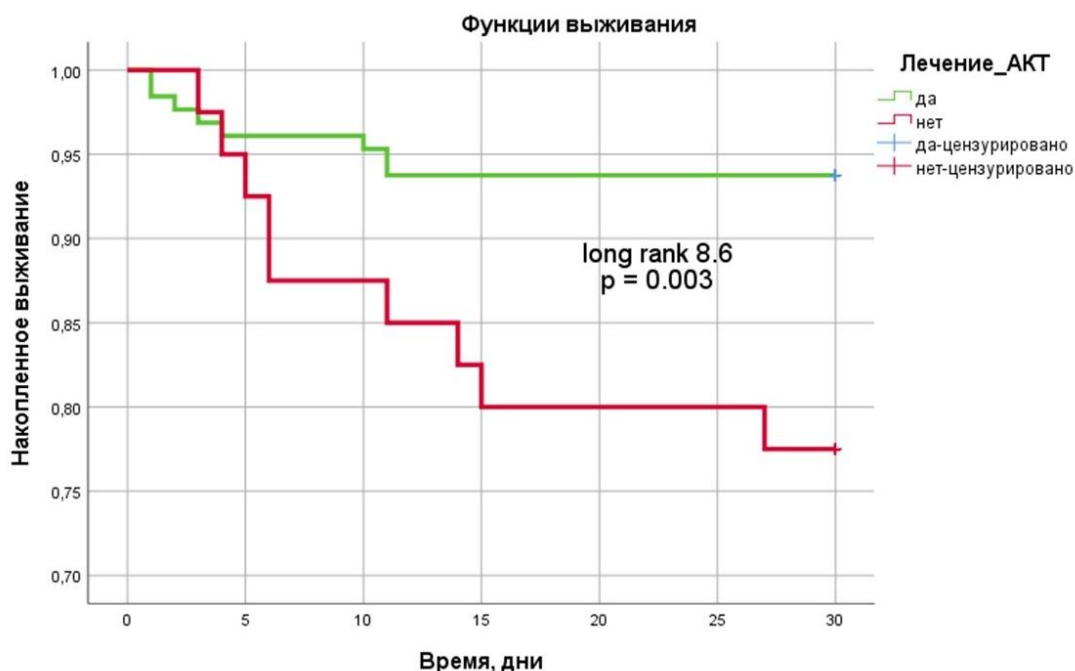


Рисунок 26 – Внутригоспитальная смертность в зависимости от назначения АКТ среди пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения в 2018 г (n=169)

3.4 Особенности назначения антикоагулянтной терапии в терапевтических отделениях Северо-Кавказского федерального округа

3.4.1 Клинико-демографическая характеристика пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в терапевтические отделения Северо-Кавказского федерального округа

За исследуемый период в терапевтические отделения РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» госпитализировано 3964 пациентов. ФП диагностировалась у 149 пациентов (3,4%). Причиной госпитализации были как пароксизмы ФП, так и другие заболевания терапевтического профиля (пневмония, пиелонефрит и прочее). У 64 (43,5%) больных была пароксизмальная форма, у 13 (8,8%) – персистирующая и у 70 (47,0%) – постоянная форма ФП. У 15 (10,1%) пациентов фибрилляция предсердий была диагностирована впервые. Общая характеристика пациентов терапевтических отделений, включенных в исследование приведена в Таблице 18.

Таблица 18 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтические отделения и выписанных из стационара в 2018 г (n=149)

Характеристика	Значение
Возраст, годы. M±SD	70 ± 12
Пол – n, %	
– М	75 (50,3)
– Ж	74 (49,7)
Фибрилляция предсердий, форма – n, %	
– пароксизмальная	64 (43,5)
– персистирующая	13 (8,8)
– постоянная	70 (47,0)
Впервые выявленная ФП – n, %	15 (10,1)
ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ	
Общий холестерин, ммоль/л. M±SD	5,0 ± 1,4
ЛПНП, ммоль/л. M±SD	2,9 ± 1,1
СКФ по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ² . Медиана [25; 75 процентиля]	67,3 [49,9; 87,2]
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Гипертоническая болезнь – n, %	117 (78,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе – n, %	21 (15,8)
ХСН – n, %	86 (57,7)
Ишемический инсульт/ТИА в анамнезе – n, %	34 (22,8)
Сахарный диабет – n, %	28 (18,8)
ХБП 3а – 5 ст. – n, %	40 (26,8)
Реваскуляризация в анамнезе (ЧКВ или АКШ) – n, %	19 (14,5)
Тройная антитромботическая терапия при поступлении – n, %	9 (6,0)
ТЕРАПИЯ ПРИ ВЫПИСКЕ	
β-блокаторы – n, %	55 (36,9)
иАПФ – n, %	39 (26,2)
БРА – n, %	54 (36,2)
БКК – n, %	28 (18,8)
Петлевые диуретики – n, %	61 (40,9)
МРА – n, %	61 (40,9)
Дигоксин – n, %	41 (27,5)
Статины – n, %	79 (53,0)
Антиаритмические препараты – n, %	19 (12,8)

Все 149 (100%) пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтические отделения стационаров СКФО, имели показания для назначения антикоагулянтной терапии по шкале CHA₂DS₂VASc. Риск кровотечений и тромбоэмболических

событий представлен на Рисунках 27–28. Среди пациентов, включенных в исследование, средний балл по шкале HAS-BLED составил $1,4 \pm 0,5$ (мин – 1, макс – 3); по шкале CHA2DS2VASc – $4,0 \pm 0,9$ (мин – 3, макс – 6). Риск ТЭО по шкале CHA2DS2VASc у мужчин составил $4,3 \pm 0,9$ балла и $3,7 \pm 0,8$ баллов у женщин ($p < 0,0001$), при этом средний возраст у мужчин был 67 ± 12 лет и 74 ± 10 у женщин ($p < 0,0001$). Риск кровотечений по шкале HAS-BLED – $1,3 \pm 0,5$ балла у мужчин и $1,5 \pm 0,5$ баллов у женщин ($p = 0,15$).

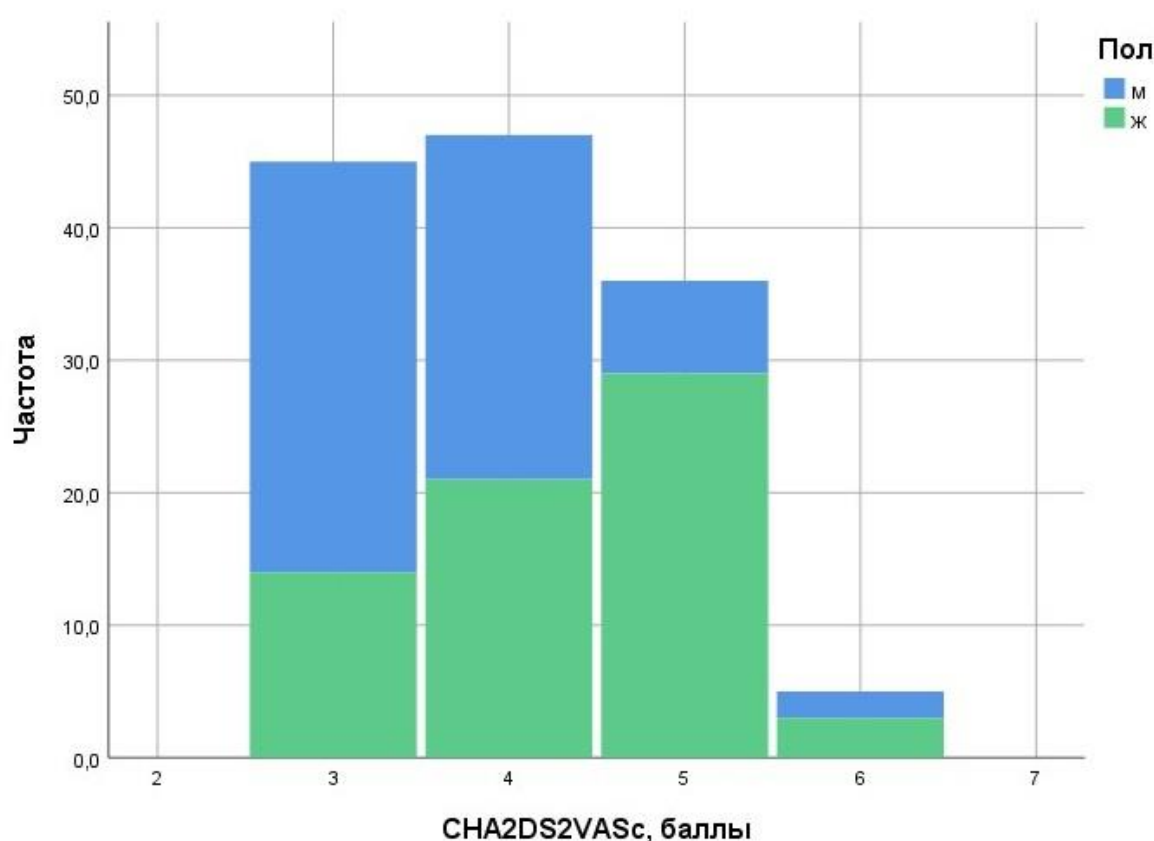


Рисунок 27 – Распределение больных, госпитализированных в терапевтические отделения, в соответствии с риском тромбоэмболических событий по шкале CHA2DS2VASc (n=149)

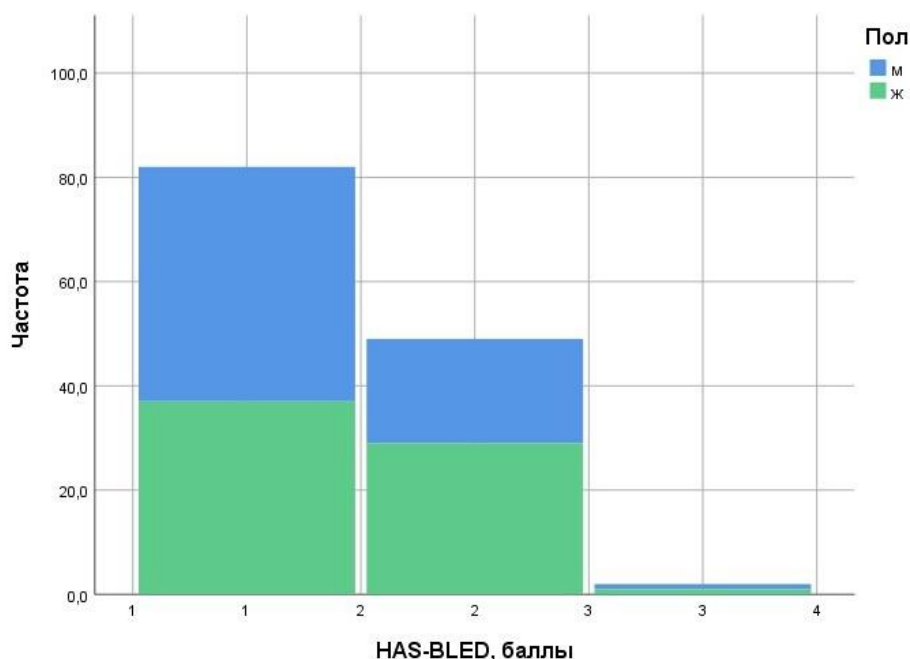


Рисунок 28 – Распределение больных, госпитализированных в терапевтические отделения, в соответствии с риском кровотечений по шкале HAS-BLED (n=149)

Антикоагулянтная терапия была назначена 102 (68,5%) пациентам. Наиболее часто назначали ривароксабан – 44 пациентам (29,5%). Далее по убыванию: 39 пациентов (26,2%) получали апиксабан, 12 (8,1%) – дабигатран и 8 (5,4%) варфарин. Среди пациентов с ФП, набранных в исследование в терапевтических отделениях, наблюдались наибольшие различия в выборе дозы антикоагулянта. Как видно из Таблицы 19, наибольшие вариации с дозой антикоагулянтов были при назначении ривароксабана; у пациентов, получивших апиксабан, часто использовалась необоснованно редуцированная доза.

Таблица 19 – Дозы ПОАК, используемые у пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтические отделения и выписанных из стационара в 2018 г (n=149)

НОАК	Используемые дозы	Назначение препарата в соответствии с рекомендациями
Апиксабан, n (%) (39 пациентов)	5 мг/сутки – 30 (76,9) 10 мг/сутки (23,1)	15 (38,5%)

Продолжение таблицы 19

Ривароксабан, n (%) (44 пациента)	5 мг/сутки – 2 (4,5) 10 мг/сутки – 2 (4,5) 15 мг/сутки – 12 (27,3) 20 мг/сутки – 24 (54,6) 30 мг/сутки – 4 (9,1)	33 (75,0%)
Дабигатран, n (%) (12 пациента)	150 мг/сутки – 1 (8,3) 220 мг/сутки – 3 (25,0) 300 мг/сутки – 8 (66,7)	11 (91,7)

3.5 Приверженность к антикоагулянтной терапии и прогноз у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа

3.5.1 Приверженность к антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа

Через 5 лет после включения пациентов в исследование проведен произведен анализ приверженности к антикоагулянтной терапии, ишемических и геморрагических событий посредством телефонного контакта. Связаться удалось со всеми пациентами (или их родственниками), n=406. Таким образом средний период наблюдения в исследовании составил 1870 [1783; 1973] дней.

По сравнению с 2018 годом доля пациентов, принимающих АКТ, снизилась с 75,6% (n=329) до 66,7% (n=276), также появились 9,9% (n=41) пациентов, которые принимают АКТ нерегулярно (Рисунок 29).

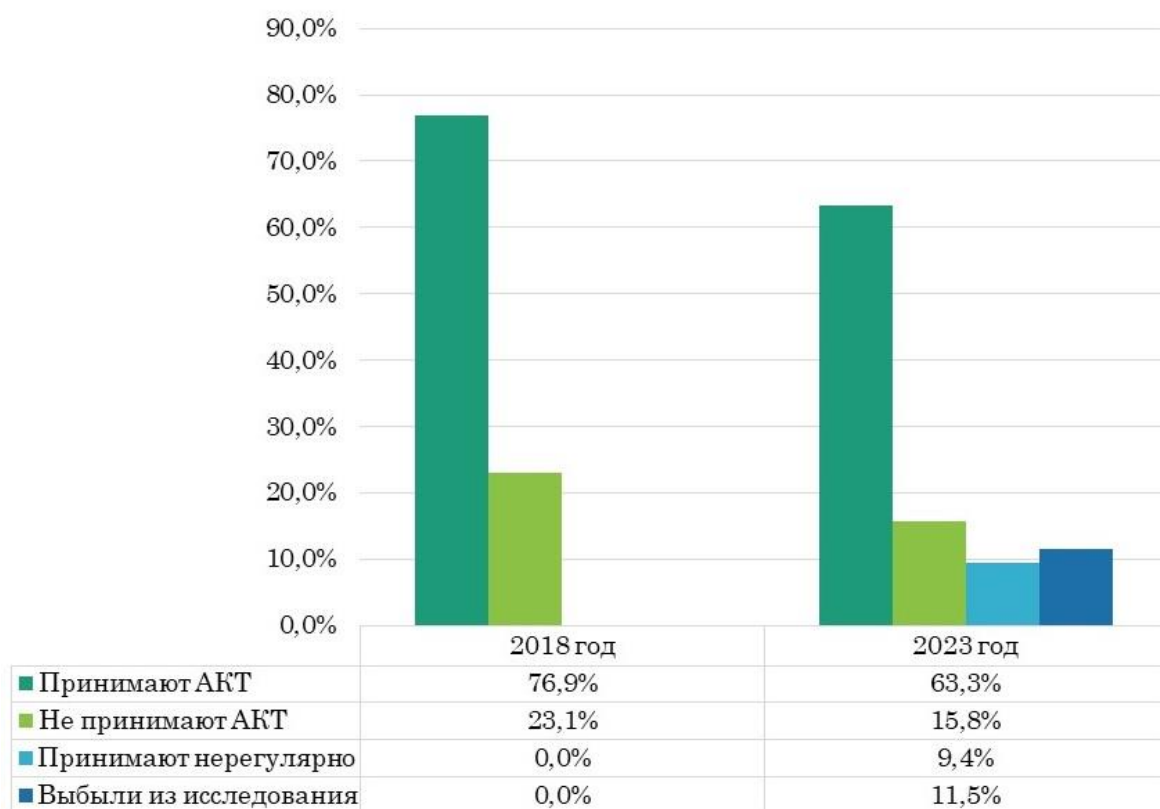


Рисунок 29 – Распределение больных в зависимости от приема антикоагулянта у пациентов с ФП в 2018 и 2023 гг.

Причины отмены АКТ или отказа от приема препаратов (n=88) (Рисунок 30):

- Рекомендация лечащего врача (n = 39);
- Кровотечение (n = 27);
- Самостоятельная отмена (n = 18);
- Стоимость препарата (n = 2);
- Замена антикоагулянта на антиагрегант в связи с малыми кровотечениями (n = 2)



Рисунок 30 – Причины отмены и/или отказа от приема антикоагулянта у пациентов с ФП, по данным телефонного опроса в 2023 г.

На Рисунке 31 представлено распределение пациентов по принимаемому препарату в 2018 и 2023 гг. Апиксабан остается наиболее популярным препаратом, доля пациентов, получающих ривароксабан, выросла за счет других антикоагулянтов. Доля пациентов, принимающих варфарин и дабигатран, не превышает 15%.

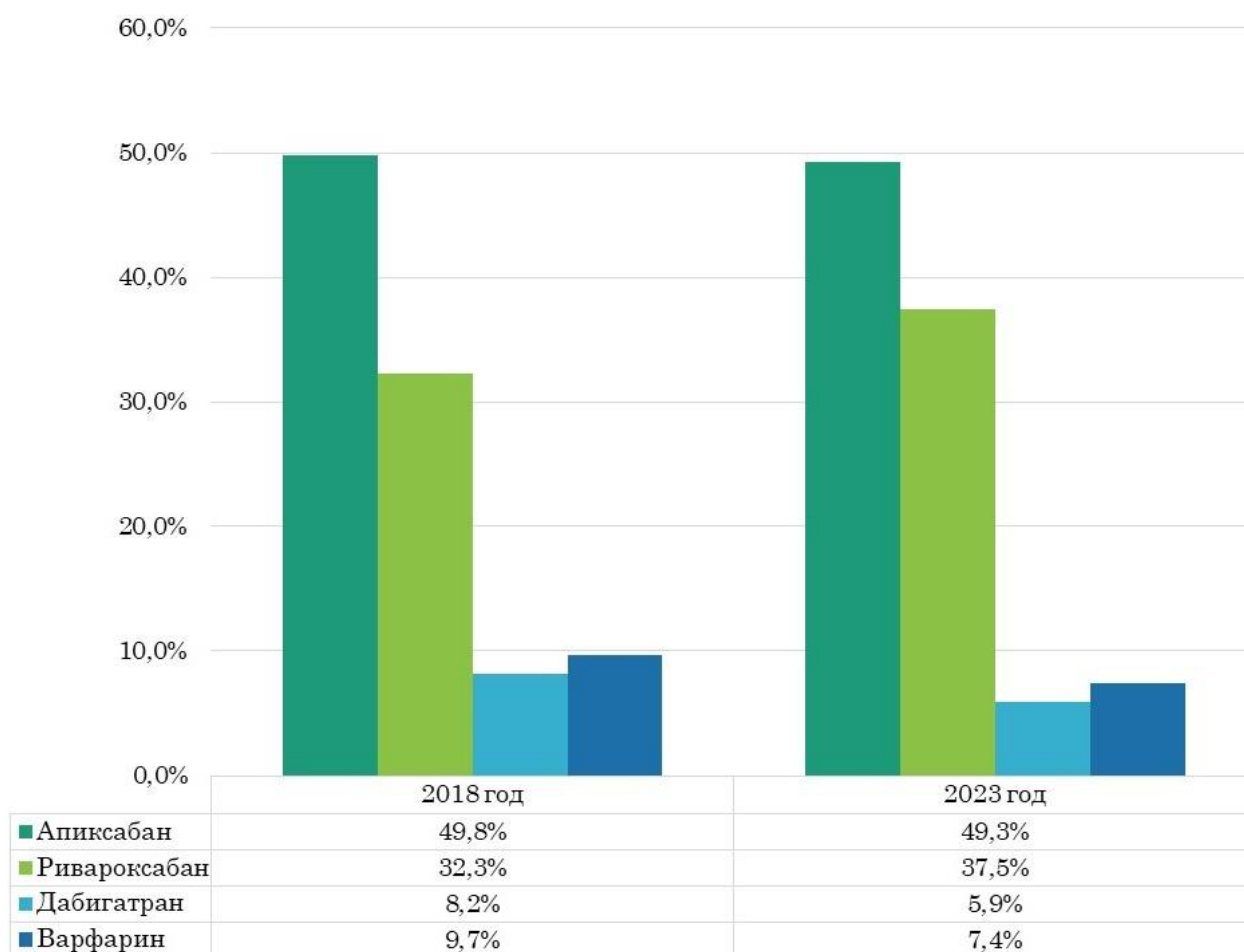


Рисунок 31 – Распределение больных в зависимости от антикоагулянта у пациентов с ФП в 2018 и 2023 гг.

3.5.2 Конечные точки по эффективности и безопасности у пациентов с фибрилляцией предсердий, выписанных из отделений терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа

Через 5 лет у пациентов, включенных в исследование, помимо приверженности к антикоагулянтной терапии анализировались конечные точки по эффективности (смерть от всех причин, ОНМК) и безопасности (кровотечения). В течение этого времени 17 пациентов умерли (4,2%). В связи с культурными особенностями изучаемых регионов секции не проводились и у всех пациентов причиной смерти обозначена острая сердечно-сосудистая недостаточность. Всего за время исследования (включая внутригоспитальную смертность) умерло 50 больных (11,5% за 5 лет), кривая выживаемости показана на Рисунке 32.

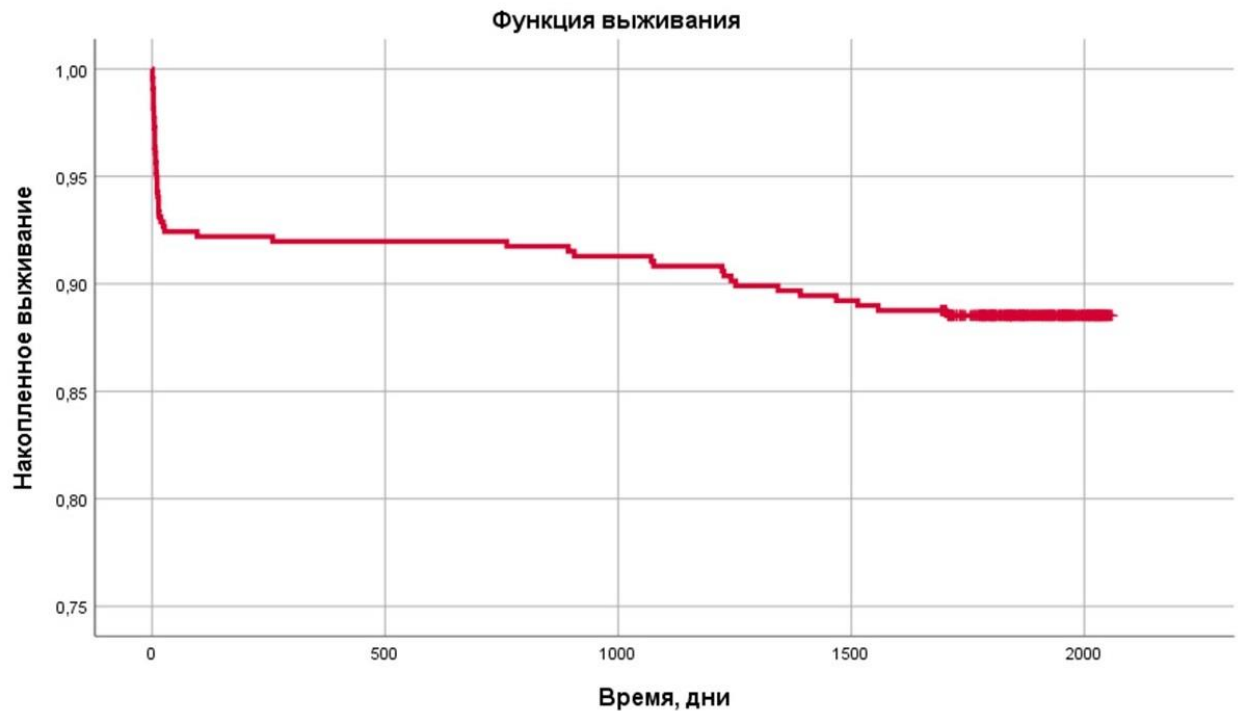


Рисунок 32 – Кривая выживаемости (Каплана-Майера) пациентов в течение 5 лет

Также в течение наблюдения произошло 10 инсультов (все ишемические), что составило 2,3% за 5 лет и, соответственно, 0,46% в год.

В качестве конечной точки безопасности рассматривались кровотечения – за время наблюдения произошло 132 кровотечения, лишь 6 (1,4%) из них соответствовали критериям большого кровотечения по шкале BARC.

В Рисунке 33 показана смертность в зависимости от приема АКТ. Смертность достоверно выше среди пациентов, не принимающих или нерегулярно принимающих антикоагулянты ($p < 0,0001$). В связи с этим для дальнейшего анализа мы приравнивали пациентов, нерегулярно принимающих антикоагулянт к не принимающим его.

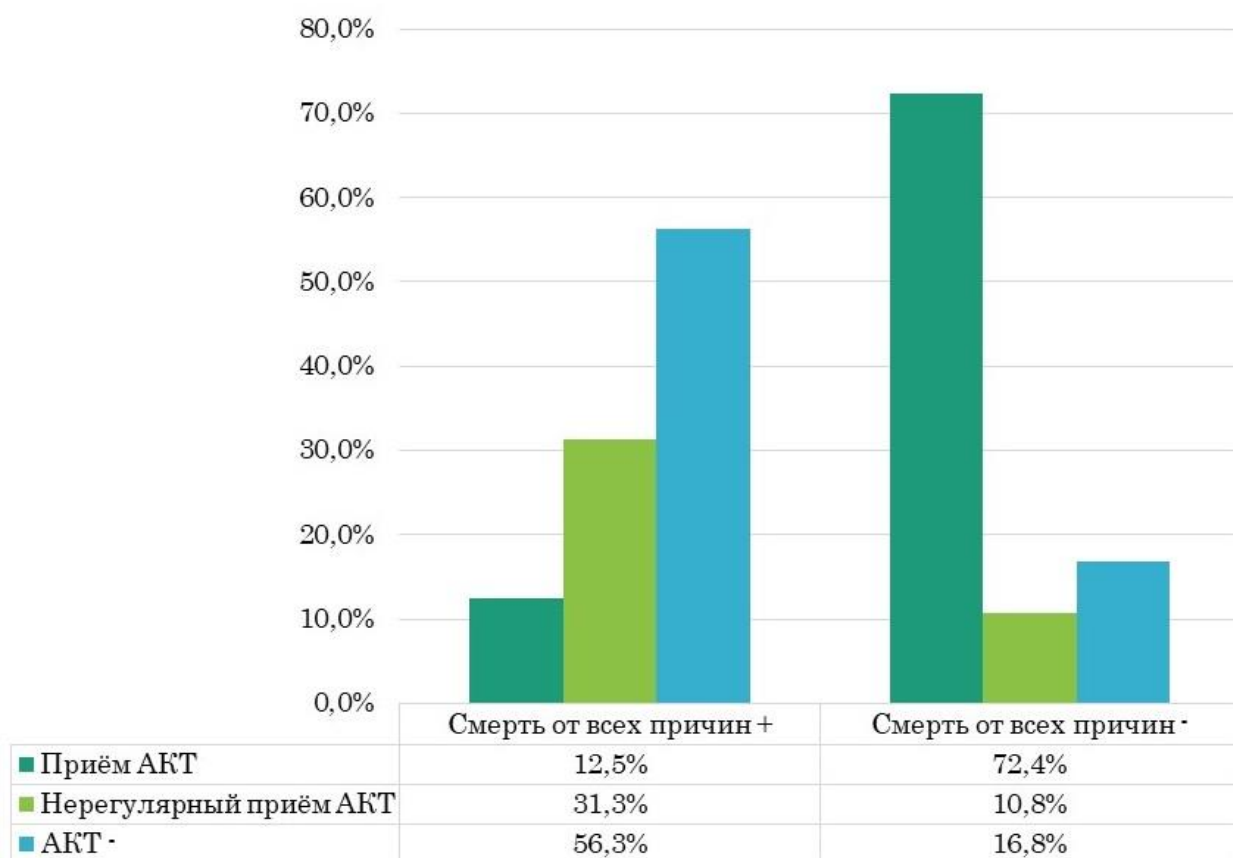


Рисунок 33 – Смертность у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от приема антикоагулянта

Проведен регрессионный анализ выживаемости Кокса, включены следующие переменные – возраст, пол, проживание в городе или сельской местности, отделение настоящей госпитализации, баллы по CHA2DS2VASc и HAS-BLED, сопутствующие заболевания (ИБС, ХСН, ГБ, СД, ХБП, ОНМК в анамнезе, форма ФП, реваскуляризация в анамнезе), лабораторные данные (уровень гемоглобина, глюкоза, креатинин, СКФ, калий, общий холестерин, ЛПНП), данные инструментальных исследований (ФВ ЛЖ, размер ЛП, СДЛА), лечение (ЧКВ, прием антикоагулянтов, β -блокаторов, иАПФ, БРА, БКК, МРА, диуретиков, статинов, АСК, сахароснижающих средств, нитратов). Показано, что статистическую значимость имели: проживание в городе и прием антикоагулянта снижает, а более старший возраст и мужской пол увеличивают риск смерти от всех причин (Таблица 20). На Рисунках 34–36 показаны кривые выживаемости для выявленных факторов риска.

Таблица 20 – Статистики значимых факторов риска смерти в регрессионной модели Кокса

Переменные в уравнении								
	В	Ст. ош.	Вальд	ст. св.	р	Exp (В)	ДИ 95,0% для Exp(В)	
							Нижняя	Верхняя
Пол (мужской)	0,671	0,315	4,525	1	0,033	1,956	1,054	3,629
Возраст	0,058	0,016	13,490	1	0,000	1,060	1,027	1,093
Проживание в городе	-0,991	0,322	9,455	1	0,002	0,371	0,197	0,698
Прием антикоагулянта	-1,383	0,321	18,591	1	0,000	0,251	0,134	0,470

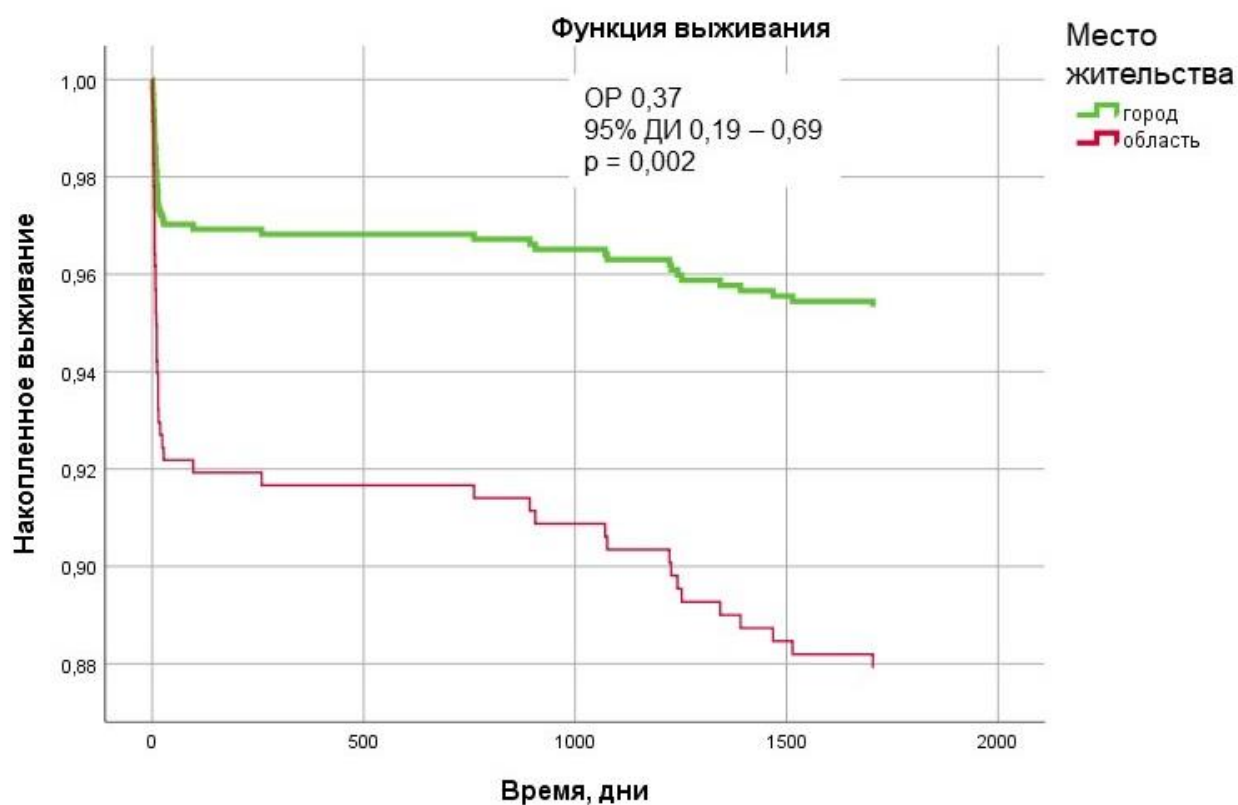


Рисунок 34 – Риск смерти у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от места жительства (регрессионная модель Кокса)

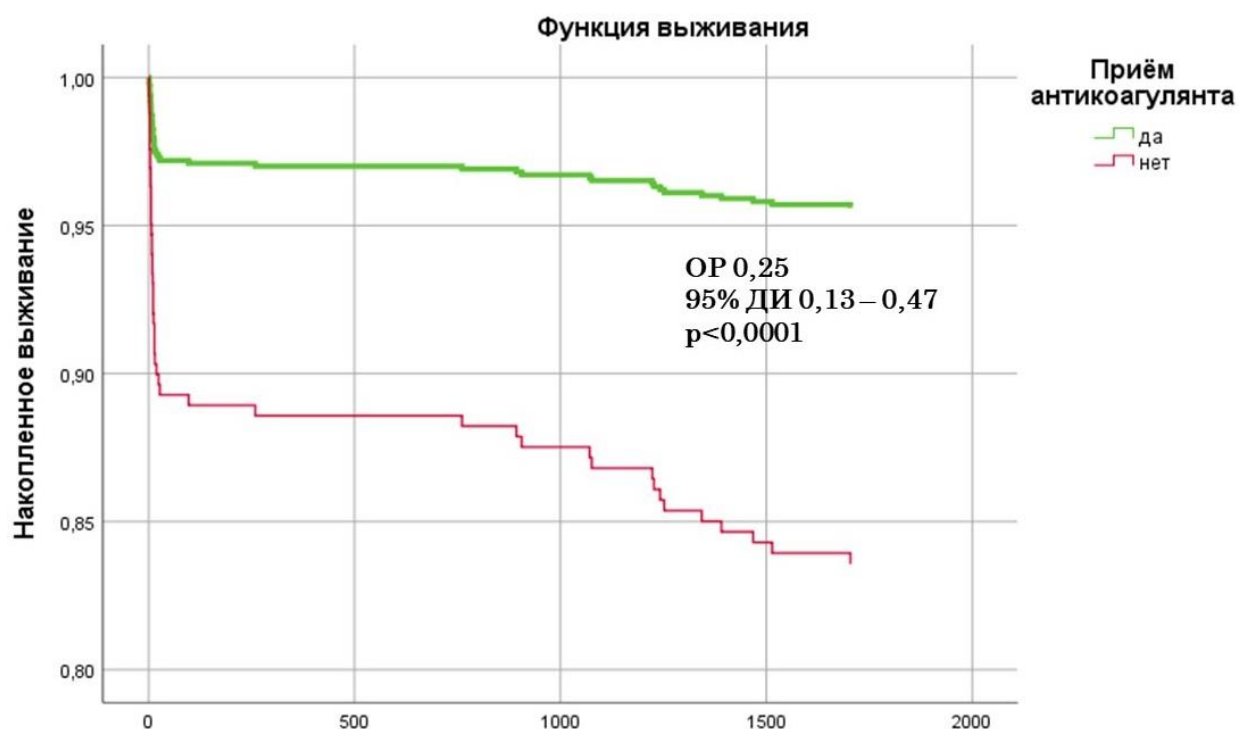


Рисунок 35 – Риск смерти у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от приема антикоагулянта (регрессионная модель Кокса)

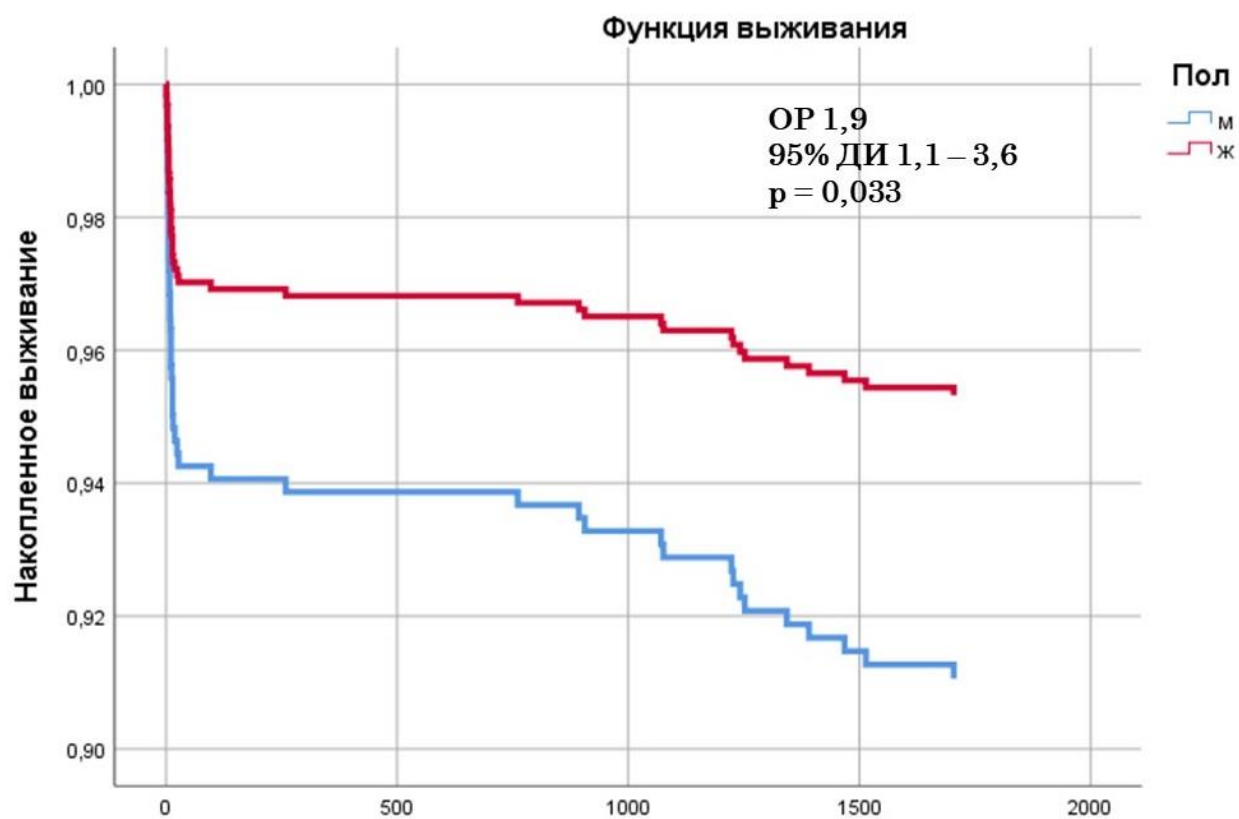


Рисунок 36 – Риск смерти у пациентов, включенных в исследование, в зависимости от пола (регрессионная модель Кокса)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Распространенность фибрилляции предсердий и частота назначения антикоагулянтной терапии у пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа

Одной из основных задач исследования было оценить частоту ФП среди пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров СКФО. По данным отечественных регистров частота ФП в госпитальных регистрах составляет 4,2% от всех случаев госпитализации за год в многопрофильный стационар, а по данным РЕКВАЗА ФП-ТУЛА – 6,8% от всех случаев госпитализации в отделения терапевтического профиля. Результаты нашего исследования показывают похожую статистику – частота ФП составила 3,4% в отделениях терапии, 6,3% в неврологических отделениях и 5,9% в отделении неотложной кардиологии [22].

Особенностью нашего исследования стала небольшая распространенность ФП (5,9%) среди пациентов, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара СКФО [2].

При анализе отечественных регистров и проспективных исследований частота ФП в кардиологических отделениях составляет от 15,53% (НИКА-ФП) до 21% (Красноярский регистр). Одной из возможных причин является то, что пациенты для анализа набирались в ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», которая является Региональным Сосудистым центром Ставропольского края (единственным в крае), в связи с маршрутизацией пациентов кардиологического профиля в эту больницу направляются больные с диагнозом «острый коронарный синдром» или «инфаркт миокарда». Таким образом, все пациенты, включенные в кардиологических отделениях – являются больными с ОКС, у которых распространенность ФП несколько ниже. Согласно зарубежным регистрам и данным клинических исследований, распространенность

ФП при ИМ может варьировать от 2% до 21% [46]. В Российских работах частота ФП при ОКС/ИМ составляет от 5,8% [26] до 18,2% [23]. Таким образом, наши данные отражают частоту ФП у пациентов с ОКС, характерную для РФ.

Наше исследование показало, что подавляющее большинство госпитальных пациентов нуждаются в назначении антикоагулянтной терапии (более 95%). Антикоагулянты назначены при выписке 75,6% пациентам, при этом показана достаточно большая гетерогенность в данных назначениях между отделениями настоящей госпитализации – наиболее часто антикоагулянты назначали в кардиологических отделениях, далее по убыванию – в неврологических и отделениях терапии. Подобный субанализ проведен впервые. Через 5 лет наблюдения доля пациентов, принимающих антикоагулянты, снизилась, но при этом оставалась довольно высокой и составляла 63,3%. Следует также отметить, что основная часть пациентов как при выписке, так и через 5 лет принимала НОАК – 68,7% в 2018 и 58,4% в 2023 г.

При анализе данных госпитальных регистров РЕКВАЗА (Курск, Тула, Москва), включавших 2235 пациентов с ФП, антикоагулянты были назначены при выписке в 54% случаев, через 2 года 41,2% пациентов продолжали принимать препараты. Следует отметить, что в набор пациентов во все регистры РЕКВАЗА происходил в 2012-14 гг и около 20% больных выписывались на терапии варфарином [10]

В Белгородском регистре НИКА-ФП, включавшем 429 пациентов с ФП (набор в исследование проводился в 2016-17 гг.), лишь у 22,4% пациентов антикоагулянтная терапия была эффективна на момент госпитализации (целевое значение МНО на терапии варфарином) [13].

Данные зарубежных регистров показывают совершенно иные цифры. Среди пациентов с высоким риском по шкале CHADS₂DS₂-VASc (более 2 баллов) антикоагулянты получали: 82,2% в регистре GLORIA-AF (2011-14 гг), 69% в GARFIELD-AF (2010-16 гг), 87 % в ORBIT-AF (2010-11гг и 2013-16 гг), 84,5% в EORP-AF (2013-16 гг) и 82,3% в PREFER in AF (2012-13 гг). Регистры GLORIA-AF, GARFIELD-AF и ORBIT-AF также показали, что частота назначения ОАК

значительно увеличилась преимущественно за счет прогрессивного увеличения частоты назначения НОАК: в GLORIA-AF с 1,9 до 47,6 %; в GARFIELD-AF с 3 до 43 %, в ORBIT-AF с 2 до 71 %. [29]

Суб-анализы российской популяции крупных международных регистров [16], а также отдельные одноцентровые регистры также показывают высокую долю пациентов, получающих АКТ. 88,4% в российском суб-анализе GLORIA-AF [65] и 88,1% в РЕКВАЗА-КЛИНИКА [34].

Несмотря на то, что в мире проблема назначения антикоагулянтной терапии и приверженности к ней как пациентов, так и врачей на амбулаторном этапе по большей части неактуальна, в нашей стране все не так однозначно. В нашем регистре у 24,4% больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений (CHA₂DS₂-VASc более 2 баллов) антикоагулянты не были назначены при выписке из стационара, через 5 лет антикоагулянты не принимали или принимали не регулярно 28,5%. Мы проанализировали основные причины отмены антикоагулянтов: в 44,3% это рекомендация врача, в 30,7% – кровотечение и в 20,5% – самостоятельная отмена. При анализе кровотечений за все время наблюдения было зарегистрировано лишь 6 больших кровотечений.

4.2 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов, госпитализированных в кардиологические отделения многопрофильных стационаров

Согласно действующим рекомендациям, пациентам с ОКС и ФП показано назначение тройной антитромботической терапии (антикоагулянт, АСК и ингибитор P2Y₁₂ рецепторов), продолжительность которой следует рассчитывать исходя из баланса рисков тромбозов и кровотечений, а также тактики лечения ОКС [18, 34, 58]. Следует также отметить, что в настоящее время для реваскуляризации пациентов с ОКС рекомендовано использовать стенты с лекарственным покрытием (СЛП) 2-го поколения [4, 77]. СЛП 2-го поколения представляют собой сочетание полимеров с повышенной биосовместимостью (постоянных или биоразлагаемых),

лекарственное покрытие — исключительно аналоги сиролимуса — и тонкого (50-100 мкм) каркаса из нержавеющей стали или кобальт-хромового или платино-хромового каркаса [52]. СЛП 2-го поколения имеют более высокие эффективность и безопасность по сравнению со СЛП 1-го поколения и ГМС. И хотя стенты 2-го поколения имеют аналогичные средние и долгосрочные риски смерти или ИМ в сравнении с ГМС, риск подострого и позднего тромбоза стента значительно ниже. Кроме того, риск очень позднего тромбоза стента, по крайней мере, сопоставим с ГМС и ниже, чем у СЛП раннего поколения [37].

В нашем исследовании реваскуляризация миокарда проведена у 67% пациентов с ОКС. Особенностью лечения являлось достаточно частое выполнение баллонной ангиопластики без дальнейшей имплантации стента (25%), а также то, что в подавляющем большинстве случаев при ЧКВ имплантировались голометаллические стенты (11,1%) и стенты с лекарственным покрытием 1-го поколения (26,3%, преимущественно сиролимус). Стенты с лекарственным покрытием 2-го поколения были имплантированы только 6 пациентам (1,4% от общего количества, включенных в исследование).

Большая часть пациентов с ОКС и ФП (99,2%), включенных в исследование, имели показания для постоянной терапии антикоагулянтами (риск ТЭО по шкале CHA2DS2VASc ≥ 2 баллов для мужчин и ≥ 3 баллов для женщин). 84,7% пациентов при выписке был назначен антикоагулянт в качестве монотерапии или в комбинации с антиагрегантами, причины неназначения антикоагулянта не отображались в медицинской документации. При сравнении с данными других регистров выявлялись сопоставимые данные: 83,8% при анализе 2-х сосудистых центров города Москвы [25], 74% при анализе тотального регистра ОКС по Краснодарскому краю – 54,7% при анализе назначения АКТ у пациентов с ФП в Рязани [37].

В настоящее время при выборе антитромботической терапии у пациентов после ОКС/ЧКВ с ФП мы можем основываться на результатах исследования WOEST, в котором применение клопидогрела в сочетании с пероральными антикоагулянтами по сравнению с тройной терапией (клопидогрел + АСК +

антикоагулянт) не приводило к повышению частоты тромбозов и тромбоэмболий при одновременном снижении частоты кровотечений. Также есть результаты 4 рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалась двойная терапия, состоящая из ингибитора P2Y₁₂ рецепторов (преимущественно клопидогреля) и дабигатрана в дозах 110 мг или 150 мг дважды в сутки (REDUALPCI) [56], ривароксабана в дозе 15 мг (PIONEERAF-PCI) [76], апиксабана 5 мг дважды в сутки (AUGUSTUS) [27], с тройной терапией (варфарин + АСК + ингибитор P2Y₁₂).

В нашем исследовании пациентам, перенесшим ЧКВ, назначалась терапия в соответствие с действующими на тот момент (2018 г) рекомендациями. Все пациенты с ЧКВ получили один из вариантов антитромботической терапии (тройную или двойную), в большинстве случаев (>80% пациентов) тройную схему. Доля пациентов с ЧКВ и ФП, которым при выписке назначалась ТАТ, по данным опубликованных исследований, достаточно высока и составляет 80% в Москве [5] 88% в Рязани [25] и 84% СКФО по нашим данным. В связи с этим можно сделать вывод, что следование рекомендациям среди врачей отделений неотложной кардиологии достаточно высоко. Продолжительность тройной терапии и выбор предпочтительного антикоагулянта значительно варьируют. Так, по данным Батуриной О.А. в терапии использовались все НОАК и варфарин (у 50% пациентов назначался ривароксабан), в публикации Переверзевой К.Г. в качестве антикоагулянта в тройной схеме использовались ривароксабан (62,9%) и варфарин, в нашем исследовании использовались все НОАК и варфарин (49,2% назначений пришлось на долю апиксабана). В качестве антагониста P2Y₁₂ рецепторов всегда использовался клопидогрел (во всех проанализированных работах).

В соответствие с современными рекомендациями продолжительность ТАТ у больных с ОКС и ФП сокращена до 1 – 7 дней, в связи с тем, что на момент сбора материала действовали рекомендации 2018 года продолжительность ТАТ была значительно длиннее и составила в среднем 6 месяцев (от 1 до 12 месяцев). Это значительно дольше, чем в работе Батуриной О.А., где у большинства пациентов продолжительность ТАТ составила 1 месяц.

В нашем исследовании также была проанализирована антитромботическая терапия и продолжительность ТАТ в зависимости от вида лечения (консервативно, ЧКВ, ТБКА). У большинства пациентов рекомендованная продолжительность тройной терапии составляла 1 или 6 месяцев. Наиболее значительные вариации имела терапия пациентов, леченных консервативно, от тройной терапии (что не входит в рекомендации у данной группы больных) до монотерапии антиагрегантом.

Также была проанализирована продолжительность ДАТ и ТАТ в зависимости от типа имплантируемого стента. В нашем исследовании основная часть ЧКВ выполнялась с помощью ГМС и СЛП 1-го поколения. Для СЛП 1-го поколения описаны поздние и очень поздние тромбозы стентов, и оставалась неясной необходимая продолжительность ДАТТ. Возможности монотерапии антикоагулянтом для профилактики тромбоза стента у этих больных также не изучена. В нашем исследовании этим пациентам назначалась двойная или тройная АТТ, продолжительность распределялась равномерно и составляла от 1 до 12 месяцев.

4.3 Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов, госпитализированных в неврологические отделения многопрофильных стационаров

Проведен анализ распространенности ФП среди пациентов, госпитализированных в неврологические отделения многопрофильных стационаров СКФО.

В отличие от существующих исследований в нашу работу включены не только пациенты с инсультами, но и больные с другими неврологическими патологиями и ФП. Таким образом в нашу выборку попали пациенты с ФП и ЧМТ, а также больные с аневризмами артерий головного мозга или после операций на ГМ. Данная когорта больных составила 11,8% (n=20) от всех пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения СКФО. Особенностью этих

больных был повышенный риск внутригоспитальной смертности ОР 31,3 (95% ДИ 10,9, 89,9; $p < 0,0001$) при сравнении с пациентами с другими нозологиями. В половине случаев таким больным назначались антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан), в том числе в НОАК редуцированных дозах. При субанализе – влияния АКТ на смертность среди этих пациентов не выявлено ($p = 0,625$).

Среди пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения стационаров СКФО, риск тромбоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2VASc был достоверно выше, чем у пациентов, госпитализированных в кардиологические и терапевтические отделения. Среднее значение составило $4,4 \pm 1,0$ против $3,5 \pm 1,2$ в кардиологии ($p < 0,0001$) и $4,0 \pm 0,9$ в терапии ($p = 0,001$). При этом в неврологических отделениях не было достоверного различия в среднем значении риска по шкале CHA2DS2VASc между мужчинами и женщинами, в отличие пациентов из других отделений.

Также обращало на себя внимание то, что большая часть пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения, имели постоянную форму ФП, в отличие от пациентов, госпитализированных в кардиологические и терапевтические отделения. Так частота постоянной формы ФП составила в неврологических отделениях 58% против 38% в кардиологии и 47% в терапии ($p = 0,021$). У трети пациентов, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров СКФО, фибрилляция предсердий выявлялась впервые в жизни. Распространенность впервые выявленной ФП составляет 27%, 31,3%, 26,6% и 29,7% среди пациентов, госпитализированных в кардиологические, терапевтические и неврологические отделения, а также у пациентов с инсультами (различного типа) соответственно ($p = 0,914$). Сходная частота (23,3%) впервые выявленной ФП продемонстрирована и в исследовании «АПОЛЛОН» (Антикоагулянтная терапия у Пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших кардиоэмболический инсульт) [14, 34]. Интересным наблюдением в нашем исследовании стало то, что среди пациентов с повторным ишемическим инсультом у 30,8% ФП была зарегистрирована впервые.

Таким образом, в неврологических отделениях возможна недооценка пароксизмальной ФП у пациентов, что приводит к увеличению повторных событий.

Следует также отметить, что четверть больных, госпитализированных в неврологическое отделение с ишемическими инсультами, перенесли ЧКВ в течение года до настоящей госпитализации и принимали ДАТ или ТАТ. Тем не менее достоверного влияния приема ТАТ или ДАТ на геморрагическую трансформацию инсульта или смертность мы не выявили.

Следует отметить, что при анализе внутригоспитальной смертности – назначение антикоагулянтов достоверно снижало шанс смерти у пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения стационаров СКФО, ОР 0,23 (95%ДИ 0,1, 0,6; $p = 0,005$).

4.4 Приверженность к антикоагулянтной терапии и прогноз, а также национальные особенности пациентов с фибрилляцией предсердий, госпитализированных в отделения терапевтического профиля стационаров Северо-Кавказского федерального округа

В нашем исследовании продемонстрирована хорошая приверженность пациентов к антикоагулянтной терапии. Так через 5 лет антикоагулянты продолжали принимать 276 пациентов (66,7% от общего количества включенных в исследование), при этом появилось около 10% больных, принимающих АКТ нерегулярно. При анализе смертности показано, что пациентов, не регулярно принимающих АКТ, можно приравнять к тем, кто не получает антикоагулянты.

Также необходимо отметить, что около 50% пациентов, отменивших АКТ, сделали это по рекомендации врача.

В нашем исследовании показана небольшая частота ишемических и геморрагических событий в течение 5 лет наблюдения. При анализе выживаемости с помощью регрессионной модели Кокса с поправкой на возраст, пол, проживание в городе или сельской местности, отделение настоящей госпитализации, баллы по

CHA2DS2VASc и HAS-BLED, сопутствующие заболевания (ИБС, ХСН, ГБ, СД, ХБП, ОНМК в анамнезе, тип ФП, реваскуляризация в анамнезе), лабораторные данные (уровень гемоглобина, глюкоза, креатинин, СКФ, калий, общий холестерин, ЛПНП), данные инструментальных исследований (ФВ ЛЖ, размер ЛП, СДЛА), лечение (ЧКВ, прием антикоагулянтов, β -блокаторов, иАПФ, БРА, БКК, МРА, диуретиков, статинов, АСК, сахароснижающих средств, нитратов) единственными достоверными факторами улучшающими прогноз пациентов были проживание в городе и прием антикоагулянта, в то время как более старший возраст и мужской пол ухудшали прогноз.

Также следует отметить, что подобные исследования населения, проживающего в СКФО, ранее не проводились, а исследуемая нами популяция обладает рядом особенностей. Во-первых, среди населения СКФО самая низкая в РФ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – 86,3 на 100 тыс. населения (2016г), подобные показатели характерны для высокоразвитых стран Европы и Азии (Испания – 98, Бельгия и Дания – 99, Франция – 84, Сингапур – 82, Южная Корея – 90 на 100 тыс. населения соответственно). Во-вторых, ожидаемая продолжительность жизни в СКФО выше, чем в целом по РФ 75,78 против 72,73 лет, и сравнима с ожидаемой продолжительностью жизни в крупных городах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Севастополь). В-третьих, в связи с традиционным укладом жизни большая часть пожилых людей в СКФО живет с родственниками, где за ними надлежаще ухаживают. В-четвертых, в состав СКФО преимущественно входят аграрные регионы, что благоприятно отражается на состоянии окружающей среды и риски ССЗ соответственно.

4.5 Ограничения исследования

Наше исследование имеет ряд ограничений. В первую очередь это размер выборки (значительно ниже, чем в крупных отечественных и зарубежных регистрах). Не менее важно и то, что в регистр включались пациенты, госпитализированные в стационары по различным причинам. Частоту выявления

ФП амбулаторно и частоту назначения антикоагулянтной терапии в первичном звене здравоохранения мы оценить не можем.

К ограничениям нашего исследования следует отнести то, что набор пациентов проводился на территории СКФО. Популяция СКФО обладает рядом особенностей.

Во-первых, среди населения СКФО самая низкая в РФ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – 86,3 на 100 тыс. населения (2016г), подобные показатели характерны для высокоразвитых стран Европы и Азии (Испания – 98, Бельгия и Дания – 99, Франция – 84, Сингапур – 82, Южная Корея – 90 на 100 тыс. населения соответственно). Во-вторых, ожидаемая продолжительность жизни в СКФО выше, чем в целом по РФ 75,78 против 72,73 лет, и сравнима с ожидаемой продолжительностью жизни в крупных городах РФ (Москва, Санкт-Петербург, Севастополь). В-третьих, в связи с традиционным укладом жизни большая часть пожилых людей в СКФО живет с родственниками, где за ними надлежаще ухаживают. В-четвертых, в состав СКФО преимущественно входят аграрные регионы, что благоприятно отражается на состоянии окружающей среды и рисках ССЗ соответственно.

Помимо особенностей региона к ограничениям исследования необходимо отнести и особенности маршрутизации больных в исследуемых регионах. В Ставропольском крае пациенты набирались в ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», которая является Региональным Сосудистым центром Ставропольского края (единственным в крае). В связи с этим в эту больницу направляются больные с диагнозом острый коронарный синдром или инфаркт миокарда. Таким образом часть пациентов с ФП и другими кардиологическими заболеваниями, госпитализированных в 2018 году в Ставрополе, была упущена в связи с тем, что этих больных направляли в другие стационары.

В РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница» анализировались истории болезни терапевтического (из них, 20 коек кардиологического профиля) и неврологического отделений. Следует отметить,

что особенностью этой больницы является наличие нейрореанимации и нейрохирургического отделения. В связи с этим основная часть пациентов с ФП, набранных в неврологических отделениях, была с диагнозом острый инсульт. Кроме того, в связи с наличием нейрохирургии в стационаре в регистр попали пациенты после нейрохирургических вмешательств и с травмами ГМ после ДТП. Целесообразность назначения антикоагулянтов таким больным не изучена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе проанализирована частота назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в СКФО. Данное исследование первое, в котором изучается данная проблема в этом регионе. Следует отметить, что все пациенты включались в регистр на основании анализа выписок из историй болезни за 2018г. В связи с этим большинство больных имели показания к назначению антикоагулянтной терапии.

Нами показано, что 75,6% пациентов назначали антикоагулянты при выписке из стационара, однако препараты в правильных дозах и в соответствии с текущими на тот момент рекомендациями были назначены 55,6% больных. «Правильность» назначения антикоагулянтов значительно варьировала между отделениями, в которых лечили больных. В связи с тем, что клинические рекомендации МЗ РФ в скором времени станут нормативными документами в медицинских учреждениях необходимо повышать осведомленность врачей о доказательных методах лечения, препаратах и их дозах.

При анализе данных по отделениям госпитализации показано, что у трети пациентов с повторным ишемическим инсультом ФП диагностируется впервые. Необходимо увеличить настороженность неврологов в отношении выявления ФП у пациентов с ишемическим инсультом.

Анализируя данные о приверженности к терапии, мы выяснили, что врачи первичного звена не меняют редуцированные дозы антикоагулянтов на полные, несмотря на отсутствие медицинских показаний к редуцированным дозам антикоагулянтов. Через 5 лет 63,3% пациентов продолжали принимать антикоагулянты. Важно, что в структуре причин отмены антикоагулянта значимое место (44%) занимает рекомендация врача по отмене данных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность фибрилляции предсердий среди пациентов, госпитализированных в отделения терапии, кардиологии и неврологии многопрофильного стационара в Северо-Кавказском федеральном округе, составляет 3,4%, 5,9% и 6,3% соответственно.

2. Среди пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, госпитализированных в терапевтические отделения многопрофильных стационаров СКФО, показания к назначению антикоагулянтов имели 99,8% пациентов, антикоагулянты назначены 75,6%, в соответствие с действующими рекомендациями – 55,6%. Среди пациентов с ФП, госпитализированных в кардиологические отделения, показания к профилактике ТЭО имели 99,2% больных, антикоагулянты назначены 84,6%, в соответствие с действующими рекомендациями – 71,8%. Среди пациентов с ФП, госпитализированных в неврологические отделения, показания к антикоагулянтной терапии имели 100% больных, антикоагулянты назначены 75,1%, в соответствие с действующими рекомендациями – 56,2%. Среди пациентов с ФП, госпитализированных в терапевтические отделения, показания к назначению антикоагулянтов имели 100% больных, антикоагулянты назначены 68,5%, в соответствие с действующими рекомендациями – 45%.

3. Антикоагулянтная терапия назначена 75,6% пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий при выписке из стационара. Через 5 лет 63,3% пациентов продолжили принимать антикоагулянт, наиболее частыми причинами отмены лечения были: рекомендация врача (44,3%), кровотечение (30,7%) и самостоятельная отмена (20,5%).

4. Среди пациентов, госпитализированных с инсультом, впервые выявленная ФП зарегистрирована в 33,3% случаев. При этом у больных с повторным ишемическим инсультом ФП диагностируется впервые у 32,1%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение обучающих мероприятий по повышению информированности врачей первичного звена здравоохранения о показаниях к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, дозах препаратов, и особенно о соотношении риск/польза у пациентов с малыми кровотечениями на фоне приема антикоагулянтов.

2. Рекомендуется проведение обучающих мероприятий, а также популяризации информации о рисках фибрилляции предсердий и возможностям антикоагулянтной терапии для профилактики тромбоэмболических осложнений среди пациентов с ФП для повышения приверженности к терапии антикоагулянтами.

3. Рекомендуется активное проведение диагностического поиска, направленного на выявление ФП, в неврологических отделениях, особенно среди пациентов с повторными ишемическими инсультами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК – Антагонист витамина К
АГ – Артериальная гипертензия
АД – Артериальное давление
АКТ – Антикоагулянтная терапия
АКШ – Аортокоронарное шунтирование
АСК – Ацетилсалициловая кислота
АТТ – Антитромботическая терапия
ББК – Блокаторы кальциевых каналов
БРА – Блокаторы рецепторов альдостерона
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВЧК – Внутричерепные кровотечения
ГМ – Головной мозг
ГМС – Голометаллический стент
ДАТТ – Двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ – Доверительный интервал
ЖКК – Желудочно-кишечное кровотечение
ЗПА – Заболевания периферических артерий
иАПФ – Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – Ишемическая болезнь сердца
ИМ – Инфаркт миокарда
ЛПНП – Липопротеиды низкой плотности
МНО – Международное нормализованное отношение
МРА – Антагонист минералокортикоидных рецепторов
ОКС – Острый коронарный синдром
ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – Относительный риск
ОШ – Отношение шансов
ПОАК – Прямые оральные антикоагулянты

РКИ – Рандомизированное клиническое исследование

СД – Сахарный диабет

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

ТАТ – Тройная анти тромботическая терапия

ТБКА – Транслюминальная баллонная ангиопластика

ТИА – Транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – Тромбоэмболия легочной артерии

ТЭО – Тромбоэмболические осложнения

ФП – Фибрилляция предсердий

ХБП – Хроническая болезнь почек

ХСНпФВ – Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

ХСНснФВ – Хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка

ХСНсФВ – Хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка

ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство

ЧМТ – Черепно-мозговая травма

ЭКГ – Электрокардиограмма

ЭхоКГ – Эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра РЕКВАЗА ФП – Ярославль / В.В. Якусевич, Е.М. Позднякова, В.В. Якусевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 149-152.
2. Антикоагулянтная терапия в условиях стационара у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий / З.А. Алимова, А.А. Быкова, З.К. Салпагарова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2023. – № 16 (4). – С. 390-397.
3. Антикоагулянтная терапия у пациентов с ишемическим инсультом и фибрилляцией предсердий (данные регистра отделений терапевтического профиля многопрофильных стационаров Северо-Кавказского федерального округа) / З.А. Алимова, А.А. Быкова, З.К. Салпагарова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2025. – № 30 (5). – С. 66-73.
4. Баркаган, З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромботической профилактики и терапии / З.С. Баркаган // Гематология и трансфузиология. – 2005. – Т. 50, № 4. – С. 3-9.
5. Батурина, О.А. Комбинированная антитромботическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших острый коронарный синдром : эффективность и безопасность : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 ; 14.03.06 / Батурина Ольга Александровна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)]. – Москва, 2021. – 115 с.
6. Больные с фибрилляцией предсердий в условиях многопрофильного стационара: структура госпитализации, сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и медикаментозная терапия (данные регистра РЕКВАЗА ФП-ТУЛА) / М.Н. Валиахметов, Т.А. Гомова, М.М. Лукьянов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 495-505.

7. Быкова, А.А. Прогностическое значение динамики показателей оксидативного стресса у пациентов с острым коронарным синдромом : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Быкова Александра Александровна; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2015. – 24 с.
8. Выживаемость пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек, получающих ингибиторы ХА фактора, в ковидную и доковидную эпохи / З.К. Салпагарова, З.А. Алимова, А.А. Быкова [и др.] // Кардиология 2022: Новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет. Тезисы конгресса. – Казань, 2022. – С. 360.
9. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Клинические рекомендации / Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции (ВНОА) в сотрудничестве с Российским кардиологическим обществом (РКО) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ). – Москва, 2020. – 185 с.
10. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом фибрилляция предсердий в условиях реальной амбулаторно- поликлинической практики (по данным регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА) / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 366-377.
11. Динамика функции почек у пациентов с ХБП и ФП, получающих дабигатран / Н.А. Новикова, З.К. Салпагарова, М.И. Чашкина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – № 17(2). – С. 186-192.
12. Дюжева, Е.В. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения разных стран / Е.В. Дюжева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 101.
13. Зарудский, А.А. Антикоагулянтная терапия в реальной клинической практике по данным Наблюдательного Исследования по Контролю Антикоагулянтной терапии у пациентов с Фибрилляцией Предсердий (НИКА-ФП).

/ А.А. Зарудский, А.А. Гаврилова, Т.С. Филиниченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – № 16 (1). – С. 19-23.

14. Золотовская, И.А. Фибрилляция предсердий: клинико-диагностические характеристики и их прогностическая значимость у пациентов, перенесших кардиоэмболический инсульт : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.04 / Золотовская Ирина Александровна; [Место защиты: ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Самара, 2019. – 310 с.

15. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда и как это влияет на смертность в стационаре / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2012. – Т. 8, № 5. – С. 681-684.

16. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации данные глобального регистра GLORIA AF / Е.В. Шляхто, А.В. Ежов, С.А. Зенин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9. – С. 21-27.

17. Мавьева, А.А. Особенности заболеваемости цереброваскулярными болезнями в ставропольском крае в контексте реализации краевой программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Ставропольском крае» / А.А. Муравьева, Ю.В. Михайлова, С.А. Стерликов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 3. – С. 903-929.

18. Масленникова, Ю.В. Особенности клинического течения, лечения и исходов у больных ИБС с фибрилляцией предсердий по данным проспективного госпитального регистра отделений кардиологического, терапевтического и неврологического профиля в условиях областного центра ЦФО : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.05 / Масленникова Юлия Вениаминовна; [Место защиты: Кур. гос. мед. ун-т МЗ РФ]. – Курск, 2018. – 124 с.

19. Масленникова, Ю.В. Сравнительная оценка сочетанной сердечно-сосудистой патологии и антитромбоцитарной терапии у больных с различными

формами фибрилляции предсердий: данные регистра РЕКВАЗА ФП – Курск / Ю.В. Масленникова, В.П. Михин, М.М. Лукьянов // Профилактическая медицина. – 2016. – № 19(2-2). – С. 53.

20. Муравьева, А.А. Популяционные результаты внедрения системы мероприятий по снижению смертности от цереброваскулярных болезней в ставропольском крае / А.А. Муравьева, Ю.В. Михайлова, С.А. Стерликов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2023. – Т. 69, № 3. – С. 4.

21. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПРОФИЛЬ / С.Ю. Марцевич, А.Р. Навасардян, Н.П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 35-39.

22. Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в отделениях терапевтического профиля многопрофильных стационаров Северо-Кавказского федерального округа / З.А. Алимова, А.А. Быкова, З.К. Салпагарова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – № 19 (55). – С. 16-21.

23. Особенности использования оральных антикоагулянтов у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра РЕКОРД) / А.Д. Эрлих, К.Г. Ткаченко, А.А. Утемов [и др.] // Лечебное дело. – 2017. – № 1. – С. 51-56.

24. Постановление Правительства Ставропольского края от 25 июня 2019 г. No 277-п «Об утверждении краевой программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Ставропольском крае». – URL: <https://shpakrb.ru/files/ZAKON/Regionalnoe/2020/277-p.pdf>. – Текст : электронный.

25. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики / С.А. Бойцов, М.М. Лукьянов, С.С. Якушин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(6). – С. 44-50.

26. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «портрете» больного и ближайших исходах заболевания в

- сравнении с регистром ЛИС-1 / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Семенова, Н.П. Кутишенко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (1). – С. 63-68.
27. Результаты субанализов рандомизированного клинического исследования AUGUSTUS / Т.В. Павлова, П.Д. Дуплякова, О.В. Шкаева, С.П. Кривова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3S. – С. 4104.
28. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (9). – С. 4701.
29. Решетько, О.В. Анализ антитромботической терапии фибрилляции предсердий в международных и российских регистрах / О.В. Решетько, А.В. Соколов, Н.В. Фурман // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 1. – С. 91.
30. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Усачева, А.В. Нелидова, О.М. Куликова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2021. – № 100 (2). – С. 159-165.
31. Соколова, А.А. Совершенствование стратегии профилактики инсульта у коморбидных пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических осложнений в амбулаторной практике : диссертация ... доктора медицинских наук : 3.1.20. / Соколова Анастасия Андреевна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.21]. – Москва, 2022. – 263 с.
32. Ставропольский край. Социальный портрет региона / В.С. Белозеров, Н.А. Щитова, П.П. Турун [и др.] // Социальный атлас российских регионов. – URL: <http://www.ecoross.ru/files/atlas/stavr.shtml>. – Текст : непосредственный.
33. Стратегия социально-экономического развития Северо-Кавказского федерального округа до 2025 года : Утверждена распоряжением Правительства

Российской Федерации от 6 сентября 2010 г. № 1485-р. – URL: <http://skfo.gov.ru/district/soc/sed/>. – Текст : непосредственный.

34. Структура сердечно-сосудистой патологии и медикаментозного лечения у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью: данные госпитального регистра РЕКВАЗА-КЛИНИКА / Е.В. Степина, М.М. Лукьянов, М.А. Бичурина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – № 19 (2-2). – С. 73-74

35. Терапия антагонистами витамина К у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий / З.К. Салпагарова, М.И. Чашкина, А.А. Быкова [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – № 13(4). – С. 355-360.

36. Тучков, А.А. Оценка динамики антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение 2015-2017 гг. по данным регистра клиники Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера г. Красноярск / А.А. Тучков, Н.Г. Гоголашвили, Р.А. Яскевич // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – № 15(1). – С. 43-48.

37. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра / О.Ю. Кореннова, С.Н. Мальцев, А.В. Петренко, Е.Ю. Булахова // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 4. – С. 8-10.

38. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, А.Ю. Суворов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 18-24.

39. Чашкина, М.И. Безопасность и эффективность ривароксабана у пациентов с поздними стадиями хронической болезни почек, имеющих показания к антикоагулянтной терапии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.20.; 3.1.32. / Чашкина Мария Игоревна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.21]. – Москва, 2022. – 101 с.

40. Энциклопедический справочник. – URL: <http://council.gov.ru/services/reference/10497/#>. – Текст : непосредственный.

41. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation / V. Fuster, L.E. Rydén, D.S. Cannom [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 12(7). – P. 257-354.

42. Aging and multimorbidity: new tasks, priorities, and frontiers for integrated gerontological and clinical research / E. Fabbri, M. Zoli, M. Gonzalez-Freire [et al.] // *Journal of the American Medical Directors Association*. – 2015. – Vol. 16(8). – P. 640-647.

43. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and intracranial hemorrhage / H.C. Diener, S. Stanford, A. Abdul-Rahim [et al.] // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2014. – Vol. 14(9). – P. 1019-1028.

44. Antithrombotic treatment pattern in newly diagnosed atrial fibrillation patients and 2-year follow-up results for dabigatran-treated patients in the Africa/Middle-East Region: Phase II results from the GLORIA-AF registry program / R.R. Azar, H.I. Ragy, O. Kozan [et al.] // *International Journal of Cardiology: Heart & Vascular*. – 2021. – Vol. 34. – P. 100763.

45. Assessment of venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients: concordance between PRETEMED guide and the recommendations of the VIII conference of the American College of Chest Physicians / P. Gallardo Jiminez, R. Guijarro Merino, V. Vallejo Herrera [et al.] // *Medicina Clínica (Barcelona)*. – 2012. – Vol. 139(11). – P. 467-474.

46. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications / J. Schmitt, G. Duray, B.J. Gersh [et al.] // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30(9). – P. 1038-1045.

47. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K

Antagonist Treatment (AVERROES) trial / G.C. Flaker, J.W. Eikelboom, O. Shestakovska [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43(12). – P. 3291-3297.

48. Byrne, S. Review of thromboembolic prophylaxis in patients attending Cork University Hospital / S. Byrne, D.T. Weaver // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2013. – Vol. 35(3). – P. 439-446.

49. CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk factors to predict first cardiovascular hospitalization among atrial fibrillation/atrial flutter patients / G.V. Naccarelli, M.P. Panaccio, G. Cummins, N. Tu // *American Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 109(10). – P. 1526-1533.

50. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with nonvalvular atrial fibrillation: part 1 / H.C. Diener, J. Aisenberg, J. Ansell [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38(12). – P. 852-859.

51. Clinical causes and treatment of the thrombotic storm / T.L. Ortel, C.S. Kitchens, D. Erkan [et al.] // *Expert Review of Hematology*. – 2012. – Vol. 5(6). – P. 653-659.

52. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324(7329). – P. 71-86.

53. Connolly, G.C. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers, and a risk score / G.C. Connolly, A.A. Khorana // *Thrombosis Research*. – 2019. – Vol. 125(2). – P. 1-7.

54. Contemporary trends in oral anticoagulant prescription in atrial fibrillation patients at low to moderate risk of stroke after guideline-recommended change in use of the CHADS2 to the CHA2DS2-VASc score for thromboembolic risk assessment / D.F. Katz, T.M. Maddox, M. Turakhia [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. – 2017. – Vol. 10. – P. 003476.

55. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves / J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, M. Brueckmann [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369(13). – P. 1206-1214.

56. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation / P. Christopher, M.D. Cannon, L. Deepak [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377(16). – P. 1513-1524.
57. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial) / S. Bansilal, Z. Bloomgarden, J.L. Halperin [et al.] // American Heart Journal. – 2015 Oct. – Vol. 170(4). – P. 675-682.
58. eGFR and Albuminuria in Relation to Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study / N. Bansal, L.R. Zelnick, A. Alonso [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2017. – Vol. 12(9). – P. 1386-1398.
59. Eurostat. European Statistical Office. – URL: <https://ec.europa.eu/eurostat>. – Текст : электронный.
60. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation / A.J. Camm, G. Accetta, G. Ambrosio [et al.] // Heart. – 2017. – Vol. 103(4). – P. 307-314.
61. Fernandez Capitin, M.C. Epidemiology of thromboembolic diseases: atrial fibrillation, venous thromboembolic disease, and acute coronary syndrome / M.C. Fernandez Capitin // Medicina Clínica (Barcelona). – 2016. – Vol. 139(2). – P. 4-9.
62. Friberg, L. Evaluation of risk stratification schemes for ischemic stroke and bleeding in 182,678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study / L. Friberg, M. Rosenqvist, G.Y. Lip // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33(12). – P. 1500-1510.
63. Fries, D. Thrombosis prophylaxis in critically ill patients / D. Fries // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2022. – Vol. 161(3-4). – P. 68-72.
64. Gage, B.F. Can we rely on RE-LY? / B.F. Gage // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361. – P. 1200-1202.

65. GARFIELD-AF: a worldwide prospective registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke / J.P. Bassand, P.N. Apenteng, D. Atar [et al.] // *Future Cardiol.* – 2021. – Vol. 17(1). – P. 19-38.
66. Geographic disparities in the incidence of stroke among patients with atrial fibrillation in the United States / J.S. Claxton, P.L. Lutsey, R.F. MacLehose [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* – 2019. – Vol. 28(4). – P. 890-899.
67. How to measure comorbidity: a critical review of available methods / V. De Groot, H. Beckerman, G.J. Lankhorst, L.M. Bouter // *Journal of Clinical Epidemiology.* – 2003. – Vol. 56(3). – P. 221-229.
68. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study / A.S. Go, M.C. Fang, N. Udaltsova [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119(10). – P. 1363.
69. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders / F. Rodeghiero, A. Tosetto, T. Abshire [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8(9). – P. 2063-2065.
70. Merli, G.J. The new oral anticoagulants: a challenge for hospital formularies / G.J. Merli // *Hospital Practice.* – 2012. – Vol. 40(3). – P. 126-128.
71. Muneu, I. Recurrent venous thromboembolic events – a prospective study / I. Muneu, I. Munteanu // *Pneumologia.* – 2012. – Vol. 61(4). – P. 214-220.
72. Nadal, M.J. Prophylaxis of venous thromboembolic disease in the critical patient / M.J. Nadal // *Revista de Enfermería.* – 2016. – Vol. 36(1). – P. 18-23.
73. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II: rationale and design of the ORBIT-AF II registry / B.A. Steinberg, R.G. Blanco, D. Ollis [et al.] // *American Heart Journal.* – 2014. – Vol. 168(2). – P. 160-167.
74. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke / M. Naccarato, F. Chiodo Grandi, M. Dennis [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2010. – Vol. 4(8). – P. CD001922.

75. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates / W. Kannel, R. Wolf, E. Benjamin [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 1998. – Vol. 82(8A). – P. 2N-9N.
76. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI / C.M. Gibson, R. Mehran, C. Bode [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375(25). – P. 2423-2434.
77. Safe and Effective Anti-coagulation in the Outpatient Setting: A Systematic Review of the Evidence / H.E. Bloomfield, B.C. Taylor, A. Krause [et al.]. – Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US), 2011.
78. Temporal trends in antithrombotic treatment of real-world UK patients with newly diagnosed atrial fibrillation: findings from the GARFIELD-AF registry / P.N. Apenteng, H. Gao, F.D.R. Hobbs [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8(1). – P. e0189.
79. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients with Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study / S.J. Connolly, L. Wallentin, M.D. Ezekowitz [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. 237-243.
80. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) / B.A. Steinberg, E.D. Peterson, S. Kim [et al.] // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131(5). – P. 488-494.
81. Venous thromboembolism risk assessment: rationale, objectives, and methodology – the ARTE study / A. Frania, J.A. De Sousa, P. Felicissimo, D. Ferreira // *Acta Médica Portuguesa*. – 2011. – Vol. 24(2). – P. 575-582.
82. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 study / S.S. Chugh, R. Havmoeller, K. Narayanan [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 129(8). – P. 837-847.
83. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation / A.J. Camm, P. Amarencu, S. Haas [et al.] // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37(14). – P. 1145-1153.